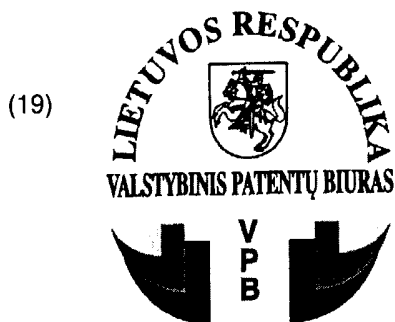




(10) **LT 4944 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4944**

(21) Paraiškos numeris: **2001 086**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 08 24**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 08 26**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/04068**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 02 17**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 08 24**

(30) Prioritetas: **199 07 588.3, 1999 02 22, DE**
199 30 111.5, 1999 07 01, DE

(72) Išradėjas:

Gerhard HOFLE, DE
Nicole GLASER, DE
Thomas LEIBOLD, DE
Gregory VITE, US
Soong Hoon KIM, US

(73) Patent savininkas:

GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF),
Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig, DE
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-
4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

C-21 modifikuoti epotilonai

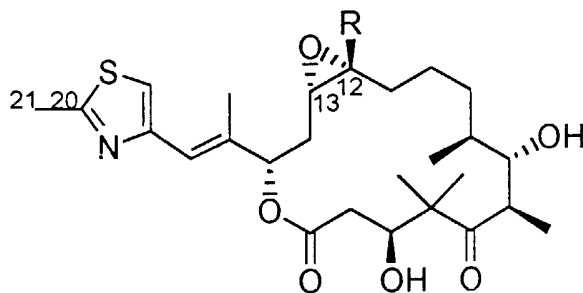
(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su epotilonais, kuriuose buvo modifikuotas tiazolo pakaitas, su jų gavimo būdais ir su priešgrybeliniais arba terapiniais agentais, kuriuose yra šių epotilonų.

Ši paraiška pretenduoja į prioritetą pagal Vokietijos paraiškas DE 1999 07 588.3, užregistruotą 1999 m. vasario 22 d, ir DE 1999 30 111.5, užregistruotą 1999 m. liepos 1 d., kurios yra pridedamos pilnoje apimtyje kaip literatūros šaltiniai.

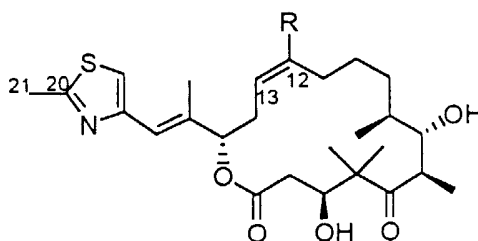
Išradimo prielaidos

Epotilonai yra makrocikliniai laktonai, turintys naudingas priešgrybelines ir citotoksines savybes. Jų veikimas, kaip ir Taxol[®] atveju, yra paremtas mikrokanalėlių stabilizacija, ko pasėkoje yra ypatingai inhibuojami augliai ir kitos greitai besidalinančios ląstelės. Tipiški epotilonai turi metiltiazolo šoninę grandinę, 12,13-dvigubąjį ryšį (C, D), 12,13-epoksidą (A, B) ir protoną (A, C) arba metilo grupę (B, D) prie C-12; palyginkite, pavyzdžiui: apžvalgą *Angew. Chem.* **1998**, 110, 89-92 ir 2120-2153 ir *Heterocycles* **1998**, 48, 2485-2488.



Epotilonas A, R = H

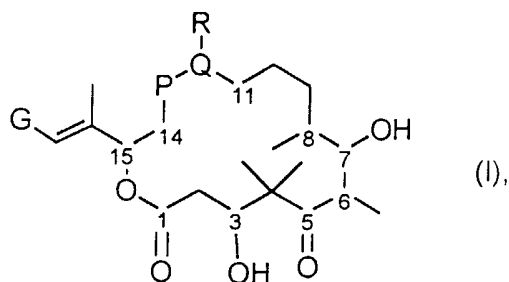
B, R = CH₃



Epotilonas C, R = H

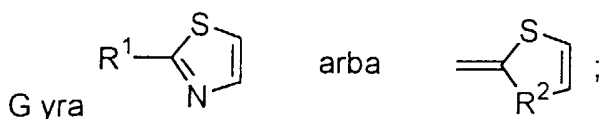
D, R = CH₃

Šis išradimas yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę I:



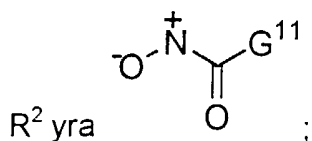
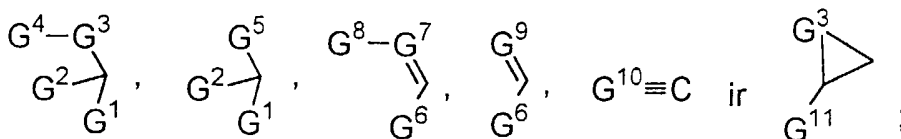
kurioje:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai;



R yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

R¹ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



G¹ yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, CN, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

G² yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

G³ yra pasirinktas iš grupės: O, S ir NZ¹;

G⁴ yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ², NZ²Z³, Z²C=O, Z⁴SO₂ ir glikozilas, kuriame gali būti pakaitų;

G⁵ yra pasirinktas iš grupės: halogenas, N₃, NCS, SH, CN, NC, N(Z¹)₃⁺ ir heteroarilas;

G⁶ yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, CF₃, OZ⁵, SZ⁵ ir NZ⁵Z⁶;

G⁷ yra CZ⁷ arba N;

G⁸ yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ¹⁰, SZ¹⁰, NZ¹⁰Z¹¹;

G^9 yra pasirinktas iš grupės: O, S, -NH-NH- ir -N=N-;

G^{10} yra N arba CZ¹²;

G^{11} yra pasirinktas iš grupės: H₂N, pakaitų turinti H₂N, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

Z^1 , Z^6 , Z^9 ir Z^{11} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas ir pakaitų turintis acilas;

Z^2 yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas ir heterociklas;

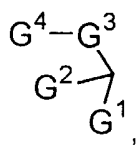
Z^3 , Z^5 , Z^8 ir Z^{10} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

Z^4 yra pasirinktas iš grupės: alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas ir heterociklas;

Z^7 yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas, OZ⁸, SZ⁸ ir NZ⁸Z⁹; ir

Z^{12} yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

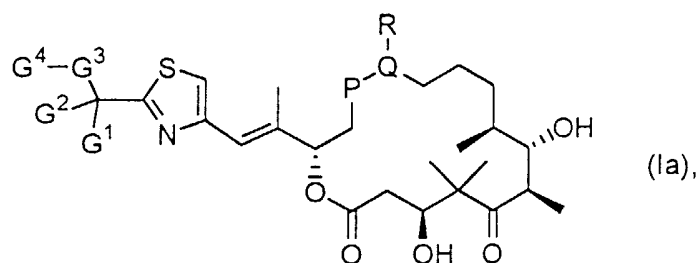
su išlyga, kad kai R^1 yra



G^1 , G^2 , G^3 ir G^4 negali tuo pačiu metu turėti tokių reikšmių:

G^1 ir $G^2 = H$, $G^3 = O$ ir $G^4 = H$ arba $Z^2C=O$, kur $Z^2 =$ alkilo grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę Ia:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidas,

R yra H atomas arba metilo grupė,

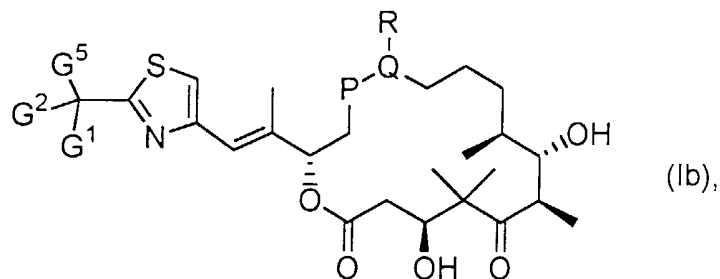
G^1 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba halogeno atomas,

G^2 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė,

G^3 yra O atomas, S atomas arba NZ^1 grupė, kurioje Z yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o

G^4 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė, OZ^2 grupė, NZ^2Z^3 grupė, $Z^2C=O$ grupė, Z^4SO_2 grupė arba galinti turėti pakaitų glikozilo grupė, kur Z^2 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė, pakaitų turinti arilo grupė arba heterociklinė grupė, Z^3 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė ir Z^4 yra alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė, pakaitų turinti arilo grupė arba heterociklinė grupė, su išlyga, kad G^1 , G^2 , G^3 ir G^4 negali vienu metu turėti tokias reikšmes: G^1 ir $G^2 = H$ atomas, $G^3 = O$ atomas ir $G^4 = H$ atomas arba $Z^2C=O$, kur $Z^2 =$ alkilo grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę Ib:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidas,

