

(12) PATENT

(19) NO

(11) 328149

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

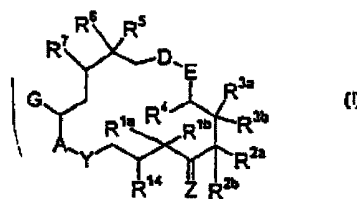
C07D 493/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20015278	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.05.01 PCT/IB00/00657
(22)	Inng.dag	2001.10.29	(85)	Videreføringsdag	2001.10.29
(24)	Løpedag	2000.05.01	(30)	Prioritet	1999.04.30, DE, 19921086 1999.11.04, DE, 19954228 2000.03.27, DE, 10015836
(41)	Alm.tilgj	2001.12.21			
(45)	Meddelt	2009.12.21			
(73)	Innehaver	Schering AG, Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, DE			
(72)	Oppfinner	Ulrich Klar, Isegrimsteig 8 A, 13503 BERLIN, DE Werner Skuballa, Mattersburger Weg 12, 13465 BERLIN, DE Wolfgang Schwede, Magdeburger Strasse 41A, 16548 GLIENECKE, DE Rosemarie Lichtner, Berlin, DE Bernd Buchmann, Erdmannstrasse 44, 16540 HOHEN NEUENDORF, DE Jens Hoffmann, Walterstrasse 13, 16567 MÜHLENBECK, DE			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO			

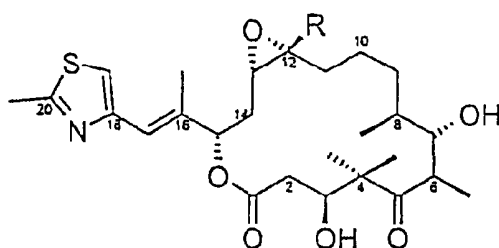
(54)	Benevnelse	Epoksy-epotilonforbindelser, fremgangsmåte for deres fremstilling, deres anvendelse for fremstilling af farmasøytiske preparater og de farmasøytiske preparater.
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen beskriver nye 6- alkenyl- og 6-alkynyl-epotilonderivater av generell formel (I) hvori R^{1a} , R^{1b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A, Y, D, E, G, Y og Z har de betydninger som er angitt i beskrivelsen. De nye forbindelser interagerer med tubulin ved stabilisering av mikrotubuli som dannes. De er i stand til å innvirke på cellespaltning på en fasespesifikk måte og finner således anvendelse ved behandling av sykdommer eller tilstander assosiert med behov for celledvekst, deling og/eller proliferering. Forbindelsene er således egnet for behandling av ondartede tumorer, f.eks. ovarie-, mage-, tykktarms-, adeno-, bryst-, lunge-, hode- og nakkekarsinomer, ondartet melanom, akutt lymfocytisk og myelocytisk leukemi. I tillegg er de egnet for anti-angiogeneseterapi så vel som for behandling av kroniske inflammatoriske sykdommer slik som psoriasis, artritt. Metoder for anvendelse og fremstilling av forbindelsene er også beskrevet.



Bakgrunn for oppfinnelsen

Höfle et al. beskriver den cytotoksiske virkning av de naturlige substanser epotilon A (R = hydrogen) og epotilon B (R = metyl) med følgende formel:



i f.eks. Angew. Chem. [Applied Chem.], 1996, 108, 1671-1673. På grunn av deres *in vitro* selektivitet for brystcellelinjer og intestinale cellelinjer, og deres signifikant høyere aktivitet overfor P-glykoproteindannende, multiresistente tumorlinjer i sammenligning med taxol, så vel som deres fysikalske egenskaper som er bedre enn de til taxol, f.eks. en vannløselighet som er høyere med en faktor på 30, er denne nye strukturelle klasse spesielt fordelaktig for utvikling av et farmasøytisk middel for behandling av ondartede tumorer.

De naturlige substanser er ikke tilstrekkelig stabile verken kjemisk eller metabolsk for utviklingen av farmasøytiske midler. For å eliminere disse ulemper er modifikasjoner av den naturlige substans nødvendig. Slike modifikasjoner er bare mulig med en total synteseløsning og krever syntesestrategier som muliggjør en bred modifisering av den naturlige substans. Formålet med de strukturelle forandringer er også å øke det terapeutiske område. Dette kan gjøres ved å forbedre selektiviteten av virkningen og/eller øke den aktive styrke og/eller redusere uønskede toksiske bieffekter slik som de som er beskrevet i Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647.

Den totale syntese av epotilon A er beskrevet av Schinzer et al. i Chem. Eur. J. 1996, 2, nr. 11, 1477-1482 og i Angew. Chem. 1997, 109, nr. 5, s. 543-544. Epotilonderivater er allerede beskrevet av Höfle et al. i WO 97/19086. Disse deri-

vater ble fremstilt ved å starte fra naturlig epotilon A eller B. Også epotiloner C og D (dobbelbinding mellom karbonatomene 12 og 13: epotilon C = deoksyepotilon A; epotilon D = deoksyepotilon B) er beskrevet som mulige utgangsprodukter for dette
5 formål.

En annen syntese av epotilon og epotilonderivater er beskrevet av Nicolaou et al. i Angew. Chem. 1997, 109, nr. 1/2, s. 170-172. Syntesen av epotilon A og B og flere epotilonanaloger er beskrevet i Nature, vol. 387, 1997, s. 268-272; og
10 syntesen av epotilon A og dets derivater er beskrevet i J. Am. Chem. Soc., vol. 119, nr. 34, 1997, s. 7960-7973, så vel som syntesen av epotilon A og B og flere epotilonanaloger i J. Am. Chem. Soc., vol. 119, nr. 34, 1997, s. 7974-7991 også av Nicolaou et al.

15 Nicolaou et al. beskriver også i Angew. Chem. 1997, 109, nr. 19, s. 2181-2187, fremstilling av epotilon A-analoger under anvendelse av fast-fase kombinasjonssyntese. Flere epotilon B-analoger er også beskrevet der.

Epotilonderivater, i enkelte tilfeller også epotilon C
20 og D, er også beskrevet i patentsøknader WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 og WO 99/58534.

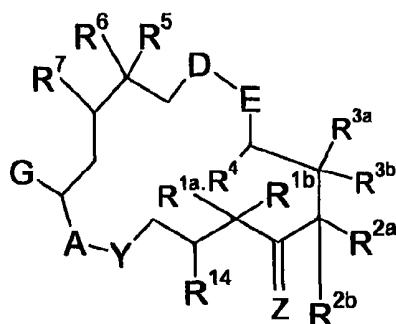
I de tidligere kjente epotilonderivater ble ikke noe alkenyl-, alkynyl- eller epoksyradikal tilveiebrakt på karbon-
25 atom 6 (se den ovenfor angitte formel) av epotilonskjelettet.

Sammendrag av oppfinnelsen

Et mål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye epotilonderivater som er både kjemisk og metabolsk stabile
30 nok for utvikling av farmasøytiske midler og som er bedre enn naturlige derivater når det gjelder deres terapeutiske område, deres selektivitet av virkning og/eller uønskede toksiske bieffekter og/eller deres aktive styrke.

Ved ytterligere studie av foreliggende beskrivelse og
35 etterfølgende krav vil ytterligere mål og fordeler med oppfinnelsen bli tydelige for fagmannen.

Innbefattet innen oppfinnelsen er nye epotilonderivater og forbindelser som er kjennetegnet ved generell formel I

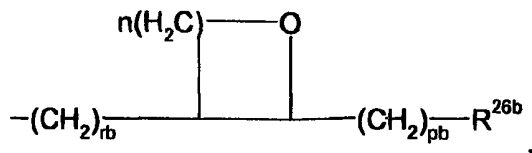


I,

hvor

R^{1a}, R^{1b} er C₁-C₆-alkyl;R^{2a} betegner hydrogen;

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



n betegner 0,

ra, rb er like eller forskjellige og betegner 0 til 4,

pa, pb er like eller forskjellige og betegner 0 til 3,

25 R^{3a} betegner hydrogen,

R^{3b} betegner OH,R¹⁴ betegner OR^{14a}, hvor R^{14a} er hydrogen,R⁴ betegner C₁-C₆-alkyl;R^{26b} er hydrogen;

30 R⁵ betegner C₁-C₆-alkyl;

R⁶, R⁷ betegner hver et hydrogenatom, eller tatt sammen en ytterligere binding eller et oksygenatom,

G betegner en gruppe X=CR⁸-, benzotiazolyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl, eller benzoksazolyl

35 eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl,

R⁸ betegner halogen, eller C₁-C₆-alkyl;

X betegner pyridyl-CH- eventuelt N-oksido-substituert, tiazolyl-CH- eventuelt N-oksido-substituert eller

eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl, eller oksazolyl-
CH- eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl,

D-E betegner en gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

A-Y betegner en gruppe $-O-C(=O)-$, og

5 Z betegner et oxygenatom.

Det foretrekkes at R^{1a} og R^{1b} i hvert tilfelle betegner en metylgruppe.

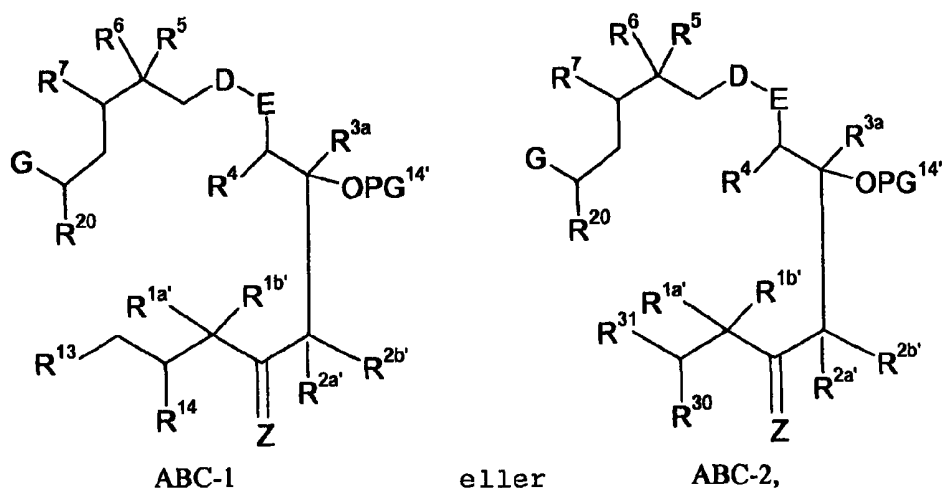
Det foretrekkes at G er en gruppe $X = \mathbb{C}R^8$.

Fortrinnsvis er R⁸ et fluoratom.

10 Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstill-
ing av en forbindelse av formel I som er kjennetegnet ved at den
omfatter:

syklisering av en forbindelse av formel ABC-1 eller

ABC-2



hvor R^{14} , Z , R^{3a} , R^4 , D , E , R^5 , R^6 , R^7 og G har de betydninger som er angitt i krav 1,

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ og $R^{2b'}$ har de betydninger som er angitt for R^{1a} ,

30 R^{1b} , R^{2a} og R^b i krav 1,

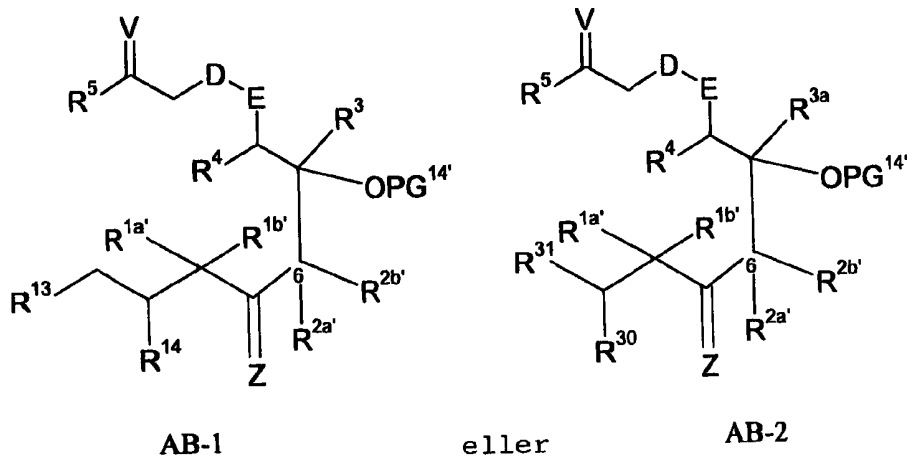
R^{13} betegner CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} eller $COHal$,

R^{13a} betegner hydrogen, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-aralkyl eller sammen en -(CH₂)_o-gruppe eller sammen en CR^{15a}R^{15b}-gruppe,

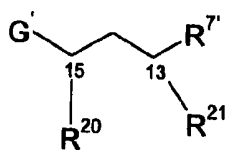
35 R^{13b} betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl, C_7 - C_{20} -
aralkyl, hver eventuelt substitueret,

R^{15a}, R^{15b} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C₁-C₁₀-alkyl, aryl, C₇-C₂₀-aralkyl eller sammen en -(CH₂)_q-gruppe,

- PG^{14'} er hydrogen eller en beskyttende gruppe,
 R²⁰ betegner halogen, N₃, NHR²⁹, en hydroksygruppe, en beskyttet hydroksygruppe O-PG², en beskyttet amino-gruppe NR²⁹PG², en C₁-C₁₀-alkylsulfonyloksygruppe som eventuelt kan være perfluorert, en benzoyloksygruppe som eventuelt er substituert med C₁-C₄-alkyl, nitro, klor eller brom, en NR²⁹SO₂CH₃-gruppe, en NR²⁹C(=O)CH₃-gruppe og en CH₂-C(=O)-CH₃-gruppe,
 R³⁰ betegner hydrogen,
 R³¹ betegner hydroksyl, eller
 R³⁰, R³¹ betegner sammen et oksygenatom eller en C₂-C₁₀-alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet,
 R³⁰, R³¹ betegner uavhengig en C₁-C₁₀-alkoksygruppe.
 Forbindelsen av formel ABC-1 eller ABC-2 fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt AB-1 eller AB-2

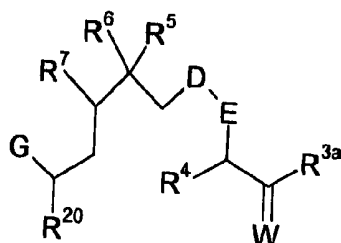


med fragment C_f,



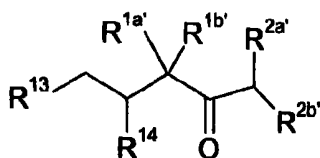
Cf

eller omsetning av mellomprodukt BC



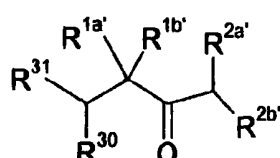
BC,

med fragment A-1 eller A-2



A-1

eller



A-2

20 hvori

V betegner et oxygenatom, to alkoksygrupper OR¹⁷, en C₂-C₁₀-alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller H/OR¹⁶,

W betegner et oxygenatom, to alkoksygrupper OR¹⁹, en C₂-C₁₀-alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller H/OR¹⁸,

R¹⁶, R¹⁸, uavhengig av hverandre, betegner hydrogen eller en beskyttende gruppe PG¹,

R¹⁷, R¹⁹, uavhengig av hverandre, betegner C₁-C₂₀-alkyl eventuelt substituert,

G' betegner en gruppe X=CR^{8'}-, et bisyklisk eller trisyklisk arylradikal,

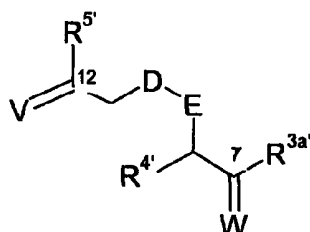
R^{8'} har den betydning som allerede er angitt i generell formel I for R⁸,

R^{7'} betegner et hydrogenatom,

R^{13a} betegner hydrogen, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, SO₂-aralkyl eller sammen en -(CH₂)₆-gruppe eller sammen en CR^{15a}R^{15b}-gruppe,

- R^{13b} betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl, hver eventuelt substituert,
- R^{15a} , R^{15b} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl, aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_q$ -gruppe,
- 5 X betegner et oksygenatom, to alkoksygrupper OR^{23} , en C_2 - C_{10} -alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, H/OR^9 eller gruppen $CR^{10}R^{11}$, hvorved
- 10 R^{23} betegner et C_1 - C_{20} -alkylradikal,
- R^9 betegner hydrogen eller en beskyttende gruppe PG^3 ,
- R^{10} , R^{11} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl-, C_6 - C_{12} -aryl- eller C_7 - C_{20} -aralkylradikal, hvert eventuelt substituert, eller R^{10} og R^{11} sammen med
- 15 metylenkarbonatomet betegner en 5- til 7-leddet, karbo- syklisk ring, og
- R^{21} betegner en hydroksygruppe, halogen, en beskyttet hydroksygruppe OPG^3 , et fosfoniumhalogenidradikal $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenyl; Hal = F, Cl, Br, I), et
- 20 fosfonatradikal $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} -alkyl eller fenyl) eller et fosfinoksidradikal $P(O)Ph_2$ (Ph = fenyl),
- $R^{14'}$ betegner hydrogen, OR^{14a} , Hal , OSO_2R^{14b} ,
- R^{14a} betegner hydrogen, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_o$ -gruppe eller sammen en $CR^{15a}R^{15b}$ -
- 25 gruppe,
- R^{14b} betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl, hver eventuelt substituert,
- o betegner 2 til 4,
- q betegner 3 til 6, og
- 30 de andre variabler er som ovenfor definert.

Mellomproduktene AB-1 og AB-2 er fremstilt ved omsetning av fragmenter A-1, A-2 eller C_f med fragment B_f



Bf

10 hvori $R^{3a'}$, $R^{4'}$ og $R^{5'}$ har de betydninger som er angitt for R^{3a} , R^4 og R^5 .

Som alkylgrupper skal forstås rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper med 1-6 karbonatomer slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl og heksyl.