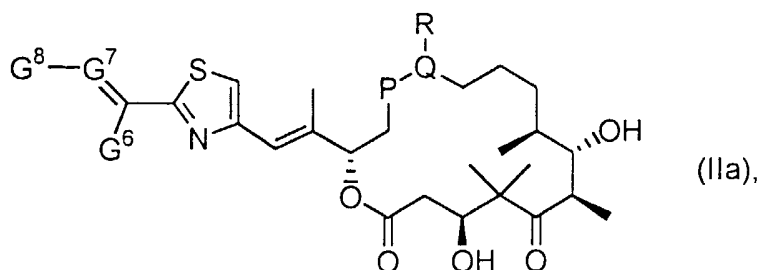
R yra H atomas arba metilo grupė,

G^1 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba halogeno atomas,

G^2 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė ir

G^5 yra halogeno atomas, N_3 grupė, NCS grupė, SH grupė, CN grupė, NC grupė arba heterociklinė grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę IIa:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

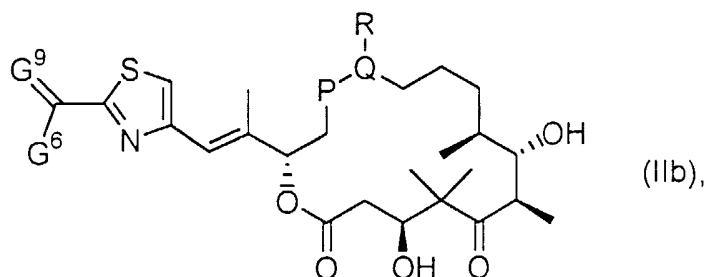
R yra H atomas arba metilo grupė,

G^6 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba CF_3 , OZ^5 , SZ^5 arba NZ^5Z^6 grupė, kur Z^5 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z^6 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė,

G^7 yra CZ^7 grupė arba N atomas, kur Z^7 yra H arba halogeno atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė, arba OZ^8 , SZ^8 arba NZ^8Z^9 grupė, kur Z^8 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z^9 yra H atomas arba alkilo grupė, ir

G^8 yra H arba halogeno atomas, alkilo grupė arba OZ^{10} , SZ^{10} arba $NZ^{10}Z^{11}$ grupė, kur Z^{10} yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė, pakaitų turinti acilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė, o Z^{11} yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę IIb:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

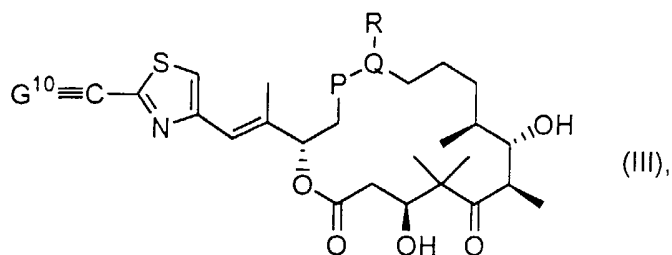
P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

R yra H atomas arba metilo grupė,

G^6 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba CF_3 , OZ^5 , SZ^5 arba NZ^5Z^6 grupė, kur Z^5 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z^6 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė, ir,

G^9 yra O arba S atomas arba $-N=N-$ grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę III:



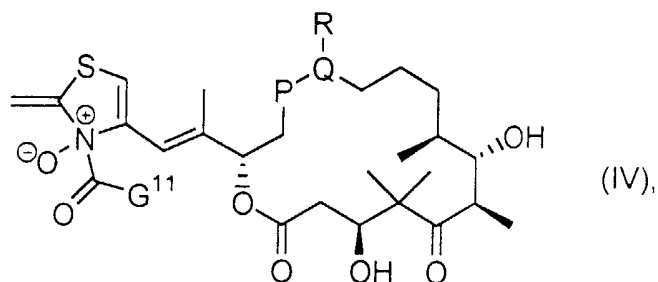
kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

R yra H atomas arba metilo grupė,

G^{10} yra N atomas arba CZ^{12} grupė, kur Z^{12} yra H atomas arba halogeno atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su junginiu, kuris turi bendrąją formulę IV:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai.

R yra H atomas arba metilo grupė,

G¹¹ yra H₂N grupė, pakaitų turinti H₂N grupė, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su priešgrybeliniu agentu, turinčiu arba susidedančiu iš šio išradimo junginio ir galimo nešiklio, skiediklio arba priedo.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su terapiniu agentu augliams arba augimo sutrikimams gydyti, turinčiu arba susidedančiu iš šio išradimo junginio ir galimo nešiklio, skiediklio arba priedo.