Forbindelsene som er nevnt nedenfor, er foretrukne i henhold til oppfinnelsen:

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-

8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-

8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-

8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-

8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5, 9-dion

5 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-
10 8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion
20

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion
25

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-
30 8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion
35

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-klor-2-
(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7- (prop-
2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-
5 (prop-2-en-1-yl)-3- (1-klor-2- (2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-
8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-
dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-
metyl-2- (2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-
10 7- (oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-
10- (oksasyklopropylmetyl)-3- (1-metyl-2- (2-metyltiazol-4-yl)-
etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5, 9-dion

15 (4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-
fluor-2- (2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-
7- (oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-
10- (oksasyklopropylmetyl)-3- (1-fluor-2- (2-metyltiazol-4-yl)-
20 etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-
klor-2- (2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-
(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

25 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-
10- (oksasyklopropylmetyl)-3- (1-klor-2- (2-metyltiazol-4-yl)-
etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
dekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-metyl-
30 2- (2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-
(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-
(but-3-yn-1-yl)-3- (1-metyl-2- (2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-
35 dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16- (1-fluor-
2- (2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-
(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

5 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
10 8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion
20

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion
25

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
30 8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion
35

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

5 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
10 8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-
20 7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
25 dekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-
30 10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-
35 7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

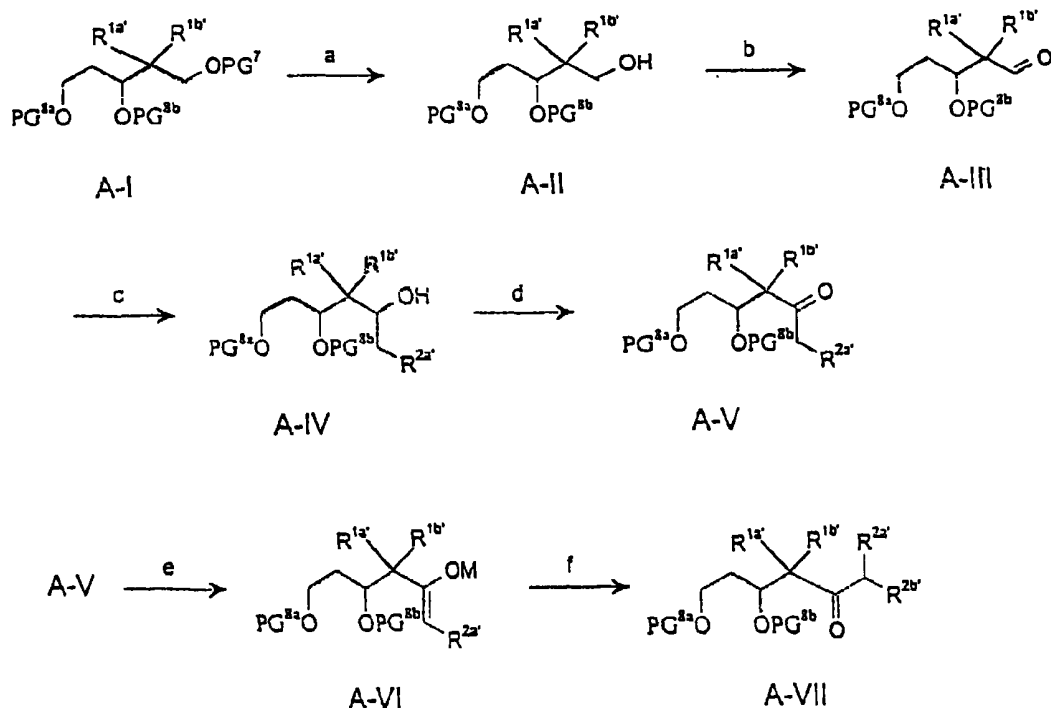
(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion.

Fremstilling av delfragmenter A_f:

Delfragmentene (syntesekomponentene) av generell formel A-1 kan fremstilles ved å starte fra forløperne beskrevet i WO 99/07692, slik som f.eks. A-I. Dette forklares ytterligere ved hjelp av eksemplet i reaksjonsskjema 1.

Reaksjonsskjema 1



Trinn a (A-I → A-II):

Hydroksylgruppen som beskyttes av PG^7 i A-1, frigis. Som beskyttende gruppe PG^7 er de beskyttende grupper beskrevet ovenfor og som er kjent innen faget, slik som f.eks. metoksymetyl-, metoksyetyl-, etoksyetyl-, tetrahydropyranyl-, tetrahydrofuranyl-, trimetylsilyl-, trietylsilyl-, tert.-butyldimetylsilyl-, tert.-butyldifenylsilyl-, tribenzylsilyl-, triisopropylsilyl-, benzyl-, para-nitrobenzyl-, para-metoksybenzyl-, formyl-, acetyl-, propionyl-, isopropionyl-, pivalyl-, butyryl- eller benzoylradikaler, egnet. En gjennomgang finnes i f.eks. "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Foretrukne er de beskyttende grupper som kan spaltes under virkningen av fluorid, slik som f.eks. trimetylsilyl-, tert.-butyldimetylsilyl-, tert.-butyldifenylsilyl-, tribenzylsilyl- eller triisopropylsilylradikalet.

Spesielt foretrukket er tert.-butyldimetylsilylradikalet, triisopropylsilylradikalet og tert.-butyldifenylsilylradikalet.

Som beskyttende grupper PG^{8a} og PG^{8b} er de grupper som allerede er nevnt for PG^7 , egnet, og sammen en $-CR^{28a}R^{28b}$ -gruppe hvori R^{28a} og R^{28b} kan være like eller forskjellige og betegne hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl, aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl.

Foretrukne er de $-CR^{28a}R^{28b}$ -beskyttende grupper hvori R^{28a} og R^{28b} betegner C_1 - C_8 -alkyl, eller R^{28a} betegner hydrogen og R^{28b} betegner aryl.

Spesielt foretrukket er en $-C(CH_3)_2$ -gruppe.

Beskyttende gruppe PG^7 spaltes i henhold til en prosess som er kjent innen faget. Dette er en silyleter slik at for spalting er reaksjonen med fluorider egnet, slik som f.eks. tetrabutylammoniumfluorid, hydrogenfluorid-pyridinkompleks, kaliumfluorid eller anvendelse av fortynnede mineralsyrer, anvendelse av katalytiske mengder av syrer slik som f.eks. para-toluensulfonsyre, para-toluensulfonsyre-pyridiniumsalt, kamfersulfonsyre i alkoholiske løsninger, fortrinnsvis i etanol eller isopropanol.

Trinn b (A-II → A-III):

Oksidasjonen av den primære alkohol i A-II til aldehyd A-III utføres i henhold til metoder velkjente innen faget.

Eksempelvis kan nevnes oksidasjon med pyridiniumklorkromat, pyridiniumdikromat, kromtrioksid-pyridinkompleks, oksidasjon i henhold til Swern eller beslektede metoder, f.eks. ved anvendelse av oksalyklorid i dimetylsulfoksid, anvendelse av Dess-Martin-perjodinan, anvendelse av nitrogenoksider slik som f.eks. N-metyl-morfolino-N-oksider i nærvær av egnede katalysatorer slik som f.eks. tetrapropylammoniumperrutenat i inerte løsningsmidler. Foretrukket er oksidasjonen i henhold til Swern, så vel som med N-metyl-morfolino-N-oksider under anvendelse av tetrapropylammoniumperrutenat.

15 Trinn c (A-III → A-IV):

Reaksjonen av aldehyder A-III til alkoholer av formel A-IV utføres med organometalliske forbindelser av teoretisk formel $M-CHR_2R^{2a'}$, hvori M betegner indium, et alkalimetall, fortrinnsvis litium, eller et divalent metall MX, hvori X 20 betegner et halogen, og radikal $R^{2a'}$ har de ovenfor angitte betydninger. Som et divalent metall er magnesium og sink foretrukne; som halogen er X fortrinnsvis klor, brom og jod.

Trinn d (A-IV → A-V):

25 Oksidasjonen av den sekundære alkohol i A-IV til keton A-V utføres i henhold til betingelsene som er nevnt under trinn b). Foretrukket er oksidasjon med N-metyl-morfolino-N-oksider under anvendelse av tetrapropylammoniumperrutenat.

30 Trinn e (A-V → A-VI):

For valgfri innføring av et radikal $R^{2b'}$ som, bortsett fra hydrogen, kan ha de allerede nevnte betydninger, omdannes ketonet av generell formel A-V til enolatet hvor M betegner motionkationen ved anvendelse av sterke baser slik som for- 35 trinnsvis litiumdiisopropylamid.

Trinn f (A-VI → A-VII):

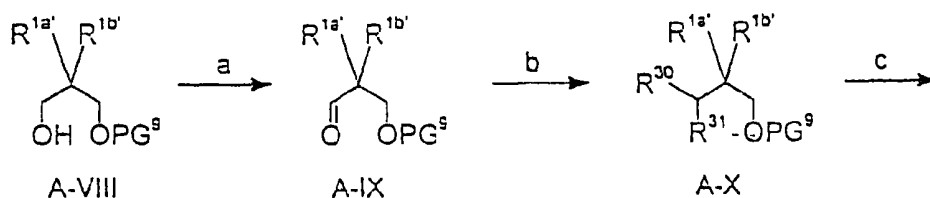
Enolatet av formel A-VI omsettes med en forbindelse av generell formel $X-R^{2b'}$ hvori X betegner et halogen eller en annen

forlatende gruppe slik som f.eks. et alkylsulfonat eller arylsulfonat. Som halogen er X fortrinnsvis klor, bromid og jod.

Delfragmentene (syntesekomponenter) av generell formel A-2 kan fremstilles ved kjente metoder slik som de som er beskrevet i Angew. Chemie 1996, 108, 2976-2978. En annen prosess er vist i reaksjonsskjema 2:

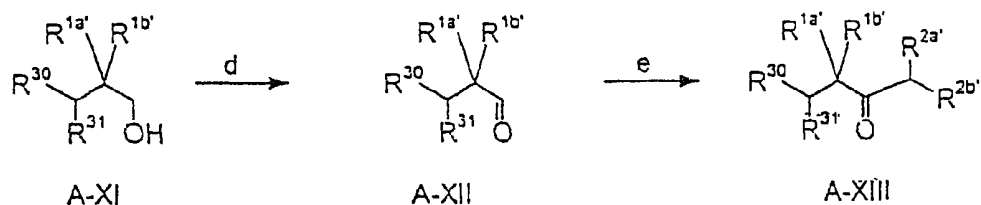
Reaksjonsskjema 2

10



15

20



Trinn a (A-VIII → A-IX):

25

Oksidasjonen av den primære alkohol i A-VIII til aldehyd A-IX utføres i henhold til metodene som er beskrevet for reaksjonsskjema 1, trinn b. Oksidasjonen i henhold til Swern og med N-metyl-morfolino-N-oksid under anvendelse av tetrapropylammoniumperrutenat er foretrukket.

30

Trinn b (A-IX → A-X):

Karbonylgruppen i A-IX kan eventuelt omdannes til et ketal i henhold til metoder velkjente innen faget.

Trinn c (A-X → A-XI):

35

Hydroksylgruppen som er beskyttet i A-X med PG⁹, frigis. Som beskyttende gruppe PG⁹ er de beskyttende grupper som er beskrevet under reaksjonsskjema 1, trinn a, egnet. Foretrukne er de beskyttende grupper som kan spaltes under virkningen av

fluorid, slik som f.eks. trimetylsilyl-, tert.-butyldimetylsilyl-, tert.-butyldifenylsilyl-, tribenzylsilyl- eller triisopropylsilylradikalet.

Spesielt foretrukket er tert.-butyldimetylsilylradikalet, triisopropylsilylradikalet og tert.-butyldifenylsilylradikalet.

Trinn d (A-XI → A-XII):

Oksidasjonen av den primære alkohol i A-IX til aldehyd A-XII utføres i henhold til metodene som er beskrevet for reaksjonsskjema 1, trinn b. Oksidasjonen i henhold til Swern og med N-metyl-morfolino-N-oksid under anvendelse av tetrapropylammoniumperrutenat er foretrukket.

Trinn e (A-XII → A-XIII):

Innføring av radikalene $R^{2a'}$ og/eller $R^{2b'}$ og fremstilling av keton A-XIII utføres som beskrevet under reaksjonsskjema 1 i trinn c til f.

Trinn f (A-XIII → A-XIV):

Delfragmentene (syntesekomponentene) av generell formel B_f kan fremstilles ved kjente metoder slik som beskrevet i WO 99/07692.

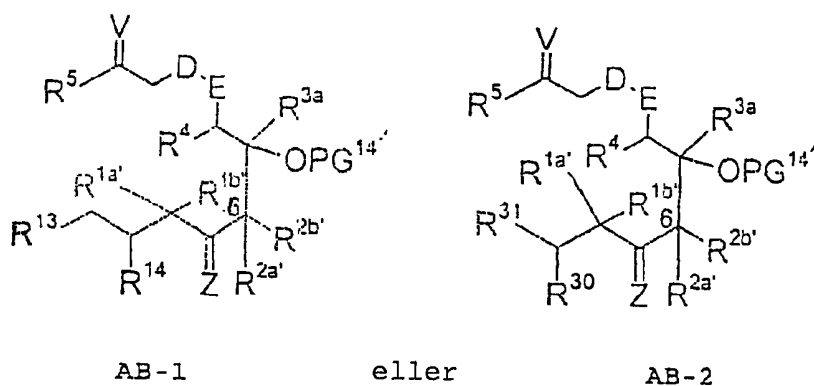
Trinn g (A-XIV → A-XV):

Delfragmentene (syntesekomponentene) av generell formel C_f kan fremstilles som beskrevet i DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 og WO 99/07692 så vel som i PCT/EP00/01333 og eksempel 21.

Fremstilling av delfragmenter A_f , B_f og C_f og deres syklisering til I utføres også analogt med hva som er beskrevet i WO 99/07692 for utallige epotilonderivater, med den forskjell at i de kjente derivater er det ikke noe umettet radikal i 6-stilling. WO 99/07692 bekrefter allerede den generelle anvendelighet av synteseprinsippet som er beskrevet nedenfor for forbindelsene ifølge oppfinnelsen. I tillegg er utallige syntesekomponenter av generell formel A_f , B_f og C_f beskrevet i WO 99/07692, med hvilken, eventuelt i modifisert form i tilfellet av substitusjon i henhold til oppfinnelsen ved karbon 6, andre

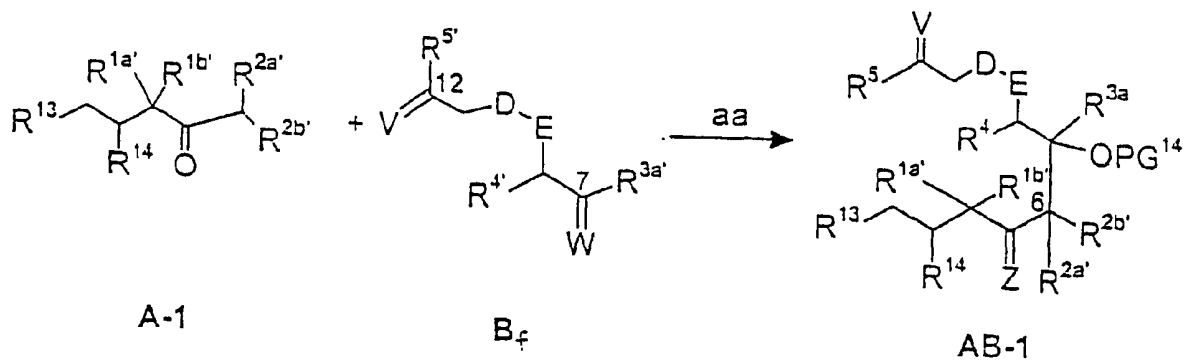
forbindelser av generell formel I krevd her, erholdes. Syntese-
komponenter av generell formel C_f, hvori som R⁸, et halogenatom,
spesielt et fluor-, klor- eller bromatom er til stede, er
gjenstand for DE 199 07 480.1 så vel som PCT/EP00/01333.

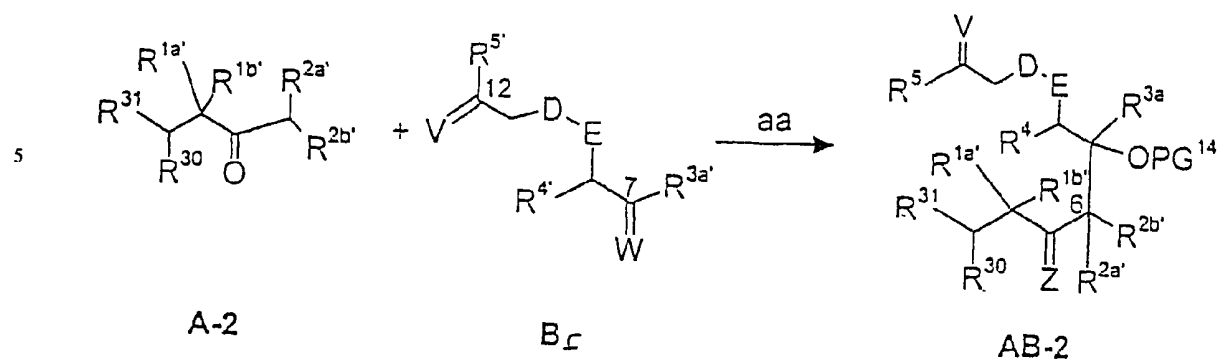
Delfragmenter av generell formel AB



hvor R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R¹³, R¹⁴, R³⁰, R³¹, V og Z
har de tidligere angitte betydninger, og PG^{14'} betegner et hydro-
genatom eller en beskyttende gruppe PG, kan erholdes fra de
ovenfor nevnte fragmenter A_f og B_f i henhold til prosessen som er
vist i reaksjonsskjema 3.

Reaksjonsskjema 3





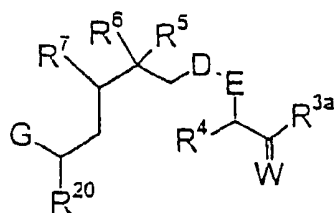
Trinn aa ($A_f + B_f \rightarrow AB$):

Forbindelse B_f, hvori W betegner et oksygenatom og eventuelt tilstedeværende ytterligere karbonylgrupper er beskyttet, alkyleres med enolatet av en karbonylforbindelse av generell formel A_f. Enolatet dannes ved virkningen av sterke baser slik som f.eks. litiumdiisopropylamid, litiumheksametyldisilazan ved lave temperaturer.

15

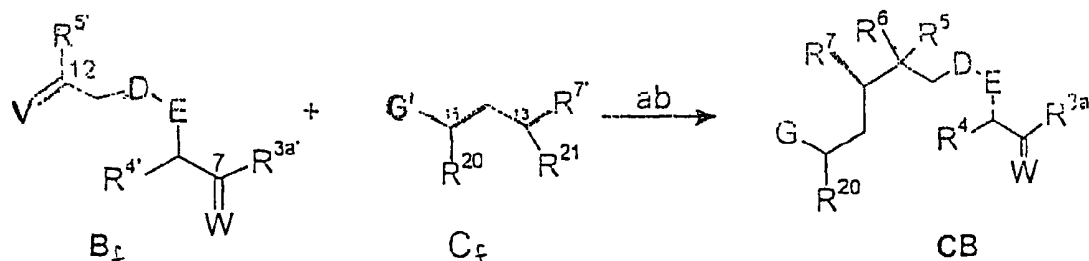
Delfragmenter av generell formel BC

20



30 hvori R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R²⁰, D, E, G og W har de tidligere angitte betydninger, erholdes fra de tidligere beskrevne fragmenter B_f og C_f i henhold til den prosess som er vist i reaksjonsskjema 4.

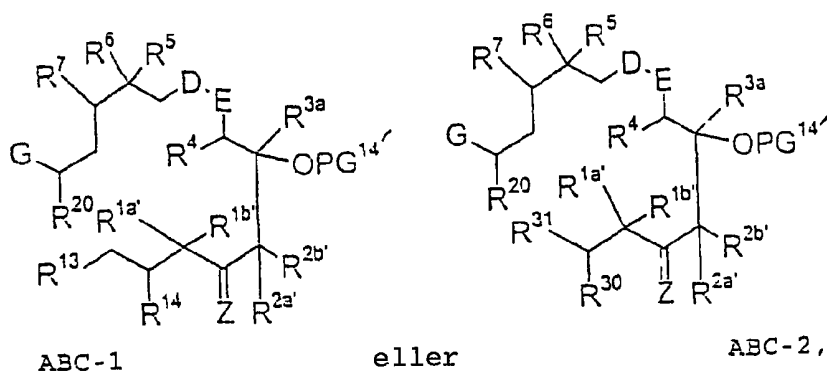
Reaksjonsskjema 4



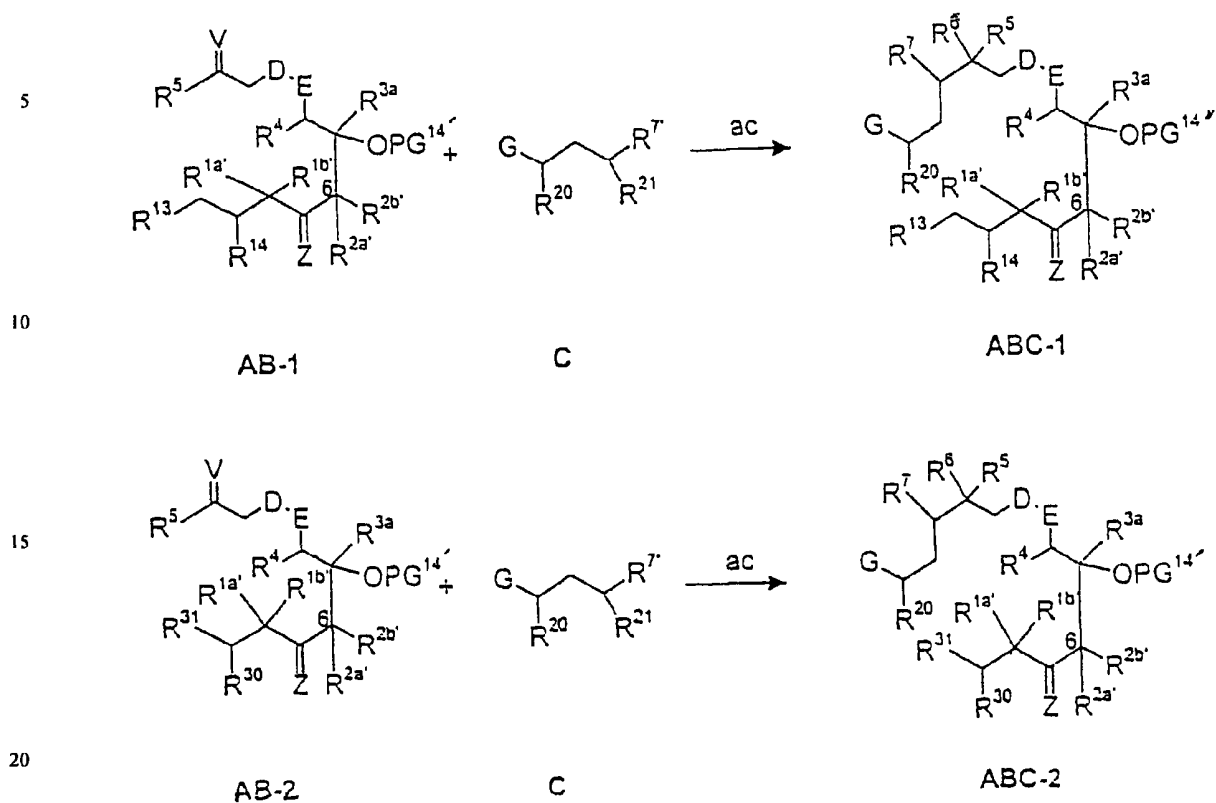
Trinn ab ($B_f + C_f \rightarrow CB$):

Forbindelse C_f , hvori R^{21} betegner et Wittig-salt, og eventuelt tilstedeværende ytterligere karbonylgrupper er beskyttet, deprotoneres med en egnet base slik som f.eks. n-butyllitium, litiumdiisopropylamid, kalium-tert.-butanolat, natrium- eller litium-heksametyldisilazid, og omsettes med en forbindelse B_f , hvori V betegner oksygen og W betegner to alkoksygrupper OR^{19} , en C_2 - C_{10} -alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet eller har H/OR^{18} .

Delfragmenter av generell formel ABC ($AB + C_f$)

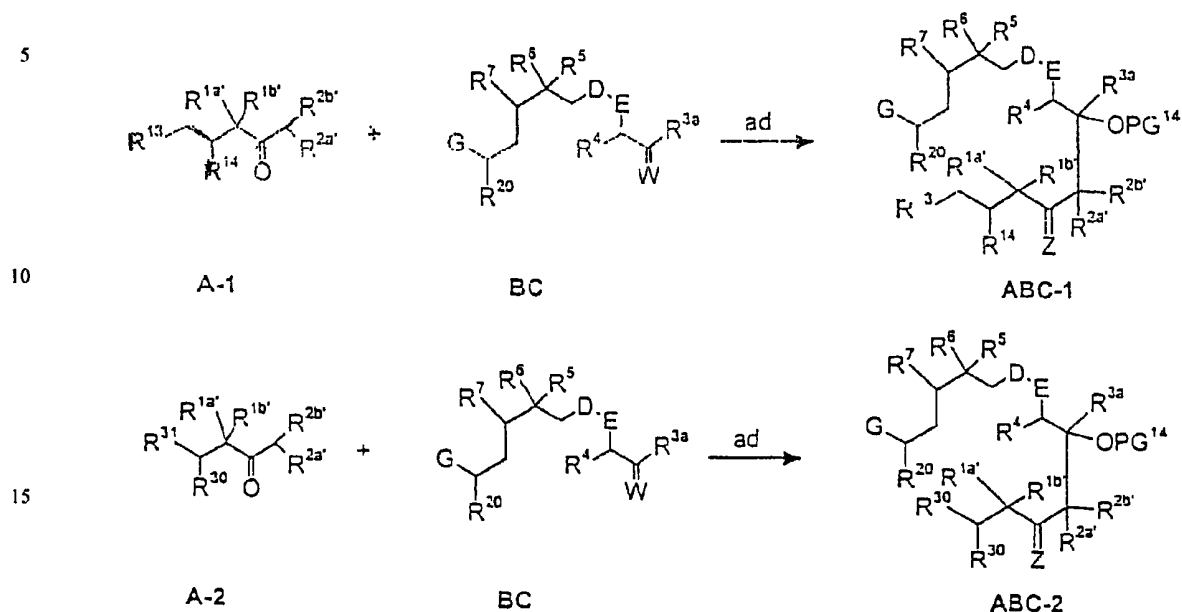


hvor $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , R^{30} , R^{31} , D, E, G og Z har de tidligere angitte betydninger, og $PG^{14'}$ betegner et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe PG, erholdes fra de tidligere beskrevne fragmenter AB og C i henhold til den prosess som er vist i reaksjonsskjema 5 og reaksjonsskjema 6.

Reaksjonsskjema 5

Trinn ac (AB + C_f → ABC):

Forbindelse C_f, hvori R²¹ betegner et Wittig-salt, og eventuelt tilstedeværende ytterligere karbonylgrupper eventuelt er beskyttet, deprotoneres med en egnet base slik som f.eks. n-butyllitium, litiumdiisopropylamid, kalium-tert.-butanolat, natrium- eller litium-heksametyldisilazid, og omsettes med en forbindelse AB, hvori V betegner et oksygenatom.

Reaksjonsskjema 620 Trinn ad ($A_f + BC \rightarrow ABC$):

Forbindelse BC, hvori W betegner et oksygenatom og eventuelt tilstedeværende ytterligere karbonylgrupper er beskyttet, alkyleres med enolatet av en karbonylforbindelse av generell formel A_f . Enolatet dannes ved virkningen av sterke

25 baser slik som f.eks. litiumdiisopropylamid, litiumheksametyl-disilazan ved lave temperaturer.

Trinn ae ($ABC-1 \rightarrow I$):

Forbindelser ABC-1, hvori R^{13} betegner en karboksylsyre CO_2H og R^{20} betegner en hydroksylgruppe eller en aminogruppe, omsettes i henhold til metoder velkjente innen faget for dannelsen av store makrolider eller makrolaktamer til forbindelser av formel I, hvori A-Y betegner en $O-(C=)$ -gruppe eller $NR^{29}-C(=O)$ -gruppe. For laktondannelse er f.eks. den metode som er

35 beskrevet i "Reagents for Organic Synthesis", vol. 16, s. 353, under anvendelse av 2,4,6-triklorbenzosyreklorid og egnede baser slik som f.eks. trietylamin, 4-dimetylaminopyridin, natriumhydrid, foretrukket. For laktamdannelsen er omsetning av amino-

syren (R^{13} er en karboksylsyre CO_2H og R^{20} en NHR^{29} -gruppe) med difenylfosforylazid i nærvær av en base foretrukket.

Trinn af (ABC-1 $\rightarrow$ I):

5 Forbindelser ABC-1, hvori R^{13} betegner en gruppe CH_2OH og R^{20} betegner en hydroksylgruppe, kan fortrinnsvis omsettes ved anvendelse av trifenylfosfin og azodiestere slik som f.eks. azodikarboksylsyredietylester, til forbindelser av formel I hvori A-Y betegner en $O-CH_2$ -gruppe.

10 Forbindelser ABC hvori R^{13} betegner en gruppe CH_2-Hal eller CH_2OSO_2 -alkyl eller CH_2OSO_2 -aryl eller CH_2OSO_2 -aryl og R^{20} betegner en hydroksylgruppe, kan sykliseres til forbindelser av formel I hvori A-Y betegner en $O-CH_2$ -gruppe, etter deprotonering med egnede baser slik som f.eks. natriumhydrid, n-butyllitium, 15 4-dimetylaminopyridin, Hünigs base, alkylheksametyldisilazaner.

Trinn ag (ABC-2 $\rightarrow$ 1):

Forbindelser ABC-2, hvori R^{30} og R^{31} sammen betegner et oksygenatom og R^{20} betegner en $NR^{29}SO_2CH_3$ -gruppe, kan sykliseres 20 ved lave temperaturer til sulfonamid I hvori A-Y betegner en $NR^{29}SO_2$ -gruppe, ved virkningen av sterke baser slik som f.eks. litiumdiisopropylamid, litiumheksametyldisilazan.

Trinn ah (ABC-2 $\rightarrow$ 1):

25 Forbindelser ABC-2, hvori R^{30} og R^{31} sammen betegner et oksygenatom og R^{20} betegner en $O-C(=O)CH_3$ -gruppe, kan sykliseres ved lave temperaturer til lakton I, hvori A-Y betegner en $O-C(=O)$ -gruppe ved virkningen av sterke baser slik som f.eks. litiumdiisopropylamid eller alkaliheksametyldisilazan.

Trinn ah (ABC-2 $\rightarrow$ I):

30 Forbindelser ABC-2, hvori R^{30} og R^{31} sammen betegner et oksygenatom og R^{20} betegner en $CH_2C(=O)CH_3$ -gruppe, kan sykliseres ved lave temperaturer til lakton I, hvori A-Y betegner en 35 $CH_2C(=O)$ -gruppe ved virkningen av sterke baser slik som f.eks. litiumdiisopropylamid, alkaliheksametyldisilazan.

Innføring av nitrogengruppe for R^{20} :

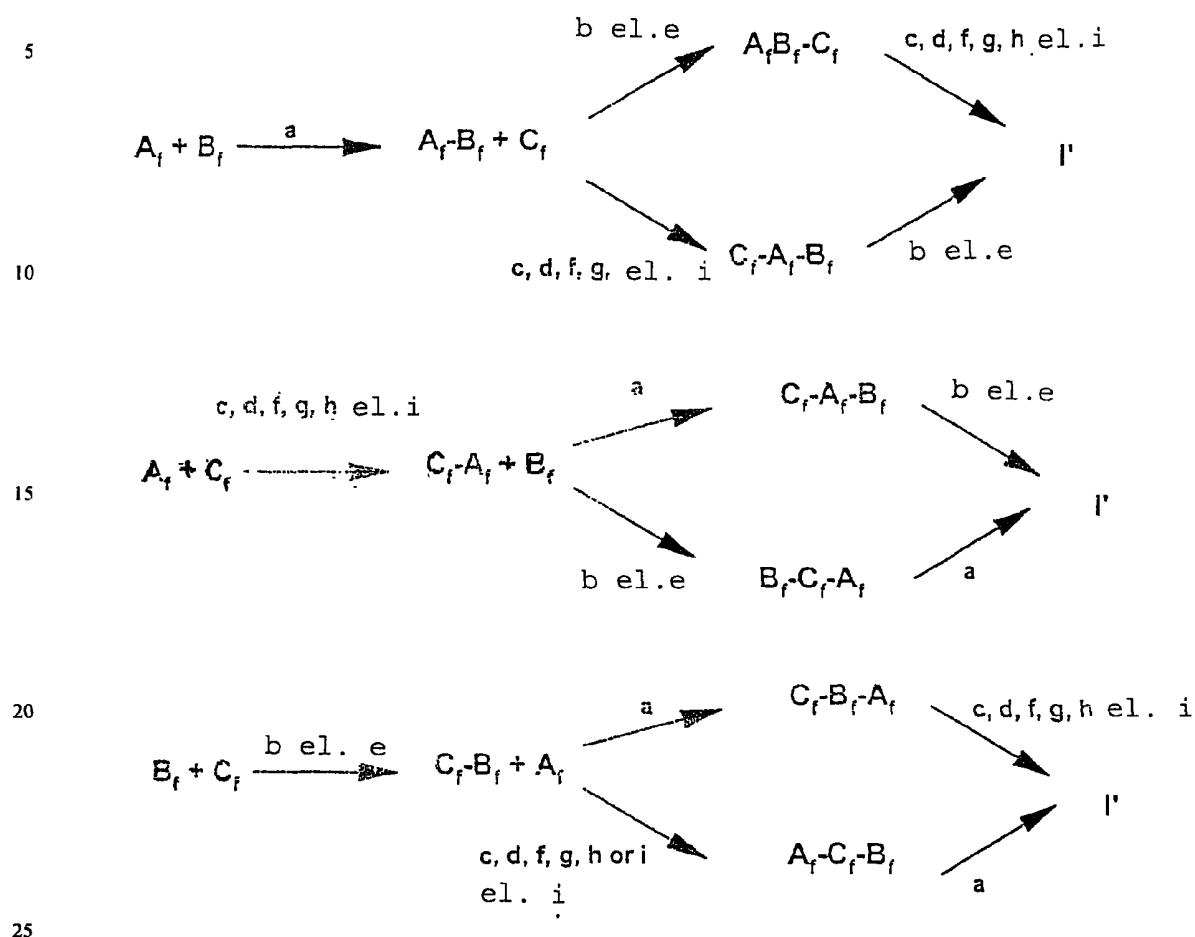
Aminogruppe NHR^{29} kan innføres i trinnet for C_f -fragmentet, BC -fragmentet eller ABC -fragmentet i henhold til metoder som er velkjente innen faget. Foretrukket er fremstilling fra
 5 azidet ($R^{20} = N_3$) som først omdannes til fosfaiminet i henhold til metoder velkjente innen faget, fortrinnsvis ved anvendelse av et fosfin slik som f.eks. trifenyfosfin; fosfaiminet omdannes deretter i nærvær av vann til aminet ($R^{20} = NHR^{29}$) som eventuelt beskyttes for det ytterligere reaksjonsforløp.