Išsamus išradimo aprašymas

Apibrėžimai

Toliau yra išvardinti įvairių šio išradimo aprašyme naudojamų terminų apibrėžimai. Šie apibrėžimai yra taikomi terminams, kurie yra naudojami per visą aprašymą, jeigu nenurodyta kitaip konkrečiais atvejais, imant atskirai arba kaip didesnės grupės dalį.

Terminas "farmaciškai veiklus agentas" arba "farmaciškai veiklus epotilonas" reiškia epotiloną, kuris yra farmaciškai aktyvus gydant vėžį arba kitas čia aprašytas ligas.

Terminas "alkilas" reiškia galinčias turėti pakaitų tiesiosios arba šakotosios grandinės sotaus angliavandenilio grupes, turinčias 1-20 anglies atomų, geriau 1-7 anglies atomus. Išsireiškimas "žemesnysis alkilas" reiškia galinčias turėti pakaitų alkilo grupes, turinčias 1-4 anglies atomus.

Terminas "turintis pakaitų alkilas" reiškia alkilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip halogenas, trifluormetilas, trifluormetoksigrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkiloksigrupė, heterociklooksigrupė, oksogrupė, alkanoilas, ariloksigrupė, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, arilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dipakeisti aminorai, kuriuose aminopakaitai yra pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo, alkanoilaminogrupė, aroilaminogrupė, aralkanoilaminogrupė, pakaitų turinti alkanoilaminogrupė, pakaitų turinti arilaminogrupė, pakaitų turinti aralkanoilaminogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, aralkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, alkiltionogrupė, ariltionogrupė, aralkiltionogrupė,

alkilsulfonilas, arilsulfonilas, aralkilsulfonilas, sulfonamidogrupė (pvz. SO_2NH_2), pakaitų turinti sulfonamidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė, karbamilas (pvz. CONH_2), pakaitų turintis karbamilas (pvz. CONHalkilas , CONHarilas , CONHaralkilas , arba atvejais, kai yra du pakaitai prie azoto atomo, pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo), alkoksikarbonilas, arilas, pakaitų turintis arilas, guanidinogrupė arba heterociklinės grupės, tokios kaip indolilas, imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pirolidilas, piridilas, pirimidilas ir pan. Kaip pažymėta aukščiau, kur pakaite irgi yra pakaitas, juo gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė, arilas arba aralkilas.

Terminas "acilas" reiškia radikalą, paprastai padarytą iš rūgšties, atskeliant hidroksilą. Jo pavyzdžiais yra acetilas ($\text{CH}_3\text{CO}-$), benzoilas ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$) ir fenilsulfonilas ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2-$).

Terminas "pakaitų turintis acilas" reiškia pakeistą acilo grupę, kurioje radikalas yra paprastai padarytas iš rūgšties atskeliant hidroksilą, ir turi pakaitą, pavyzdžiui, alkilą, pakaitų turintį alkilą, cikloalkilą, pakaitų turintį cikloalkilą, arilą, pakaitų turintį arilą, aralkilą, pakaitų turintį aralkilą ir heterociklą.

Terminas "žiedinė sistema" reiškia galinčią turėti pakaitų žiedinę sistemą, turinčią nuo vieno iki trijų žiedų ir bent vieną dvigubąjį ryšį anglis-anglis bent viename žiede. Žiedinių sistemų pavyzdžiais yra, bet jomis neapsiribojama, arilas arba dalinai arba pilnai nesoti heterociklinė žiedinė sistema, kurioje gali būti pakaitų.

Terminas "arilas" reiškia monociklinio arba biciklinio aromatinio angliavandenilio grupes, turinčias žiedo dalyje 6-12 anglies atomų, tokias kaip fenilas, naftilas, bifenilo ir difenilo grupės, ir kiekvienoje iš jų gali būti pakaitų.

Terminas "pakaitų turintis arilas" reiškia arilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip alkilas, pakaitų turintis alkilas, halogenas, trifluormetoksigrupė, trifluormetilas, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkiloksigrupė, heterociklooksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, tiolinė grupė, alkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, ureidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, karboksialkilas, karbamilas, alkoksikarbonilas, alkiltionogrupė, ariltionogrupė.

alkilsulfonilas, sulfonamidogrupė, ariloksigrupė ir panašios. Pakaituose taip pat gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, hidroksilas, alkilas, alkoksigrupė, arilas, pakaitų turintis arilas, pakaitų turintis alkilas arba aralkilas.

Terminas "aralkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą tiesiogiai per alkilo grupę, tokią kaip benzilas.