10 Innføring av azidet kan utføres ved anvendelse av Mitsunobu-reaksjonen i nærvær av metallazider, fortrinnsvis natrium- eller tinnazid, eller ved substitusjon av en egnet forlatende gruppe slik som f.eks. et klor-, brom- eller jodatom, en alkylsulfonyloksygruppe, en perfluorert alkylsulfonyloksygruppe, en
 15 arylsulfonyloksygruppe eller en aralkylsulfonyloksygruppe med azider.

Den fleksible funksjonalisering av de beskrevne komponenter A_f , B_f og C_f sikrer også en kjedesevens som avviker fra den ovenfor beskrevne prosess og som leder til komponenter
 20 ABC . Disse prosesser er angitt i den etterfølgende tabell:

Mulige kjedinger	Kjedemetoder a til e	Forutsetninger
$A_f + B_f \rightarrow A_f - B_f$	a: Aldol (se reaksjons-skjema 3)	Z = W = oksygen
$B_f + C_f \rightarrow B_f - C_f$	b: Wittig (analogt med reaksjons-skjema 4) e: McMurry	U = oksygen og R^{21} = Wittig-salt, fosfinoksid eller fosfonat U = V = oksygen
$A_f + C_f \rightarrow A_f - C_f$	c: Forestring (f.eks. 2,4,6-triklorbenzoyl-klorid og 4-dimetylamino-pyridin) d: Foretring (f.eks. i henhold til Mitsunobu) f: Amiddannelse (f.eks. med $(PhO)_2P(O)N_3$) i nærvær av en base i et inert løsningsmiddel g: Ketondannelse med aldolreaksjon med en sterk base. h: Sulfonamiddannelse i nærvær av en sterk base. i: Amiddannelse i nærvær av en sterk base.	$R^{13} = CO_2R^{13b}$ eller COHal og $R^{20} =$ hydroksyl $R^{13} = CH_2OH$ og $R^{20} =$ hydroksyl eller OSO ₂ -alkyl eller OSO ₂ -aryl eller OSO ₂ -aralkyl $R^{13} = CO_2R^{13b}$ eller COHal og $R^{20} = NHR^{29}$ $R^{20} = CH_2C(=O)CH_3$ og $R^{30}, R^{31} =$ oksygen $R^{20} = NR^{29}SO_2CH_3$ og $R^{30}, R^{31} =$ oksygen $R^{20} = NR^{29}C(=O)CH_3$ og $R^{30}, R^{31} =$ oksygen

I henhold til disse prosesser kan komponenter A_f , B_f og C_f kjedes som indikert i reaksjonsskjema 7:



Frie hydroksylgrupper i I, A_f , B_f , C_f , AB, BC, ABC kan ytterligere modifiseres funksjonelt ved foretring eller forestring, frie karbonylgrupper ved ketalisering, enoleterdannelse eller reduksjon.

Oppfinnelsen angår alle stereoisomerer av disse forbindelser og også blandinger derav.

Oppfinnelsen angår også alle prolegemiddelformuleringer av disse forbindelser, dvs. alle forbindelser som frigir *in vivo* en bioaktiv bestanddels komponent av generell formel I.

Biologiske virkninger og anvendelser av de nye derivater:

De nye forbindelser av formel I er verdifulle farmasøytiske midler. De interagerer med tubulin ved stabilisering av

mikrotubuli som dannes, og er således i stand til å influere på cellespalting på en fasespesifikk måte. Følgelig kan forbindelsene anvendes ved behandling av sykdommer eller tilstander assosiert med cellevekst, deling og/eller proliferering. De har særlig anvendelse for hurtigvoksende, neoplastiske celler hvis vekst i stor grad er upåvirket av intercellulære regulerende mekanismer. Aktive bestanddeler som har egenskaper av denne type, innbefattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen, er egnet for behandling av ondartede tumorer. Som anvendelsesområder kan f.eks. nevnes behandling av ovarie-, mage-, tykktarms-, adeno-, bryst-, lunge-, hode- og nakkekarsinomer, ondartet melanom, akutt, lymfocytisk og myelocytisk leukemi, i særdeleshet mot tumorer assosiert dermed. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er i tillegg egnet på grunn av deres egenskaper som anti-angiogeneseterapi, så vel som for behandling av kroniske, inflammatoriske sykdommer slik som f.eks. psoriasis, multippel sklerose eller artritt. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har anvendelser analoge med de for de kjente epotilonderivater som er diskutert ovenfor, men med de fordeler som er diskutert ovenfor og nedenfor. Som med de kjente epotiloner, kan de nye forbindelser administreres for - og på analog måte med de kjente legemidler slik som taxol, men modifisert til å dra fordel av deres særlig gode egenskaper.

I andre utførelsesformer, for å unngå ukontrollert proliferering av celler og/eller forbedre forenlighet av medisinske implantater, kan de nye forbindelser eller farmasøytiske formuleringer inneholdende disse, påføres eller innføres i polymermaterialer som anvendes for disse formål.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre aktive bestanddeler og klasser av substanser som kan anvendes innen tumorterapi for å oppnå additive eller synergistiske virkninger. Eksempelvis kan nevnes kombinasjon med

- platinakomplekser slik som f.eks. cis-platina, karboplatina,
- interkalerende substanser, f.eks. fra klassen av antrasykliner slik som f.eks. doksorubicin eller fra klassen av antrapirazoler, slik som f.eks. Cl-941,

- substanser som interagerer med tubulin, f.eks. fra klassen av vinka-alkaloider slik som f.eks. vinkristin, vinblastin eller fra klassen av taxaner slik som f.eks. taxol, taxotere eller fra klassen av makrolider slik som f.eks. rhizoksin eller andre forbindelser slik som f.eks. colchicin, combretastatin A-4, discodermolid og dets analoger,
- DNA-topoisomeraseinhibitorer slik som f.eks. captothecin, etoposid, topotecan, teniposid,
- 10 • folat- eller pyrimidin-antimetabolitter slik som f.eks. lometrexol, gemcitabin,
- DNA-alkylerende forbindelser slik som f.eks. adozelesin, dystamycin A,
- inhibitorer av vekstfaktorer (f.eks. av PDGF, EGF, TGF β , EGF) slik som f.eks. somatostatin-, suramin-, bombesinantagonister,
- 15 • inhibitorer av proteintyrosinkinaser eller protein-kinaser A eller C, slik som f.eks. erbstatin, genistein, staurosporin, ilmofozin, 8-Cl-cAMP,
- 20 • antihormoner fra klassen av antigestagener slik som f.eks. mifepriston, onapriston eller fra klassen av antiøstrogener slik som f.eks. tamoxifen eller fra klassen av antiandrogener slik som f.eks. cyproteronacetat,
- 25 • metastaseinhiberende forbindelser f.eks. fra klassen av eicosanoider slik som f.eks. PGL₂, PGE₁, 6-okso-PGE₁ så vel som deres mer stabile derivater (f.eks. iloprost, cicaprost, misoprostol),
- inhibitorer av onkogene RAS-proteiner som influerer den mitotiske signaltransduksjon slik som f.eks. inhibitorer av farnesyl-protein-transferase,
- 30 • naturlig eller syntetisk produserte antistoffer som er rettet mot faktorer eller deres reseptorer, som aktiverer tumorvekst slik som f.eks. erbB2-antistoffet.
- 35 Oppfinnelsen angår også farmasøytiske midler som er basert på farmasøytisk forenligte forbindelser, dvs. forbindelser av generell formel I som er ikke-toksiske i de anvendte doser, eventuelt sammen med vanlig anvendte adjuvanter og bærere.

I andre utførelsesformer kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen innkapsles med liposomer eller innbefattes i et α -, β - eller γ -syklodekstrinclatrat.

Ifølge metoder innen det galeniske fag som er kjent
5 innen faget, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen bearbeides til farmasøytiske preparater for enteral, perkutan, parenteral eller lokal administrering. De kan administreres i form av tabletter, belagte tabletter, gelkapsler, granuler, stikkpiller, implantater, injeksjonspreparater, sterile, vandige eller
10 oljeaktige løsninger, suspensjoner eller emulsjoner, salver, kremer og geler.

I dette tilfelle kan den aktive bestanddel eller bestanddeler blandes med de adjuvanter som vanlig anvendes innen faget, slik som f.eks. gummi arabicum, talkum, stivelse, mannitol, metylcellulose, laktose, overflateaktive midler slik som
15 "Tweens" eller "Myrj", magnesiumstearat, vandige eller ikke-vandige bærere, paraffinderivater, rensemidler, dispergeringsmidler, emulgeringsmidler, konserveringsmidler og smaksgivende substanser for smakskorreksjon (f.eks. eteriske oljer).

20 Oppfinnelsen angår således også farmasøytiske preparater som som aktive bestanddeler inneholder minst én forbindelse ifølge oppfinnelsen. En doseenheter vil fortrinnsvis inneholde ca. 0,1-100 mg aktiv bestanddel. I mennesker er dosen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis 0,1-1 000 mg pr. dag.

25 De etterfølgende eksempler er angitt for å gi en mer detaljert forklaring av oppfinnelsen uten at denne skal begrenses til eksemplene.

Hele beskrivelsen av alle søknader, patenter og publikasjoner som er angitt tidligere eller senere, og av tilsvarende
30 tysk søknad nr. 199 21 086.1, innlevert 30. april 1999, og 199 54 228.7, innlevert 4. november 1999, er herved inkorporert ved referanse.

Eksempler

35 Uten ytterligere forklaring er det antatt at fagmannen, under anvendelse av den foregående beskrivelse, kan utnytte foreliggende oppfinnelse i dens ytterste grad. De etterfølgende foretrukne, spesifikke utførelsesformer skal derfor bare betraktes som å være illustrative.

I det foregående og i de etterfølgende eksempler er alle temperaturer ukorrigerte i grader celsius, og med mindre annet er angitt, er alle deler og prosenter på vektbasis.

5 Eksempel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

10 Fremstilling av (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroksy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan; variant I:

Eksempel 1a

15 (3RS,4S)-4-(2-metyl-3-hydroksy-8-(trimetylsilyl)-okt-7-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

En løsning av 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-metyl-1-okso-prop-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan som ble fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE 197 51 200.3, i 10 ml vannfritt tetrahydrofuran, ble blandet i porsjoner under en tørr argon-atmosfære med en løsning av totalt 50 mmol 5-trimetylsilyl-pent-4-yn-1-yl-magnesiumbromid i tetrahydrofuran, ble oppvarmet til 20 60 °C og omrørt i 1,5 time. Blandingen ble helt over i vann og ekstrahert flere ganger med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med vann og mettet natriumkloridløsning og tørket på natriumsulfat. Residuet som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble renset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 6,22 g (19 mmol, 56%) av de kromatografisk separerbare 3R- og 3S-epimerer av tittelforbindelsen, og 1,35 g 30 (4S)-4-(2-metyl-1-hydroksy-prop-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan ble isolert i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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 35 (3H) ppm.

Eksempel 1b

(4S)-4-(2-metyl-3-okso-8-(trimetylsilyl)-okt-7-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

En løsning av 6,22 g (19 mmol) av en blanding av for-
 5 bindelsene fremstilt i henhold til eksempel 1a, i 200 ml vann-
 fritt diklormetan ble blandet med en molekylsil (4 Å, ca.
 20 pellets), 4,01 g N-metylmorfolino-N-oksid, 335 mg tetrapro-
 pylammoniumperrutenat og ble omrørt i 16 timer ved 23 °C under en
 10 atmosfære av tørt argon. Blandingen ble konsentrert ved for-
 dampning, det urene produkt som ble erholdt, ble rensset ved
 kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av
 n-heksan og etylacetat. 5,17 g (15,9 mmol, 84%) av tittelfor-
 bindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H),
 15 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.

Eksempel 1c

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-hydroksy-2,6-dimetyl-3-okso-4-(4-
 20 (trimetylsilyl)-but-3-yn-1-yl)-10-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)-
silyl]oksy]-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og
(4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-hydroksy-2,6-dimetyl-3-okso-4-(4-
(trimetylsilyl)-but-3-yn-1-yl)-10-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)-
silyl]oksy]-undek-6-yn-1-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

En løsning av 1,33 ml diisopropylamin i 35 ml vannfritt
 tetrahydrofuran ble avkjølt under en atmosfære av tørt argon til
 -30 °C, ble blandet med 4,28 ml av en 2,4 molar løsning av n-
 butyllitium i n-heksan og omrørt i ytterligere 15 minutter. Ved
 -78 °C ble en løsning av 2,87 g (8,84 mmol) av forbindelsen
 30 fremstilt i henhold til eksempel 1c, i 35 ml tetrahydrofuran,
 dråpevis tilsatt og fikk reagere i 1 time. Blandingen ble der-
 etter langsomt blandet med en løsning av 3,93 g (10,3 mmol) av
 (2S,6RS)-2-metyl-6-(tert.-butyldifenylsilyloksy)-heptanal som
 var fremstilt analogt med fremgangsmåten som er beskrevet i DE
 35 197 51 200.3, i 35 ml tetrahydrofuran, og ble helt over i mettet
 ammoniumkloridløsning etter 1 time. Løsningen ble fortynnet med
 vann, ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte,
 organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning,
 tørket på natriumsulfat og konsentrert ved fordampning i vakuum.

Etter kolonnekromatografi på silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat, ble 2,40 g (3,39 mmol, 38%) av tittelforbindelse A og 1,52 g (2,15 mmol, 24%) av diastereomer B erholdt, i tillegg til utgangsmateriale.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

Eksempel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetyl-3-okso-4-(4-(trimetylsilyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-1-yloksy)-but-3-yn-1-yl)-10-[[difenyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksan

En løsning av 2,35 g (3,32 mmol) av forbindelse A fremstilt i henhold til eksempel 1c, i 55 ml vannfritt diklorometan, ble blandet under en tørr argonatmosfære med 3,04 ml 3,4-dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-toluensulfonsyre og ble omrørt i 48 timer ved 23 °C. Blandingen ble helt over i en mettet natriumbikarbonatløsning, den organiske fase ble fraskilt og tørket på natriumsulfat. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble residuet kromatografert på fin silikagel med en blanding som besto av n-heksan og etylacetat. 2,29 g (2,89 mmol, 87%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetyl-10-hydroksy-3-okso-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

5 En løsning av 2,48 g (3,13 mmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1d, i 25 ml vannfritt tetrahydrofuran, ble blandet under en tørr argonatmosfære med 12,5 ml av en 1 molar løsning av tetrabutylammoniumfluorid i tetrahydrofuran og ble omrørt i 4 timer ved 23 °C. Blandingen ble blandet
10 med mettet natriumbikarbonatløsning, ble ekstrahert flere ganger med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning og tørket på natriumsulfat. Residuet som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble renset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etyl-
15 acetat. 1,41 g (2,93 mmol, 94%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-dimetyl-3,10-diokso-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

Analogt med eksempel 1b ble 1,27 g (2,63 mmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1e, omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,14 g (2,38 mmol, 91%) av
25 tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

35 En suspensjon av 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-[3-[[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oksy]-4-metyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-trifenylfosfoniumjodid som var fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE 197 51 200.3, i 100 ml vannfritt tetrahydrofuran, ble blandet ved 0 °C under en tørr argonatmos-

fære med 2,72 ml av en 1,6 M løsning av n-butyllitium i n-heksan og fikk oppvarmes til 23 °C. En løsning av 1,14 g (2,38 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1f, i 11 ml tetrahydrofuran, ble langsomt tilsatt i dråper til den røde løsning, fikk
 5 omrøres i 2 timer, ble helt over i mettet ammoniumkloridløsning og ekstrahert flere ganger med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat og konsentrert ved fordampning i vakuum. Etter kolonnekromatografi på silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat, ble
 10 860 mg (0,98 mmol, 41%) av tittelforbindelsen erholdt i tillegg til 20% utgangsmateriale.

¹H-NMR (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
 15 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Eksempel 1h; variant I: (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroksy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-
 20 dimetyl[1,3]dioksan

Analogt med eksempel 1b ble 482 mg (550 µmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1g omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 256 mg (401 µmol, 73%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

25 ¹H-NMR (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.

30 Fremstilling av (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroksy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan; variant II:

Eksempel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimetylsilyl)-but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-

5 2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimetylsilyl)-but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

10 Analogt med eksempel 1c ble 2,85 g (8,78 mmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1b, omsatt med 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetyl-9-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-1-okso-11-(2-pyridyl)-undeka-6,10-dien som var fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE
15 197 51 200.3, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangsmateriale erholdt 1,28 g (1,48 mmol, 22%) av tittelforbindelse C, så vel som 1,73 g (2,00 mmol, 30%) av tittelforbindelsen B, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av A: δ = 0,13 (9H), 0,86-2,52 (36H),
20 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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),
25 6,23 (1H), 6,96-7,09 (2H), 7,19-7,47 (6H), 7,53-7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Eksempel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[difenyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimetylsilyl)-but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

30 Analogt med eksempel 1d ble 1,16 g (1,34 mmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1i omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,12 g (1,18 mmol, 88%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 1h; variant II (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-hydroksy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-yn-1-yl)-undek-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

5 Analogt med eksempel 1e ble 1,12 g (1,18 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1j omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 654 mg (1,03 mmol, 87%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje. Dekningen av ¹H-NMR-spekteret var identisk med det som er beskrevet i eksempel 1h,
10 variant I.

Eksempel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrahydroksy-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-
15 dien-5-on

En løsning av 654 mg (1,03 mmol) av forbindelsen fremstilt i henhold til eksempel 1h, i 27 ml vannfri etanol, ble blandet under en tørr argonatmosfære med 588 mg p-toluensulfonsyremonohydrat og ble omrørt i 3 timer ved 23 °C. Etter
20 fjerning av løsningsmidlet ble residuet kromatografert på fin silikagel med en blanding av n-heksan og etylacetat. 484 mg (942 µmol, 91%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90+0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11-2,16
25 (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.

30 Eksempel 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

En løsning av 673 mg (1,31 mmol) av forbindelsen
35 fremstilt ifølge eksempel 1k, i 37 ml vannfritt diklormetan, ble avkjølt under en tørr argonatmosfære til -78 °C, ble blandet med 2,14 ml 2,6-lutidin, 2,41 ml trifluormetansulfonsyre-tert.-butyldimetylsilyleter, fikk oppvarmes innen 2 timer til 0 °C og omrørt i ytterligere 2 timer. Løsningen ble helt over i mettet

natriumbikarbonatløsning og ekstrahert flere ganger med diklormetan. De kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat og konsentrert ved fordampning i vakuum. Etter kolonnekromatografi på silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat, ble 1,11 g (1,29 mmol, 99%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

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

Eksempel 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hydroksy-3,7,15-tris-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

En løsning av 1,10 mg (1,13 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1l, i en blanding av 14 ml diklormetan og 14 ml metanol ble blandet ved 23 °C under en tørr argonatmosfære med 312 mg kamfer-10-sulfonsyre og omrørt i 2 timer.

Løsningen ble helt over i en mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert flere ganger med diklormetan. De kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat og konsentrert ved fordampning i vakuum. Etter kolonnekromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat, ble 814 mg (950 μmol , 84%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

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

Eksempel 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dienal

En løsning av 0,129 ml oksalyklorid i 6,3 ml vannfritt diklormetan ble avkjølt under en tørr argonatmosfære til -70 °C, ble blandet med 209 μl dimetylsulfoksid, en løsning av 814 mg (950 μmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1m i 6,3 ml

vannfritt diklormetan, og blandingen ble omrørt i 0,5 time. Blandingen ble deretter blandet med 646 µl trietylamin, fikk reagere i 1 time ved -30 °C og blandet med n-heksan og mettet natriumbikarbonatløsning. Den organiske fase ble fraskilt, den vandige fase ble ekstrahert flere ganger med n-heksan, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket på magnesiumsulfat. Residuet som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble ytterligere omsatt uten rensing.

10 Eksempel 10

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-3, 7, 15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4, 4, 8, 12, 16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (A) og
(3S, 6R, 7S, 8S, 12E, 15S, 16E)-3, 7, 15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4, 4, 8, 12, 16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (B)

En løsning av 852 mg (maks. 950 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1n i 23 ml aceton, ble avkjølt til -30 °C, ble blandet med 1,19 ml av en standardisert, 8 N kromsvovelsyreløsning og omrørt i 1 time. Løsningen ble helt over i en blanding som besto av vann og dietyleter, den organiske fase ble vasket med mettet natriumkloridløsning og ble tørket på natriumsulfat. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble residuet renset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 298 mg (342 µmol, 36% i forhold til eduktet i eksempel 11) av tittelforbindelse A så vel som 234 mg (269 µmol, 28% i forhold til eduktet i eksempel 11) av tittelforbindelse B ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

Eksempel 1p

(3S, 6R, 7S, 8S, 12Z, 15S, 16E)-15-hydroksy-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 298 mg (342 µmol) av forbindelse A fremstilt i henhold til eksempel 1o, omsatt, og etter opparbeidelse ble 294 mg (maks. 342 µmol) av tittelforbindelsen isolert som et urent produkt som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 1q

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

En løsning av 294 mg (maks. 342 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1p, i en blanding som besto av 2,6 ml vannfritt tetrahydrofuran og 30 ml toluen, ble blandet under en tørr argonatmosfære med 284 µl trietylamin, 268 µl 2,4,6-triklorbenzoylchlorid og ble omrørt i 20 minutter. Denne løsning ble tilsatt dråpevis i løpet av 4,5 timer til en løsning av 434 mg 4-dimetylaminopyridin i 132 ml toluen og ble omrørt i ytterligere 0,5 time ved 23 °C. Løsningen ble konsentrert ved fordampning, tatt opp i litt diklormetan og renset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 136 mg (184 µmol, 54%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 1r

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

En løsning av 20 mg (27 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1p i 2 ml vannfritt tetrahydrofuran, ble blandet under en tørr argonatmosfære i porsjoner med totalt 0,57 ml HF-

pyridinkompleks og ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Løsningen ble helt over i mettet natriumbikarbonatløsning, ble ekstrahert flere ganger med diklormetan, og de kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble det erholdte residuum renset ved kromatografi på en fin silikagel med en blanding som besto av n-heksan og etylacetat. 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje så vel som mg av monosilyleter.

¹H-NMR (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.

Eksempel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

En løsning av 25 mg (34 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1q i 3 ml etanol, ble blandet med 25 µl pyridin, en katalytisk mengde av palladium på bariumsulfat (10%) og ble hydrogenert under 1 atmosfære hydrogen. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble residuet renset ved kromatografi på en analytisk tynnslaktsplate. Som mobilt løsningsmiddel ble det anvendt en blanding av n-heksan og etylacetat. 13 mg (18 µmol, 52%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 2b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 10,3 mg (14 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 2a, omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 5,7 mg (11 µmol, 80%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hydroksy-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 234 mg (269 µmol) av forbindelse B fremstilt ifølge eksempel 1e omsatt, og etter opparbeidelse ble 229 mg (maks. 269 µmol) av tittelforbindelsen isolert som et urent produkt som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1g ble 229 mg (maks. 269 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 3a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 112 mg (152 µmol, 56%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 3c

5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 72 mg (98 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 3b omsatt, og etter opp-
10 arbeidelse og rensing ble 32 mg (63 µmol, 64%) av tittelforbindelsen isolert som et fargeløst skum.

¹H-NMR (CDCl₃): 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
15 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Eksempel 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

En løsning av 5 mg (10 µmol) av forbindelsen fremstilt
25 ifølge eksempel 1, i 1 ml diklormetan, ble blandet under en tørr argonatmosfære ved -20 °C med 11,3 µl av en 20% løsning av trifluoreddiksyre i diklormetan og 5,6 mg m-klorperbenzosyre (60%). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved -18 °C, helt over på mettet natriumtiosulfatløsning, ekstrahert flere ganger med
30 diklormetan, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med natriumbikarbonatløsning, mettet natriumkloridløsning og tørket på magnesiumsulfat. Residuet erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensert ved kromatografi på en analytisk tynnsjiktsplate. Som mobilt løsningsmiddel og eluerings-
35 middel ble det anvendt en blanding som besto av diklormetan og etanol. 1,3 mg (2,5 µmol, 25%) av tittelforbindelse A (eller B) og 2,0 mg (3,8 µmol, 39%) av tittelforbindelse B (eller A) ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av A (eller B): $\delta = 1,01$ (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),
 5 $7,69$ (1H), $8,55$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B (eller A): $\delta = 0,98$ (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),
 10 $7,27$ (1H), $7,66$ (1H), $8,58$ (1H) ppm.

Eksempel 5

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
 15 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

Analogt med eksempel 4 ble $6,6$ mg (13 μmol) av forbindelse 2 fremstilt ifølge eksempel 2 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble $1,4$ mg ($2,7$ μmol , 20%) av tittelforbindelse A (eller B) og $0,9$ mg ($1,7$ μmol , 13%) av tittelforbindelse B (eller A) isolert, i hvert tilfelle som et fargeløst skum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av A (eller B): $\delta = 1,00$ (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)
 25 ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B (eller A): $\delta = 0,94$ (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),
 30 $6,73$ (1H), $7,18$ (1H), $7,33$ (1H), $7,71$ (1H), $8,58$ (1H) ppm.

Eksempel 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og

5 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

Analogt med eksempel 4 ble 14 mg (27 μ mol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 3 omsatt, og etter opp-
10 arbeidelse og rensing ble 7,8 mg (15 μ mol, 55%) av tittelforbindelse A (eller B) og 4,7 mg (9 μ mol, 33%) av tittelforbindelse B (eller A) isolert i hvert tilfelle som et fargeløst skum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av A (eller B): δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H),
15 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B (eller A): δ = 0,96 (3H), 1,10 (3H),
20 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.

25 Eksempel 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 2a ble 14 mg (27 μ mol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 3 omsatt, og etter opp-
30 arbeidelse og rensing ble 4,1 mg (8 μ mol, 29%) av tittelforbindelsen isolert som et fargeløst skum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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),
35 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.

Eksempel 8

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (A) og

5 (1R, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (B)

Analogt med eksempel 4 ble 4,1 mg (8 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 7 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,7 mg (3,2 µmol, 40%) av tittelforbindelse A (eller B) og 0,4 mg (0,8 µmol, 9%) av tittelforbindelse B (eller A) isolert, i hvert tilfelle som et fargeløst skum.

¹H-NMR (CDCl₃) av A (eller B): δ = 0,91 (3H), 1,02 (3H),
15 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av B (eller A): δ = 0,92 (3H), 1,09 (3H),
20 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.

25 Eksempel 9

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

30 Eksempel 9a

(3RS, 4S)-4-(2-metyl-3-hydroksy-hept-6-en-2-yl)-2, 2-dimetyl-[1, 3]dioksan

Analogt med eksempel 1a ble 5,5 g (30 mmol) (4S)-4-(2-metyl-1-okso-prop-2-yl)-2, 2-dimetyl[1, 3]dioksan som var fremstilt analogt med prosessen beskrevet i DE 197 51 200.3, omsatt
35 med but-3-en-1-yl-magnesiumbromid, og etter opparbeidelse og rensing ble 3,84 g (15,8 mmol, 53%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 9b

(4S)-4-(2-metyl-3-okso-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

Analogt med eksempel 1b ble 3,84 g (15,8 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 3,0 g (12,5 mmol, 79%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 9c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-metyltiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadek-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-metyltiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadek-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

Analogt med eksempel 1c ble 2,07 g (8,61 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9b, omsatt med 2,01 g (4,61 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetyl-9-[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-1-okso-11-(2-metyltiazol-4-yl)-undeka-6,10-dien som ble fremstilt analogt med fremgangsmåten som er beskrevet i DE 197 51 200.3, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangsmateriale isolert 995 mg (1,47 mmol, 32%) av tittelforbindelse A så vel som 784 mg (1,16 mmol, 25%) av tittelforbindelse B, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

Eksempel 9d

5 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-1,3,7-trihydroksy-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1k ble 1,33 g (1,97 mmol) av forbindelse A fremstilt ifølge eksempel 9c omsatt, og etter
10 opparbeidelse og rensing ble 1,02 g (1,60 mmol, 81%) av tittel-forbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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
15 (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.

Eksempel 9e

20 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1l ble 1,02 g (1,60 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9d omsatt, og etter
25 opparbeidelse og rensing ble 1,46 g (1,49 mmol, 93%) av tittel-forbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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
30 (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.

Eksempel 9f

35 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hydroksy-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1m ble 1,45 g (1,48 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9e omsatt, og etter

opparbeidelse og rensing ble 1,19 g (1,37 mmol, 93%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 9g

10 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-dienal

Analogt med eksempel 1n ble 1,18 g (1,37 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9f omsatt, og etter 15 opparbeidelse ble 1,25 g (maks. 1,37 mmol) av tittelforbindelsen isolert som en gul olje som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 9h

20 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (A) og
(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (B)

25 Analogt med eksempel 1o ble 1,25 g (maks. 1,37 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9g omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 302 mg (0,34 mmol, 25%) av tittelforbindelse A og 230 mg (0,26 mmol, 19%) av tittelforbindelse B isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

Eksempel 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-15-hydroksy-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadekan-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 302 mg (0,34 mmol) av forbindelse A fremstilt ifølge eksempel 9h omsatt, og etter opparbeidelse ble 296 mg (maks. 0,34 mmol) av tittelforbindelsen isolert som en blek gul olje som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 296 mg (maks. 0,34 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9i omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 166 mg (0,22 mmol, 65%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 9k

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 25 mg (34 μmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9j omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 10 mg (19 μmol , 57%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 10

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (A) og

5 (1R, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (B)

En løsning av 8,0 mg (15,5 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 9 i 1 ml acetonitril, ble blandet med
 10 89 µl av en 1 M løsning av natriumetylendiamintetraacetat, ble avkjølt til 0 °C og blandet med 148 µl 1,1,1-trifluoracetone så vel som en blanding som besto av 22 mg okson og 41 mg natriumbikarbonat. Blandingen fikk reagere i 5 timer, ble helt over i natriumsulfatløsning og ekstrahert flere ganger med etylacetat.
 15 De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning, og residuet beholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensset ved kromatografi på en analytisk tynnslaktsplate. Som mobilt løsningsmiddel ble det anvendt en blanding av n-heksan og etylacetat. 3,2 mg (6 µmol, 20 39%) av tittelforbindelse A og 1,0 mg (2 µmol, 12%) av tittelforbindelse B ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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), 30 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.

Eksempel 11

35 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

Eksempel 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-15-hydroksy-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-metyl-tiazol-4-yl)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 230 mg (0,26 mmol) av forbindelse B fremstilt ifølge eksempel 9h omsatt, og etter opparbeidelse ble 214 mg (maks. 0,26 mmol) av tittelforbindelsen isolert som en gul olje som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 214 mg (maks. 0,26 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 11a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 114 mg (0,15 mmol, 59%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82-0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15-2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Eksempel 11c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 15 mg (20 μmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 11b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 7,3 mg (14 μmol , 71%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og

5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

Analogt med eksempel 10 ble 7,3 mg (14 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 11 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,3 mg (4,3 µmol, 31%) av tittelforbindelse A (eller B) og 2,0 mg (3,7 µmol, 27%) av tittelforbindelse B (eller A) isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av A (eller B): δ = 0,90-2,34 (10H), 0,95
15 (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.

¹H-NMR (CDCl₃) av B (eller A): δ = 0,97 (3H), 1,06 (3H),
20 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.

25 Eksempel 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

30 Eksempel 13a

(3RS,4S)-4-(2-metyl-3-hydroksy-8-(trimetylsilyl)-hept-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

Analogt med eksempel 1a ble 7,0 g (37 mmol) (4S)-4-(2-metyl-1-okso-prop-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan som var fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE 197 51 200.3, omsatt med 4-trimetylsilyl-but-3-yn-1-yl-magnesiumbromid, og etter opparbeidelse og rensing ble 4,9 g (15,7 mmol, 42%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 13b

(4S)-4-(2-metyl-3-okso-8-(trimetylsilyl)-hept-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan

Analogt med eksempel 1b ble 4,87 g (15,6 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 4,10 g (13,2 mmol, 85%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

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

Eksempel 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-pentadek-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og
(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-5-hydroksy-2,6,10,14-tetrametyl-3-okso-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-pentadek-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

Analogt med eksempel 1c ble 2,74 g (8,82 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13b, omsatt med 3,02 g (7,27 mmol) av (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-trimetyl-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-1-okso-11-(2-pyridyl)-undeka-6,10-dien som var fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE 197 51 200.3, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til 50% utgangsmateriale isolert 1,63 g (2,2 mmol, 31%) av tittelforbindelse A og 0,50 g (0,69 mmol, 9%) av tittelforbindelse B, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

Eksempel 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]-
oksy]-1,3,7-trihydroksy-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-pyridyl)-6-
(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1k ble 2,25 g (3,10 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13c omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangsmateriale isolert 1,31 g (1,91 mmol, 62%) av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 13e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-tetrakis-[[dimetyl(1,1-
dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-pyridyl)-6-
(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1l ble 1,49 g (2,17 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13d omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,95 g (1,90 mmol, 87%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 13f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-hydroksy-3,7,15-tris-[[dimetyl-
(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-17-(2-
pyridyl)-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-
dien-5-on

Analogt med eksempel 1m ble 1,95 g (1,89 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13e omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,56 g (1,71 mmol, 90%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 13g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-dienal

Analogt med eksempel 1n ble 1,56 g (1,71 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13f omsatt, og etter opparbeidelse ble 1,61 g (maks. 1,71 mmol) av tittelforbindelsen isolert som en gul olje som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 13h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (A)
og

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-tris-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (B)

En løsning av 1,51 g (maks. 1,60 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13g i 57 ml tert.-butanol, ble blandet med 47 ml 2-metyl-2-buten, ble avkjølt til 2 °C, blandet med 12,9 ml vann, 685 mg natriumdihydrogenfosfat, 1,16 g natriumkloritt, fikk oppvarmes til 23 °C og ble omrørt i 3 timer. Blandingen ble helt over i mettet natriumtiosulfatløsning, ble fortynnet med vann og ekstrahert flere ganger med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat, og residuet som ble beholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 749 mg (807 μmol , 50%) av tittelforbindelse A og 579 mg (623 μmol , 39%) av tittelforbindelse B ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

10 Eksempel 13i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-hydroksy-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 726 mg (782 µmol) av forbindelse A fremstilt ifølge eksempel 13h omsatt, og etter opparbeidelse ble 657 mg (maks. 782 µmol) av tittelforbindelsen isolert og ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 13j

20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 657 mg (maks. 782 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13i omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 300 mg (414 µmol, 53%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 13k

35 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 140 mg (193 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 13j omsatt, og etter

opparbeidelse og rensing ble 52 mg (105 μ mol, 54%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 14

10 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 14a

15 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-hydroksy-3,7-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12,16-pentametyl-5-okso-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-yn-1-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 534 mg (575 μ mol) av forbindelse B fremstilt ifølge eksempel 13h omsatt, og etter 20 opparbeidelse ble 434 mg (maks. 585 μ mol) av tittelforbindelsen isolert og ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 14b

25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 434 mg (maks. 585 μ mol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 14a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 382 mg (527 μ mol, 90%) av 30 tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 35 7,09 (1H), 7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Eksempel 14c

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 110 mg (152 µmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 14b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 48 mg (97 µmol, 64%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 15

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 15a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion (A)
og

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(RS))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion (B)

En løsning av 150 mg (207 µmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 13j, i 16 ml etylacetat, ble blandet med en katalytisk mengde av palladium på bariumsulfat, 153 µl pyridin og ble hydrogenert ved 23 °C under en hydrogenatmosfære. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble residuet rensert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. I tillegg til utgangsmateriale ble 66 mg (91 µmol, 44%) av tittelforbindelse A og 64 mg (88 µmol, 42%) av tittelforbindelse B isolert, i hvert tilfelle som en olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

5 Eksempel 15b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

10 Analogt med eksempel 1 ble 65,6 mg (90 μ mol) av forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 15a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 24,6 mg (49 μ mol, 55%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 15 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.

Eksempel 16

20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 16a

25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

30 Analogt med eksempel 15a ble 114 g (157 μ mol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 14b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 68 mg (94 μ mol, 60%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 35 6,54 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Eksempel 16b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

5 Analogt med eksempel 1 ble 67,7 mg (93 µmol) av forbindelse som ble fremstilt ifølge eksempel 16a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 36,8 mg (74 µmol, 80%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 17

15 (1S/1R,3S(E),7S,10R(RS),11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(2,3-epoksyprop-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-N-oksido-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

20 Analogt med eksempel 10 ble 36 mg (74 µmol) av forbindelse som ble fremstilt ifølge eksempel 16 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 12 mg (22 µmol, 30%) av en blanding av to diastereomerer A og B og 20 mg (37 µmol, 50%) av en blanding av to diastereomerer C og D av tittelforbindelsene isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

25 MS (FAB): m/e = 546 (M⁺+1).

Eksempel 18

30 (1S,3S(E),7S,10R(R eller S),11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-10-(2,3-epoksyprop-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-N-oksido-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og

(1R,3S(E),7S,10R(R eller S),11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-10-(2,3-epoksyprop-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-N-oksido-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

35 En løsning av 20 mg (37 µmol) av en blanding av forbindelser C og D som ble fremstilt ifølge eksempel 17, i 3,1 ml vannfritt triklormetan ble blandet med en molekylsil (4 Å), 789 ml isopropanol, 14,2 mg tetrapropylammoniumperrutenat og ble

omrørt i 5 timer ved 55 °C under en tørr argonatmosfære. Blandingen ble konsentrert ved fordampning, og det urene produkt som ble erholdt, ble rensset ved kromatografi på en analytisk tynn-sjiktsplate. Som mobilt løsningsmiddel ble det anvendt en
 5 blanding av etanol og etylacetat; som elueringsmiddel ble det anvendt en blanding av diklormetan og etanol. 4,6 mg (8,7 µmol, 23%) av tittelforbindelse A eller B og 3,3 mg (6,2 µmol, 17%) av tittelforbindelse B eller A ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) av A eller 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.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) av B eller 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.

20 Eksempel 19

(1S/R,3S(E),7S,10R(S eller R),11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(2,3-epoksyprop-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-N-oksido-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
 25 dion

Analogt med eksempel 18 ble 6,3 mg (12 µmol) av forbindelser A og B som ble fremstilt ifølge eksempel 17 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,4 mg (4,5 µmol, 38%) av en blanding av tittelforbindelsene isolert som en fargeløs olje.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R eller S))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion (A) og

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S eller R))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion (B)

Analogt med eksempel 1 ble 7,0 mg (9,6 µmol) av forbindelsene B som ble fremstilt ifølge eksempel 15a omsatt, og
 10 etter opparbeidelse og rensing ble 1,4 mg (2,8 µmol, 29%) av tittelforbindelse A og 1,7 mg (3,4 µmol, 35%) av tittelforbindelse B isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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
 15 (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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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
 20 (2H), 7,67 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Eksempel 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion
 25

Eksempel 21a

(2E/Z)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-2-propensyreetyler

En suspensjon av 58 g (346 mmol) 5-klor-2-metylbenzoksazol, 200 ml dimetylformamid, 57 g natriumjodid og 16,2 g
 30 nikkel(II)bromid ble oppvarmet i 4 timer til 150 °C. Etter avkjøling ble blandingen blandet med 42 ml akrylsyreetyler, 53 ml trietylamin, 998 mg tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0), 36,4 g trifenyldifosfin og ble oppvarmet i 3 dager til 150 °C.
 35 Den avkjølte blanding ble helt over i vann, ble surgjort og ekstrahert flere ganger med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning, ble tørket på natriumsulfat og residuet som ble beholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensert ved

kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 6,4 g (28 mmol, 8%) av tittelforbindelsen ble isolert som et krystallinsk, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,33 (3H), 2,64 (3H), 4,28 (2H),
5 6,42 (1H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Eksempel 21b

(2-metylbenzoksazol-5-yl)-karbaldehyd

En løsning av 9,5 g (41 mmol) av forbindelsen som ble
10 fremstilt ifølge eksempel 21a i tetrahydrofuran, ble blandet med vann, en 2,5% løsning av osmiumtetraoksid i tert.-butanol og natriumperjodat, og ble omrørt i 6 timer ved 23 °C. Blandingen ble helt over i mettet natriumtiosulfatløsning og ekstrahert flere ganger med etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter
15 ble vasket med mettet natriumkloridløsning, ble tørket på natriumsulfat, og residuet som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 4,86 g (30 mmol, 74%) av tittelforbindelsen ble
20 isolert som et krystallinsk, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,69 (3H), 7,60 (1H), 7,90 (1H),
8,16 (1H), 10,08 (1H) ppm.

Eksempel 21c

(3RS)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-oksazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroksypropyl-1-on

50 ml av en 2,4 molar løsning av n-butyllitium i n-heksan ble dråpevis tilsatt ved -30 °C under en tørr argonatmosfære til en løsning av 14,1 ml diisopropylamin i 670 ml
30 vannfritt tetrahydrofuran, ble omrørt i 20 minutter, avkjølt til -70 °C og blandet i løpet av 4,5 timer med en løsning av 19,8 g (4S,5R)-3-acetyl-4-metyl-5-fenyloksazolidin-2-on i 670 ml tetrahydrofuran. Etter 1 time ble en løsning av 4,86 g (30,1 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 21b, i
35 175 ml tetrahydrofuran, dråpevis tilsatt i løpet av 1,5 time og ble omrørt i 1 time ved -70 °C. Blandingen ble helt over i en mettet ammoniumkloridløsning, ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning og tørket på natriumsulfat. Residuet

som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensset ved kromatografi på fin silikagel med et gradient-system som besto av n-heksan og etylacetat. 11,3 g (29,7 mmol, 98%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

5

Eksempel 21d

(3S)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-oksazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-propyl-1-on (A) og

10 (3R)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-oksazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-propyl-1-on (B)

En løsning av 12,5 g (32,8 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21c, i 110 ml vannfritt diklor-
 15 metan ble avkjølt under en tørr argonatmosfære til -70 °C, ble blandet med 7,8 ml 2,6-lutidin og 13,9 ml trifluormetansulfon-syre-tert.-butyldimetylsilylester og ble omrørt i 1 time. Blandingen ble helt over i en mettet natriumbikarbonatløsning, ble ekstrahert flere ganger med diklormetan, de kombinerte,
 20 organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning og ble tørket på natriumsulfat. Residuet som ble erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble separert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan, etylacetat og etanol. 8,9 g (18,0 mmol, 55%) av
 25 tittelforbindelse A ble isolert som et krystallinsk, fast materiale, og 2,9 g (5,9 mmol, 18%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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),
 30 5,36 (1H), 5,55 (1H), 7,21-7,44 (7H), 7,64 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

35 Eksempel 21e

(3S)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyl-etyl)silyl]oksy]-propionsyreetyler

En løsning av 13,9 g (28,2 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21d, i 140 ml vannfri etanol, ble

blandet ved 23 °C under en tørr argonatmosfære med 7,1 ml titan-tetraetylal og ble oppvarmet i 3 timer til 85 °C. Løsningen ble konsentrert ved fordampning, og residuet ble rensset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 10,1 g (27,8 mmol, 99%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 21f

(3S)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-propan-1-ol

En løsning av 10,1 g (27,8 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21e, i vannfritt diklormetan, ble avkjølt under en tørr argonatmosfære til -78 °C, ble blandet med 58 ml av en 1,2 molar løsning av diisobutylaluminiumhydrid i toluen og ble omrørt i ytterligere 1 time. Løsningen ble blandet med 16 ml isopropanol, 32 ml vann, fikk oppvarmes til 23 °C og ble omrørt inntil et finkornet bunnfall var blitt dannet. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble 7,2 g (22,4 mmol, 81%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 21g

(3S)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-1-jodpropan

En løsning av 2,83 g trifenylylfosfin i 40 ml vannfritt diklormetan ble blandet ved 23 °C under en tørr argonatmosfære med 737 mg imidazol, 2,71 g jod og en løsning av 2,65 g (8,2 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 21f i 30 ml diklormetan ble dråpevis tilsatt under avkjøling. Blandingen ble omrørt i 1 time og rensset direkte ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 2,3 g (5,3 mmol, 65%) av tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

5 Eksempel 21h

(3S)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-propan-1-trifenylfosfoniumjodid

2,3 g (5,3 mmol) av forbindelsen fremstilt i eksempel 21g, ble blandet med 2,9 ml etyldiisopropylamin, 17,5 g tri-
 10 fenylfosfin og ble oppvarmet i 4 timer til 85 °C. Det oljeaktige residuum ble renset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 3,3 g (4,8 mmol, 89%) av tittelforbindelsen ble isolert som et krys-
 tallinsk, fast materiale.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 21i

20 (2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-9-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloksy)-2,6-dimetyl-non-6-en

En løsning av 2,3 g (3,3 mmol) av forbindelsen frem-
 stilt ifølge eksempel 21h, i 15 ml vannfritt tetrahydrofuran,
 25 ble blandet under en tørr argonatmosfære ved 0 °C med 5 ml av en 1,0 molar løsning av natriumheksametyldisilazan i tetrahydro-
 furan, en løsning av 513 mg (2,25 mmol) (2S)-2-metyl-6-okso-
 heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloksy) som var fremstilt analogt
 med fremgangsmåten beskrevet i DE 197 51 200.3, ble dråpevis
 30 tilsatt i 15 ml tetrahydrofuran, fikk oppvarmes til 23 °C og ble omsatt i ytterligere 3 timer. Blandingen ble helt over i en
 mettet ammoniumkloridløsning, ble ekstrahert flere ganger med
 etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med
 mettet natriumkloridløsning og tørket på natriumsulfat. Residuet
 35 erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble separert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem
 som besto av n-heksan og etylacetat. 506 mg (1,0 mmol, 44%) av
 tittelforbindelsen ble isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

5

Eksempel 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-9-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-hydrokso-2,6-dimetyl-non-6-en

Analogt med eksempel 1k ble 447 mg (0,87 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21i omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 298 mg (0,69 mmol, 79%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

15

Eksempel 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-9-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-okso-2,6-dimetyl-non-6-en

Analogt med eksempel 1n ble 272 mg (0,63 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21j omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 236 mg (0,55 mmol, 87%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 21l

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-
oksy]-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-3-okso-5-
hydroksy-2,6,10-trimetyl-tridek-10-en-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]-

5 dioksan (A) og

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-
oksy]-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-3-okso-5-
hydroksy-2,6,10-trimetyl-tridek-10-en-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]-
dioksan (B)

10 Analogt med eksempel 1c ble 236 mg (0,55 mmol) av
forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21k, omsatt med
433 mg (1,80 mmol) (4S)-4-(2-metyl-3-okso-hept-6-en-2-yl)-2,2-
dimetyl[1,3]dioksan som var fremstilt analogt med fremgangsmåten
beskrevet i DE 197 51 200.3, og etter opparbeidelse og rensing
15 ble det i tillegg til utgangsmateriale isolert 221 mg
(0,33 mmol, 60%) av tittelforbindelse A og 72 mg (0,11 mmol,
20%) av tittelforbindelse B, i hvert tilfelle som en fargeløs
olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av A: δ = -0,13 (3H), 0,01 (3H), 0,78-
20 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.

25

Eksempel 21m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-
oksy]-6-(prop-2-en-1-yl)-1,3,7-trihydroksy-4,4,8,12-tetrametyl-
15-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-en-5-on

30 Analogt med eksempel 1k ble 221 mg (0,33 mmol) av
forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 21l omsatt, og
etter opparbeidelse og rensing ble 163 mg (0,26 mmol, 78%) av
tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,79-0,90
35 (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.

Eksempel 21n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(prop-2-en-1-yl)-1,3,7,15-tetrakis-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-15-(2-
metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-en-5-on

Analogt med eksempel 11 ble 163 mg (0,26 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21m omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 236 mg (0,24 mmol, 93%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 21o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-hydroksy-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-15-(2-
metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-en-5-on

Analogt med eksempel 1m ble 236 mg (0,24 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21n omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 146 mg (0,17 mmol, 71%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-15-(2-
metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-enal

Analogt med eksempel 1n ble 146 mg (0,17 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21o omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 143 mg (0,17 mmol, 98%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 21q

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-5-(2-
metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-ensyre (A) og

5 (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-15-(2-
metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-ensyre (B)

En løsning av 143 mg (0,17 mmol) av forbindelsen frem-
stilt ifølge eksempel 21p i 5 ml tert.-butanol, ble blandet ved
10 0 °C med en løsning av 1,1 ml 2-metyl-2-buten i 3,6 ml tetra-
hydrofuran, 1,3 ml vann, 67 mg natriumdihydrogenfosfat, 117 mg
natriumkloritt og ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble helt over
i en mettet natriumtiosulfatløsning, ble ekstrahert flere ganger
med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket
15 med mettet natriumkloridløsning og ble tørket på natriumsulfat.
Residuet beholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet,
ble separert ved kromatografi på fin silikagel med et gradient-
system som besto av n-heksan og etylacetat. 58 mg (66 µmol, 39%)
av tittelforbindelse A og 52 mg (60 µmol, 35%) av tittelfor-
20 bindelse B ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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),
25 5,26 (1H), 5,70 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,89 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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),
30 5,10 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (1H) ppm.

Eksempel 21r

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-15-hydroksy-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-
bis-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-
35 15-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-ensyre

Analogt med eksempel 1p ble 58 mg (66 µmol) av for-
bindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 21q omsatt, og
etter opparbeidelse ble 52 mg (maks. 66 µmol) av tittelfor-
bindelsen isolert og ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]-
oksy]-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oksa-
5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

- 5 Analogt med eksempel 1q ble 52 mg (maks. 66 µmol) av
forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21r omsatt, og
etter opparbeidelse og rensing ble 42 mg (57 µmol, 86%) av
tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,09 (6H), 0,14 (3H),
10 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.

15 Eksempel 21t

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-
yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-
13-en-2,6-dion

- 20 Analogt med eksempel 1 ble 42 mg (57 µmol) av for-
bindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21s omsatt, og etter
opparbeidelse og rensing ble 19 mg (37 µmol, 65%) av tittelfor-
bindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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
25 (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.

Eksempel 22

- 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-
yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-
13-en-2,6-dion

Eksempel 22a

- 35 (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-15-hydroksy-5-okso-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-
bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4,4,8,12-tetrametyl-
15-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-pentadek-12-ensyre

Analogt med eksempel 1p ble 52 mg (60 µmol) av for-
bindelse B som ble fremstilt ifølge eksempel 21q omsatt, og

etter opparbeidelse ble 46 mg (maksimalt 60 µmol) av tittel-
forbindelsen isolert og ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 22b

5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]-
oksy]-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oksa-
5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 46 mg (maks. 60 µmol) av
forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 22a omsatt, og
10 etter opparbeidelse og rensing ble 32 mg (43 µmol, 72%) av
tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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
15 (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.

Eksempel 22c

20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-
yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-
13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 32 mg (43 µmol) av for-
bindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 22b omsatt, og etter
opparbeidelse og rensing ble 15 mg (29 µmol, 68%) av tittelfor-
25 bindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 23

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyl-
 tiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetra-
 metyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

5

Eksempel 23a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-dimetyletyl)dimetyl-
 silyl]oksy]-4-(prop-2-yn-1-yl)-14-fluor-15-(2-metyltiazol-4-yl)-
 3-okso-5-hydroksy-2,6,10-trimetyl-pentadeka-(10,14-dien-2-yl)-

10 2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[(1,1-dimetyletyl)dimetyl-
 silyl]oksy]-4-(prop-2-yn-1-yl)-14-fluor-15-(2-metyltiazol-4-yl)-
 3-okso-5-hydroksy-2,6,10-trimetyl-pentadeka-10,14-dien-2-yl)-
 2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

15 Analogt med eksempel 1c ble 2,89 g (6,57 mmol) av
 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-10-
 fluor-11-(2-metyl-4-tiazolyl)-2,6-dimetylundeka-6,10-dienal som
 var fremstilt analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE
 19907480.1, omsatt med 5,09 g (16,4 mmol) (4S)-4-(2-metyl-3-
 20 okso-7-trimetylsilyl-hept-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan som
 var fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i DE 19751200.3,
 og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangs-
 materiale isolert 3,26 g (4,35 µmol, 66%) av tittelforbindelse A
 så vel som 602 mg (0,80 mmol, 12%) av tittelforbindelse B, i
 25 hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

35

Eksempel 23b

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16Z)-15-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-
oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-16-fluor-1,3,7-tri-
hydroksy-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadek-
 5 12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1k ble 3,26 g (4,35 mmol) av forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 23a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangsmateriale isolert 2,44 g (3,43 µmol, 79%) av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 23c

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16Z)-16-fluor-1,3,7,15-tetrakis-[[(1,1-
dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-
 20 yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-
dien-5-on

Analogt med eksempel 1l ble 2,77 g (3,90 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 3,48 g (3,31 mmol, 85%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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.

Eksempel 23d

(3S, 6R, 7S, 8S, 12E/Z, 15S, 16Z)-16-fluor-1-hydroksy-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-
 35 2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-hepta-
deka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1m ble 3,48 g (3,31 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23c omsatt, og

etter opparbeidelse og rensing ble 2,36 g (2,5 mmol, 76%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 23e

10 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-dienal

Analogt med eksempel 1n ble 2,36 g (2,51 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23d omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,25 g (2,40 mmol, 96%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 23f

20 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (A) og
 25 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (B)

Analogt med eksempel 22q ble 2,25 g (2,40 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23e omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 960 mg (1,01 mmol, 42%) av tittelforbindelse A så vel som 937 mg (0,98 mmol, 41%) av tittelforbindelse B isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B: $\delta = -0,01-0,18$ (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.

Eksempel 23g

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7-tris-[[1,1-dimetyletyl]dimetylsilyl]oksy]-15-hydroksy-6-(prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 960 mg (1,01 mmol) av forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 23f omsatt, og etter opparbeidelse ble 898 mg (maks. 1,01 mmol) av tittelforbindelsen isolert og ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble totalt 896 mg (maks. 1,01 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23b omsatt i flere porsjoner, og etter opparbeidelse og rensing ble 480 mg (0,64 mmol, 64%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,10$ (3H), $0,12$ (3H), $0,15$ (3H), $0,19$ (3H), $0,80-1,83$ (6H), $0,85$ (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.

Eksempel 23i

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 60 mg (80 μmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 23h omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 28 mg (54 μmol , 67%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (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),
 5 7,36 (1H) ppm.

Eksempel 24

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-
 10 tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 24a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7-tris-[[1,1-dimetyletyl]dimetylsilyl]oksy]-15-hydroksy-6-(prop-2-yn-1-yl)-
 15 4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyltiazol-4-yl)-heptadeka-12,16-
diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 937 mg (0,98 mmol) av forbindelse B som ble fremstilt ifølge eksempel 23f omsatt, og etter opparbeidelse ble 914 mg (maks. 0,98 mmol) av tittelfor-
 20 bindelsen isolert og ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 24b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-
 25 yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 914 mg (maks. 0,98 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 24a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 451 mg (603 μmol, 62%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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),
 30 7,36 (1H) ppm.

Eksempel 24c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

5 Analogt med eksempel 1 ble 451 mg (603 µmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 24b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 170 mg (327 µmol, 54%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 (1H), 1,00 (3H), 1,03 (3H),
10 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.

Eksempel 25

15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-3-(1-fluor-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10-(prop-2-yn-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-3-(1-fluor-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10-(prop-2-yn-1-yl)-8,8,12,16-tetra-
20 metyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

En løsning av 50 mg (96 µmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 23 i 4,5 ml acetonitril ble blandet ved 0 °C med 554 µl av en 0,1 M vandig løsning av etylendiamintetraacetat, 638 µl trifluoraceton, 260 mg natriumbikarbonat, 150 mg okson og
25 ble omrørt i 1,5 time ved 23 °C. Løsningen ble blandet med natriumtiosulfatløsning, ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket på natriumsulfat, og residuet ble rensset ved kromatografi på analytiske tynnshiktsplater. Som et
30 mobilt løsningsmiddel ble det anvendt en blanding som besto av diklormetan og isopropanol; som elueringsmiddel ble det anvendt en blanding som besto av diklormetan og metanol. 29 mg (54 µmol, 56%) av tittelforbindelse A så vel som 9 mg (17 µmol, 18%) av tittelforbindelse B ble isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs
35 løs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

5

Eksempel 26

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-3-(1-fluor-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10-(prop-2-yn-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
 10 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-3-(1-fluor-2-(2-metyl-4-tiazolyl)etenyl)-10-(prop-2-yn-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B) og
(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-dihydroksy-3-(1-fluor-2-(2-metyl-4-(N-oksidotiazolyl)etenyl)-10-(prop-2-yn-1-yl)-
 15 8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (C)

Analogt med eksempel 25 ble 80 mg (154 μmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 24 omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 21 mg (39 μmol , 25%) av tittelforbindelse A, 31 mg (58 μmol , 38%) av tittelforbindelse B så vel som 3 mg (6 μmol , 4%) av tittelforbindelse C isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av A eller 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), 2,51-2,72 (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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B eller 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.

$^1\text{H-NMR}$ av C (CDCl_3): 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.

35

Eksempel 27

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

5

Eksempel 27a

4-(2-metyloksazolyl)-karbaldehyd

En løsning av 36,6 g (236 mmol) 4-(2-metyloksazolyl)-karboksylsyreetyleter i 795 ml vannfritt diklormetan ble
 10 avkjølt under en tørr argonatmosfære til -78 °C, ble blandet med 378 ml av en 1,0 molar løsning av diisobutylaluminiumhydrid i n-heksan og ble omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble blandet med 96 ml isopropanol, 160 ml vann, fikk oppvarmes til 23 °C og ble omrørt inntil et finkornet bunnfall var blitt
 15 dannet. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble 24,7 g (222 mmol, 94%) av tittelforbindelsen isolert som en blek gul olje.

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

20 Eksempel 27b

(2Z)-3-(2-metyloksazol-4-yl)-2-fluor-2-propensyreetyleter (A)
og (2E)-3-(2-metyloksazol-4-yl)-2-fluor-2-propensyreetyleter (B)

En løsning av 106 g 2-fluor-2-fosfoneddiksyretrietyl-
 25 ester i 224 ml etylenglykoldimetyleter ble dråpevis tilsatt under en tørr argonatmosfære ved 0 °C til 19,1 g av en 55% natriumhydriddispersjon i 224 ml vannfri etylenglykoldimetyleter og ble omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble deretter blandet med en løsning av 26,4 g (238 mmol) av forbindelsen
 30 fremstilt ifølge eksempel 27a i 224 ml etylenglykoldimetyleter og fikk oppvarmes i løpet av 1 time til 23 °C. Blandingen ble helt over i mettet ammoniumkloridløsning, ble ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning og ble tørket på natrium-
 35 sulfat. Residuet erholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet, ble rensert ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 24,8 g (125 mmol, 52%) av tittelforbindelse A ble isolert som et

krystallinsk, fast materiale, og 12,5 g (63 mmol, 26%) av tittelforbindelse B ble isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av A: $\delta = 1,37$ (3H), $2,49$ (3H), $4,32$ (2H), $6,91$ (1H), $7,94$ (1H) ppm.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av B: $\delta = 1,39$ (3H), $2,47$ (3H), $4,36$ (2H), $6,75$ (1H), $8,53$ (1H) ppm.

Eksempel 27c

(2Z)-3-(2-metyloksazol-4-yl)-2-fluor-2-propensyreetyler

10 En løsning av 24,4 g (123 mmol) av forbindelse B fremstilt ifølge eksempel 27b i 130 ml vannfritt toluen ble blandet med 5,3 ml tiofenol og ble omrørt i 2 dager under en tørr argonatmosfære ved 23°C . Blandingen ble helt over i en 5% natriumhydroksidløsning, ble ekstrahert flere ganger med etyl-
15 acetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med vann, mettet natriumkloridløsning og tørket på magnesiumsulfat. Residuet beholdt etter filtrering og fjernet av løsningsmidlet, ble rensset ved kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan og etylacetat. 19,5 g (98 mmol, 80%) av
20 tittelforbindelsen ble isolert som et krystallinsk, fast materiale.

Eksempel 27d

(2Z)-3-(2-metyloksazol-4-yl)-2-fluor-2-propenal

25 En løsning av 26,2 g (131 mmol) av forbindelse A fremstilt ifølge eksempel 27b eller 3c, i 380 ml vannfritt toluen, ble avkjølt under en tørr argonatmosfære til -78°C , ble blandet med 180 ml av en 1,2 M løsning av diisobutylaluminiumhydrid i toluen og ble omrørt i 8 timer. Løsningen ble blandet med vann,
30 ble ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning og tørket på natriumsulfat. Etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ble 20,1 g (128 mmol, 98%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje som ble ytterligere omsatt uten
35 rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,51$ (3H), $6,69$ (1H), $8,07$ (1H), $9,32$ (1H) ppm.

Eksempel 27e

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-
oksazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroksy-4-fluor-4-penten-1-on (A) og
(3R,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyl-
 5 oksazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroksy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

136 ml av en 2,4 molar løsning av n-butyllitium i n-heksan ble dråpevis tilsatt ved -30 °C under en tørr argon-atmosfære til en løsning av 45,8 ml diisopropylamin i 2 l vannfritt tetrahydrofuran og ble omrørt i 20 minutter, ble
 10 avkjølt til -70 °C og ble blandet i løpet av 4 timer med en løsning av 64,2 g (4S,5R)-3-acetyl-4-metyl-5-fenyloksazolidin-2-on i 1 l tetrahydrofuran. Etter 1 time ble en løsning av 15,1 g (97,6 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 27d, i 650 ml tetrahydrofuran dråpevis tilsatt i løpet av 2 timer og
 15 ble omrørt i 16 timer ved -70 °C. Blandingen ble helt over i en mettet ammoniumkloridløsning, ble ekstrahert flere ganger med etylacetat, de kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumkloridløsning og ble tørket på natriumsulfat. Residuet beholdt etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet,
 20 ble separert ved gjentatt kromatografi på fin silikagel med et gradientsystem som besto av n-heksan, etylacetat og etanol. 19,9 g (53 mmol, 54%) av tittelforbindelse A ble isolert som et krystallinsk, fast materiale, og 8,2 g (22 mmol, 22%) av tittel-

25 ¹H-NMR (CDCl₃) av 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 (1H), 7,26-7,48 (5H), 7,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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
 30 (1H) ppm.

Eksempel 27f

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-metyl-5-fenyloksa-
zolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-4-
 35 fluor-4-penten-1-on

Analogt med eksempel 11 ble 16,2 g (43,5 mmol) av forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 27e omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 15,9 g (32,5 mmol, 75%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

5 Eksempel 27g

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-4-fluor-4-pentensyreetyler

Analogt med eksempel 22e ble 15,6 g (32,6 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27f omsatt, og
10 etter opparbeidelse og rensing ble 11,4 g (32 mmol, 98%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

15

Eksempel 27h

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-4-fluor-4-penten-1-ol

Analogt med eksempel 22f ble 11,4 g (31,9 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27g omsatt, og
20 etter opparbeidelse og rensing ble 9,16 g (29 mmol, 91%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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
25 (1H), 5,80 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Eksempel 27i

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-1-jod-4-fluor-4-penten

Analogt med eksempel 22g ble 7,16 g (22,7 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27h omsatt, og
30 etter opparbeidelse og rensing ble 8,06 g (18,9 mmol, 83%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,91 (9H),
35 2,20 (2H), 2,46 (3H), 3,23 (2H), 4,33 (1H), 5,80 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Eksempel 27j

(3S,4Z)-5-(2-metyloksazol-4-yl)-3-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)-silyl]oksy]-4-fluor-4-penten-1-trifenylfosfoniumjodid

Analogt med eksempel 22h ble 8,06 g (18,9 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27i omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 10,7 g (15,6 mmol, 82%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-10-fluor-11-(2-metyloksazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloksy)-2,6-dimetyl-undeka-6,10-dien

Analogt med eksempel 22i ble 3,20 g (14,0 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27j omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 3,53 g (6,9 mmol, 49%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-10-fluor-11-(2-metyloksazol-4-yl)-1-hydroksy-2,6-dimetyl-undeka-6,10-dien

Analogt med eksempel 1k ble 3,48 g (6,83 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27k omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,28 g (5,36 mmol, 78%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-10-fluor-11-(2-metyloksazol-4-yl)-2,6-dimetyl-undeka-6,10-dienal

Analogt med eksempel 1n ble 2,28 g (5,36 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27l omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,27 g (5,36 mmol, 100%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-dimetyletyl]dimetylsilyl]oksy)-4-(prop-2-yn-1-yl)-14-fluor-15-(2-metyloksazol-4-yl)-3-okso-5-hydroksey-2,6,10-trimetyl-pentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (A) og
(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[1,1-dimetyletyl]dimetylsilyl]oksy)-4-(prop-2-yn-1-yl)-14-fluor-15-(2-metyloksazol-4-yl)-3-okso-5-hydroksey-2,6,10-trimetyl-pentadeka-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan (B)

Analogt med eksempel 1c ble 1,87 g (4,41 mmol) av forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 27m, omsatt med (4S)-4-(2-metyl-3-okso-7-trimetylsilyl-hept-6-yn-2-yl)-2,2-dimetyl[1,3]dioksan som var fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i DE 19751200.3, og etter opparbeidelse og rensing ble det i tillegg til utgangsmateriale isolert 1,37 g (1,87 mmol, 42%) av tittelforbindelse A så vel som 190 mg (0,26 mmol, 6%) av tittelforbindelse B, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

Eksempel 27o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]-
oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-16-fluor-1,3,7-
trihydroksy-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-
 5 heptadeka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1k ble 2,16 g (2,94 mmol) av forbindelse A som ble fremstilt ifølge eksempel 27n omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,47 g (2,12 mmol, 72%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluor-1,3,7,15-tetrakis-[[(1,1-
dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-
yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-
 20 12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1l ble 1,47 g (2,12 mmol) av forbindelse som ble fremstilt ifølge eksempel 27o omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 2,13 g (2,05 mmol, 97%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluor-1-hydroksy-3,7,15-tris-
[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-
2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-hepta-
 35 deka-12,16-dien-5-on

Analogt med eksempel 1m ble 2,13 g (2,05 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27p omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 1,47 g (1,60 mmol, 78%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 27r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-12,16-dienal

Analogt med eksempel 1n ble 1,47 g (1,60 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27q omsatt, og etter opparbeidelse ble 1,62 g (maks. 1,60 mmol) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av en renset prøve: 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.

Eksempel 27s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (A) og

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7,15-tris-[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-6-(3-(trimetylsilyl)-prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre (B)

Analogt med eksempel 22q ble 1,60 g (maks. 1,60 mmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27r omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 601 mg (642 μmol , 40%) av tittelforbindelse A så vel som 500 mg (534 μmol , 33%) av tittelforbindelse B isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av 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.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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),
 5 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,36 (1H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Eksempel 27t

10 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7-bis-[[[(1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-15-hydroksy-6-(prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 601 mg (642 µmol) av forbindelsen A som ble fremstilt ifølge eksempel 27s omsatt, og
 15 etter opparbeidelse ble 657 mg (maks. 642 µmol) av tittelforbindelsen isolert som et urent produkt som ble ytterligere omsatt uten rensing.

Eksempel 27u

20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1q ble 657 mg (maks. 642 µmol) av
 25 forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27u omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 91 mg (124 µmol, 19%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

Eksempel 27v

30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 91 mg (124 µmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 27u omsatt, og etter
 35 opparbeidelse og rensing ble 45 mg (89 µmol, 73%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 28

5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyl-oksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Eksempel 28a

10 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-fluor-5-okso-3,7-bis-[[1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl]oksy]-15-hydroksy-6-(prop-2-yn-1-yl)-4,4,8,12-tetrametyl-17-(2-metyloksazol-4-yl)-heptadeka-12,16-diensyre

Analogt med eksempel 1e ble 500 mg (534 µmol) av forbindelse B som ble fremstilt ifølge eksempel 27f omsatt, og etter opparbeidelse ble 517 mg (maks. 534 µmol) av tittelforbindelsen isolert som et urent produkt som ble ytterligere omsatt uten rensing.

20 Eksempel 28b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-bis-[[dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oksy]-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

25 Analogt med eksempel 1q ble 517 mg (534 µmol) av forbindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 28a omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 128 mg (175 µmol, 33%) av tittel-forbindelsen isolert som en fargeløs olje.

30 Eksempel 28c

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 1 ble 128 mg (175 µmol) av forbindelse som ble fremstilt ifølge eksempel 28b omsatt, og etter opparbeidelse og rensing ble 54 mg (107 mmol, 61%) av tittelforbindelsen isolert som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

Eksempel 29

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

Analogt med eksempel 21 ble 41,4 mg av forbindelsen erholdt fra 5-klor-2-metylbenzotiazol som en fargeløs olje.

10 $^1\text{H-NMR}$ (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.

Eksempel 30

15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

20 Analogt med eksempel 22 ble 108,2 mg av tittelforbindelsen erholdt fra 5-klor-2-metylbenzotiazol som en fargeløs olje.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

Eksempel 31

30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-
 35 dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

Analogt med eksempel 10 ble 13,6 mg av tittelforbindelse A og 4,5 mg av tittelforbindelse B erholdt fra 25,0 mg av tittelforbindelsen som ble fremstilt i eksempel 29.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av tittelforbindelse A: $\delta = 0,98$ (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),
 5 6,19 (1H), 7,36 (1H), 7,82 (1H), 7,94 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av tittelforbindelse B: $\delta = 0,98$ (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),
 10 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,97 (1H) ppm.

Eksempel 32

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-dihydroksy-3-(2-metylbenzo-
tiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-
 15 dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (A) og
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-3-(2-metylbenzotia-
zol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-
dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (B)

Analogt med eksempel 10 ble 17,7 mg av tittelfor-
 20 bindelse A og 14,6 mg av tittelforbindelse B erholdt fra 60,0 mg
 av tittelforbindelsen som ble fremstilt i eksempel 30 ved plate-
 rensing med en blanding som besto av metylenklorid/etylacetat i
 et 6:4-forhold.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av tittelforbindelse A: $\delta = 0,96$ (3H),
 25 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) av tittelforbindelse B: $\delta = 1,01$ (3H),
 30 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.

Eksempel 33

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) -7, 11-dihydroksy-3-(2-metylbenz-
oksazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-
dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (A) og

5 (1R, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11-dihydroksy-3-(2-metylbenz-
oksazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-
dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion (B)

Analogt med eksempel 10 ble 20 mg (39 µmol) av for-
 bindelsen som ble fremstilt ifølge eksempel 21 omsatt, og etter
 10 opparbeidelse og rensing ble 11,2 mg (21 µmol, 54%) av tittel-
 forbindelse A og 2,9 mg (5,5 µmol, 14%) av tittelforbindelse B
 isolert, i hvert tilfelle som en fargeløs olje.

¹H-NMR (CDCl₃) av 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
 15 (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.

Eksempel 34

20 In vitro aktivitet av epotilonderivater på humane tumorcelle-
linjer

a) IC₅₀-verdier [nM] for vekstinhibering av humane MCF-7-
 bryst- og multilegemiddelresistente NCI/ADR-karsinomcellelinjer
 av epotilonderivater med 13Z-umettethet i krystallfiolett-
 25 utprøvning sammenlignet med taxol.

Tabell 1

Forbindelse	MCF-7	NCl/ADR	Selektivitet*
Taxol	3,5	> 100	> 28,6
Eksempel 1	30	75	2,5
Eksempel 2	25	70	2,8
Eksempel 9	17	41	2,4
Eksempel 13	34	n.d.	
Eksempel 15	25	n.d.	
Eksempel 21	32	n.d.	
Eksempel 23	11	62	5,6
Eksempel 27	25	41	1,6

* Selektivitet = $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} - (MCF-7)$; n.d.: ikke
bestemt

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en signifikant høyere aktivitetsstyrke sammenlignet med Taxol. Alle forbindelsene ifølge oppfinnelsen som ble testet, utviste en virkning på den multilegemiddelresistente cellelinje NCl/ADR som ikke ble utvist av Taxol.

b) IC_{50} -verdier [nM] for vekstinhibering av humane MCF-7-bryst- og multilegemiddelresistente NCl/ADR-karsinomcellelinjer av epotilonderivat med 13,14- α -epoksid som var dannet fra den 13-Z-konfigurerte dobbeltbinding i krystallfiolettutprøvingen sammenlignet med Taxol.

Tabell 2

20

Forbindelse	MCF-7	NCl/ADR	Selektivitet*
Taxol	3,5	> 100	> 29
Eksempel 4A	1,3	9,1	7,0
Eksempel 5A	3,1	3,8	1,2
Eksempel 10A	1,2	3,6	3,0
Eksempel 25	2,3	11	4,8

* Selektivitet = $IC_{50} - (NCl/ADR) : IC_{50} - (MCF-7)$

I motsetning til Taxol utviste alle forbindelser ifølge oppfinnelsen en virkning på den multilegemiddelresistente cellelinje NCl/ADR.

- c) IC₅₀-verdier [nM] for vekstinhibering av humane MCF-7-bryst- og multilegemiddelresistente NCl/ADR-karsinomcellelinjer av epotilonderivater med 13,14-epoksid som var dannet fra den 13-E-konfigurerte dobbeltbinding, i krystallfiolettutprøvning sammenlignet med Taxol.

10

Tabell 3

Forbindelse	MCF-7	NCl/ADR	Selektivitet*
Taxol	3,5	> 100	> 29
Eks. 6A eller B	4,3	68	15,8
Eks. 12A eller B	40	61	1,5
Eks. 12B eller A	4,8	53	11,0
Eks. 26A eller B	18	60	3,3

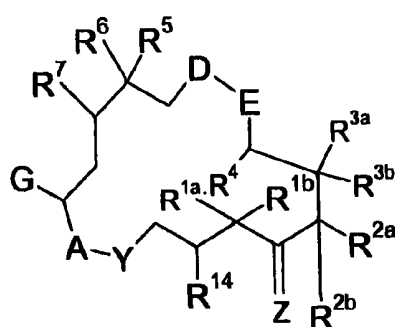
* Selektivitet = IC₅₀ - (NCl/ADR) : IC₅₀ - (MCF-7)

15

I motsetning til Taxol utviste alle forbindelser ifølge oppfinnelsen en virkning på den multilegemiddelresistente cellelinje NCl/ADR.

P a t e n t k r a v

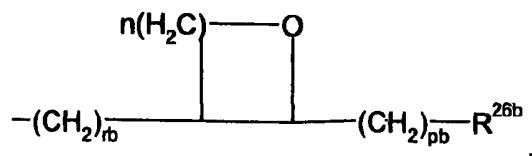
- 5 1. Epotilonforbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d generell formel I



I,

hvor

- 20 R^{1a} , R^{1b} er C_1 - C_6 -alkyl;
 R^{2a} betegner hydrogen;
 R^{2b} betegner $-(CH_2)_{rb}-C\equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-CH=CH-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



- 25 n betegner 0,
 30 ra , rb er like eller forskjellige og betegner 0 til 4,
 pa , pb er like eller forskjellige og betegner 0 til 3,
 R^{3a} betegner hydrogen,
 R^{3b} betegner OH,
 R^{14} betegner OR^{14a} , hvor R^{14a} er hydrogen,
 35 R^4 betegner C_1 - C_6 -alkyl;
 R^{26b} er hydrogen;
 R^5 betegner C_1 - C_6 -alkyl;
 R^6 , R^7 betegner hver et hydrogenatom, eller tatt sammen en
 ytterligere binding eller et oksygenatom,

- G betegner en gruppe $X=CR^8-$, benzotiazolyl eventuelt substituert med C_1-C_6 -alkyl, eller benzoksazolyl eventuelt substituert med C_1-C_6 -alkyl,
- R^8 betegner halogen, eller C_1-C_6 -alkyl;
- 5 X betegner pyridyl-CH- eventuelt N-oksido-substituert, tiazolyl-CH- eventuelt N-oksido-substituert eller eventuelt substituert med C_1-C_6 -alkyl, eller oksazolyl-CH- eventuelt substituert med C_1-C_6 -alkyl,
- D-E betegner en gruppe $-CH_2-CH_2-$,
- 10 A-Y betegner en gruppe $-O-C(=O)-$, og
- Z betegner et oksygenatom.

2. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at R^{1a} og R^{1b} i hvert tilfelle
15 betegner en metylgruppe.

3. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at G er en gruppe $X = CR^8-$.

20 4. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R^8 er et fluoratom.

5. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen
25 bestående av:

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

35 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7,11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-
 5 10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-
 8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-
 2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-
 10 yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-
 15 2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-metyl-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksa-syklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-klor-2-(2-pyridyl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-

8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

5 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-
10 8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-
20 7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
25 dekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]hepta-
30 dekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion
35

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-klor-2-(2-metyltiazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-
2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-
(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-
5 (but-3-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-
2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-
10 (but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-
(but-3-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
dion

15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-
(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-
3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-
(but-3-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
20 8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-
2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-
(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-
(but-3-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-
30 2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-
(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-
(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-
35 dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-
(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(but-
3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

5 (4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-
10 heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(2-oksasyklopropyl-1-etyl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]-
25 heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-
30 8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-metyl-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion

(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroksy-16-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5,5,9,13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2,6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-fluor-2-(2-metyloksazol-4-yl)-etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

5 (4S, 7R(RS), 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihydroksy-16-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)etenyl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(oksasyklopropylmetyl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R(RS), 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(oksasyklopropylmetyl)-3-(1-klor-2-(2-metyloksazol-4-yl)-etenyl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

15 (1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

30 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzoksazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

35 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-en-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihydroksy-16-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-1-oksa-5, 5, 9, 13-tetrametyl-7-(but-3-yn-1-yl)-sykloheksadek-13-en-2, 6-dion

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihydroksy-10-(but-3-yn-1-yl)-3-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-8, 8, 12, 16-tetrametyl-4, 17-dioksabisyklo[14.1.0]heptadekan-5, 9-dion.

6. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at R^{2b} er allyl, prop-2-ynyl, but-3-ynyl eller but-3-enyl.

7. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at R⁴ er metyl, etyl, propyl, n-butyl, i-butyl eller t-butyl.

8. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at G er et 2-metylbenzoksazol-5-yl- eller 2-metylbenzotiazol-5-yl-radikal.

9. Forbindelse av formel I ifølge krav 1, karakterisert ved at G er en gruppe X=CR⁸-, hvori R⁸ er C₁-C₄-alkyl, F, Cl eller Br; og X er 2-metyltiazol-4-yl, 2-metyloksazol-4-yl eller 2-pyridyl.

10. Forbindelse av formel I ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t X er 2-metyltiazol-4-yl
eller 2-pyridyl.

5 11. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter en for-
bindelse av formel I ifølge krav 1 og minst én farmasøytisk
akseptabel adjuvans eller bærer.

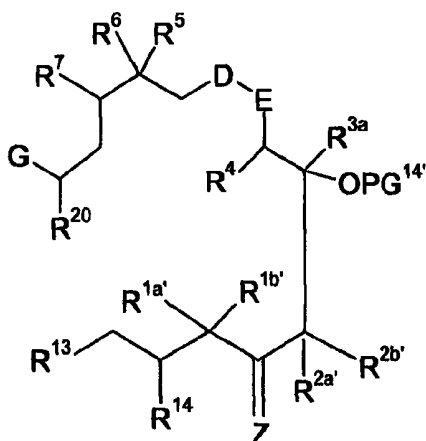
10 12. Preparat ifølge krav 11,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t det er i form av en
doseringsenhet inneholdende 0,1-100 mg av forbindelsen av formel
I ifølge krav 1.

15 13. Anvendelse av en forbindelse av formel I ifølge krav 1
for fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom
eller tilstand assosiert med cellevekst, deling og/eller proli-
ferering.

20 14. Anvendelse ifølge krav 13, hvori forbindelsen av formel
I er tilveiebrakt i medikamentet i en dose på 0,1-100 mg.

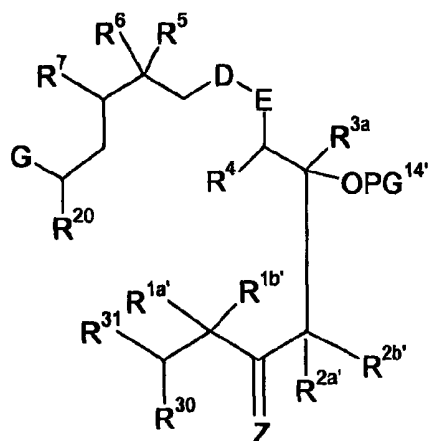
15. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av
formel I ifølge krav 1,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter:
syklisering av en forbindelse av formel ABC-1 eller
ABC-2



ABC-1

eller



ABC-2,

hvor R^{14} , Z, R^{3a} , R^4 , D, E, R^5 , R^6 , R^7 og G har de betydninger som er angitt i krav 1,

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ og $R^{2b'}$ har de betydninger som er angitt for R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} og R^b i krav 1,

5 R^{13} betegner CH_2OR^{13a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{13b} eller $COHal$,
 R^{13a} betegner hydrogen, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_o$ -gruppe eller sammen en $CR^{15a}R^{15b}$ -gruppe,

R^{13b} betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl, hver eventuelt substituert,
 10 R^{15a} , R^{15b} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl, aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_q$ -gruppe,

$PG^{14'}$ er hydrogen eller en beskyttende gruppe,

15 R^{20} betegner halogen, N_3 , NHR^{29} , en hydroksygruppe, en beskyttet hydroksygruppe $O-PG^2$, en beskyttet amino-gruppe $NR^{29}PG^2$, en C_1 - C_{10} -alkylsulfonyloksygruppe som eventuelt kan være perfluorert, en benzoyloksygruppe som eventuelt er substituert med C_1 - C_4 -alkyl, nitro,
 20 klor eller brom, en $NR^{29}SO_2CH_3$ -gruppe, en $NR^{29}C(=O)CH_3$ -gruppe og en $CH_2-C(=O)-CH_3$ -gruppe,

R^{30} betegner hydrogen,

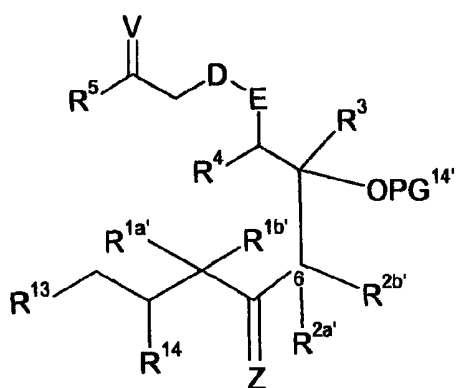
R^{31} betegner hydroksyl, eller

R^{30} , R^{31} betegner sammen et oksygenatom eller en C_2 - C_{10} -alkylen-
 25 α, ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet,
 eller

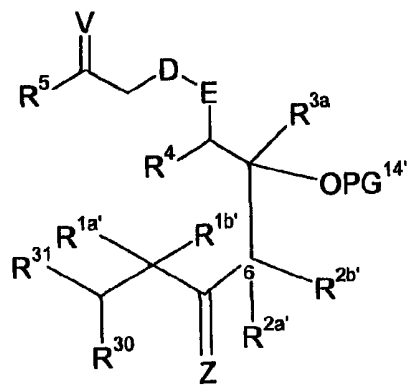
R^{30} , R^{31} betegner uavhengig en C_1 - C_{10} -alkoksygruppe.

30 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15,

k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen av formel ABC-1 eller ABC-2 fremstilles ved omsetning av et mellomprodukt AB-1 eller AB-2

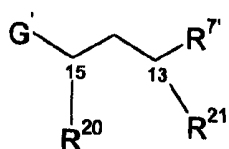


AB-1



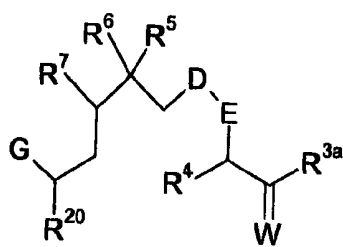
AB-2

eller

med fragment C_f,

Cf

eller omsetning av mellomprodukt BC



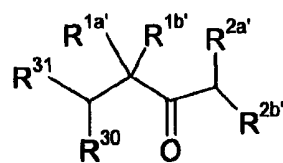
BC,

med fragment A-1 eller A-2



A-1

eller



A-2

hvor

- V betegner et oksygenatom, to alkoksygrupper OR^{17} , en C_2 - C_{10} -alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller H/OR^{16} ,
- 5 W betegner et oksygenatom, to alkoksygrupper OR^{19} , en C_2 - C_{10} -alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, eller H/OR^{18} ,
 R^{16} , R^{18} , uavhengig av hverandre, betegner hydrogen eller en beskyttende gruppe PG^1 ,
- 10 R^{17} , R^{19} , uavhengig av hverandre, betegner C_1 - C_{20} -alkyl eventuelt substituert,
- G' betegner en gruppe $X=CR^{8'}$ -, et bisyklisk eller trisyklisk arylradikal,
- $R^{8'}$ har den betydning som allerede er angitt i generell
- 15 formel I for R^8 ,
- $R^{7'}$ betegner et hydrogenatom,
- R^{13a} betegner hydrogen, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_6$ -gruppe eller sammen en $CR^{15a}R^{15b}$ -gruppe,
- 20 R^{13b} betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl, C_6 - C_{12} -aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl, hver eventuelt substituert,
- R^{15a} , R^{15b} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl, aryl, C_7 - C_{20} -aralkyl eller sammen en $-(CH_2)_q$ -gruppe,
- 25 X betegner et oksygenatom, to alkoksygrupper OR^{23} , en C_2 - C_{10} -alkylen- α,ω -dioksygruppe som kan være rettkjedet eller forgrenet, H/OR^9 eller gruppen $CR^{10}R^{11}$, hvorved
- R^{23} betegner et C_1 - C_{20} -alkylradikal,
- 30 R^9 betegner hydrogen eller en beskyttende gruppe PG^3 ,
- R^{10} , R^{11} er like eller forskjellige og betegner hydrogen, C_1 - C_{20} -alkyl-, C_6 - C_{12} -aryl- eller C_7 - C_{20} -aralkylradikal, hvert eventuelt substituert, eller R^{10} og R^{11} sammen med metylenkarbonatomet betegner en 5- til 7-leddet, karbo-
- 35 syklisk ring, og
- R^{21} betegner en hydroksygruppe, halogen, en beskyttet hydroksygruppe OPG^3 , et fosfoniumhalogenidradikal $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = fenyl; Hal = F, Cl, Br, I), et

fosfonatradikal $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1-C_{10}$ -alkyl eller fenyl)
 eller et fosfinoksidradikal $P(O)Ph_2$ ($Ph =$ fenyl),

$R^{14'}$ betegner hydrogen, OR^{14a} , Hal, OSO_2R^{14b} ,

R^{14a} betegner hydrogen, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl
 5 eller sammen en $-(CH_2)_o$ -gruppe eller sammen en $CR^{15a}R^{15b}$ -
 gruppe,

R^{14b} betegner hydrogen, C_1-C_{20} -alkyl, C_6-C_{12} -aryl, C_7-C_{20} -
 aralkyl, hver eventuelt substituert,

o betegner 2 til 4,

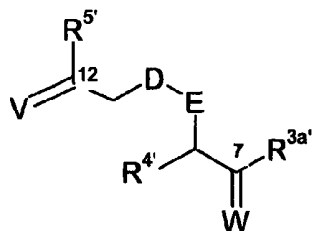
10 q betegner 3 til 6, og

de andre variabler er som ovenfor definert.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15,

k a r a k t e r i s e r t v e d at mellomproduktene AB-1 og

15 AB-2 er fremstilt ved omsetning av fragmenter A-1, A-2 eller C_f
 med fragment B_f



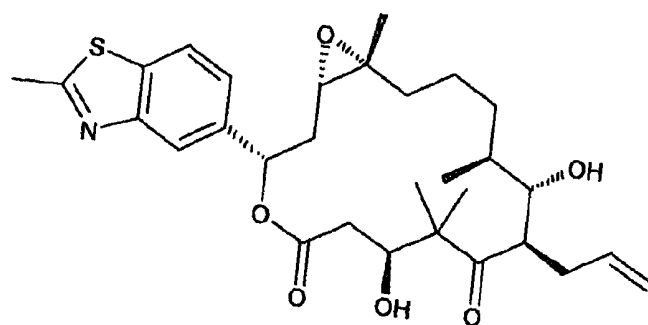
Bf

25 hvori $R^{3a'}$, $R^{4'}$ og $R^{5'}$ har de betydninger som er angitt for R^{3a} , R^4
 og R^5 .

30 18. Forbindelse av formel I ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroksy-3-(2-metylbenzotia-
 zol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetrametyl-4,17-dioksa-
 bisyκλο[14.1.0]heptadekan-5,9-dion av følgende formel:



Kiral