Terminas "pakaitų turintis alkenas" arba "pakaitų turintis alkenilas" reiškia liekaną, turinčią dvigubąjį ryšį anglis-anglis, kuris gali būti žiedo sistemos dalis, su bent vienu pakaitu, kuris yra žemesnysis alkilas arba pakaitų turintis žemesnysis alkilas. Kiti pakaitai yra tokie, kaip apibūdinta aprašant pakaitų turintį alkilą.

Terminas "cikloalkilas" reiškia galinčias turėti pakaitų sočiųjų ciklinių angliavandenilių žiedines sistemas, geriausia turinčias 1-3 žiedus ir 3-7 anglies atomus žiede, kuris dar gali būti kondensuotas su nesočiu C_3-C_7 karbocikliniu žiedu. Grupių pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas, ciklodecilas, ciklododecilas ir adamantilas. Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau aukščiau aprašytų kaip alkilo pakaitai grupių.

Terminai "heterociklas", "heterociklinis" ir "heterociklo-" reiškia galinčią turėti pakaitų, nesočią, dalinai sočią arba pilnai sočią aromatinę arba nearomatinę ciklinę grupę, pavyzdžiui, tokią, kuri yra 4-7-narė monociklinė, 7-11-narė biciklinė arba 10-15-narė triciklinė žiedinė sistema, kuri turi bent vieną heteroatomą bent vieną anglies atomą turinčiame žiede. Kiekviename heteroatomą turinčiame heterociklinės grupės žiede gali būti 1, 2 arba 3 heteroatomai, pasirinkti iš azoto atomų, deguonies atomų ir sieros atomų, kur azoto ir sieros atomai taip pat gali būti oksiduoti, o azoto atomai taip pat gali būti kvaternizuoti. Heterociklinė grupė gali būti prijungta prie bet kokio heteroatomo arba anglies atomo.

Monociklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra pirolidinilas, pirolilas, indolilas, pirazolilas, oksetanilas, pirazolinilas, imidazolilas, imidazolinilas, imidazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, izoksazolinilas, izoksazolilas, tiazolilas, tiadiazolilas, tiazolidinilas, izotiazolilas, izotiazolidinilas, furilas, tetrahydrofurilas, tienilas, oksadiazolilas, piperidinilas, piperazinilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksazepinilas, azepinilas, 4-piperidonilas, piridilas, N-okso-piridilas, pirazinilas, pirimidinilas,

pirazidinilas, tetrahidropiranilas, tetrahidrotiopiranilas, tetrahidrotiopiranil-sulfonas, morfolinilas, tiomorfolinilas, tiomorfolinilsulfoksidas, tiomorfolinil-sulfonas, 1,3-dioksolanas ir tetrahydro-1,1-dioksotienilas, dioksanilas, izotiazolidinilas, tietanilas, tiiranilas, triazinilas ir triazolilas, ir panašūs.

Biciklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra benzotiazolilas, benzoksazolilas, benzotienilas, chinuklidinilas, chinolinilas, chinolinil-N-oksidas, tetrahydroizochinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, benzopiranilas, indolizinilas, benzofurilas, chromonilas, kumarinilas, cinolinilas, chinoksalinilas, indazolilas, pirolpiridilas, furopiridinilas (kaip antai furo[2,3-c]piridinilas, furo[3,1-b]piridinilas arba furo[2,3-b]piridinilas), dihydroizoindolilas, dihydrochinazolinilas (kaip antai 3,4-dihidro-4-oksochinazolinilas), benzizotiazolilas, benzizoksazolilas, benzodiazinilas, benzofurazanilas, benzotiopiranilas, benzotriazolilas, benzopirazolilas, dihydrobenzofurilas, dihydrobenzotienilas, dihydrobenzotiopiranilas, dihydrobenzotiopiranilsulfonas, dihydrobenzopiranilas, indolinilas, izochromanilas, izoindolinilas, naftiridinilas, ftalazinilas, piperonilas, purinilas, piridopiridilas, chinazolinilas, tetrahydrochinolinilas, tienofurilas, tienopiridilas, tienotienilas ir panašūs.

Pakaitų pagal terminus "heterociklas", "heterociklinis" ir "heterociklo-" pavyzdžiai apima vieną arba daugiau alkilo arba pakaitų turinčių alkilo grupių, kurios aprašytos aukščiau kaip alkilo arba pakaitų turintys alkilo pakaitai. Taip pat įeina mažesnieji heterociklai, tokie kaip epoksidai ir aziridiniai.

Terminas "alkanoilas" reiškia $-C(O)$ -alkilas.

Terminas "pakaitų turintis alkanoilas" reiškia $-C(O)$ -alkilas su pakaitais.

Terminas "aroilas" reiškia $-C(O)$ -arilas.

Terminas "pakaitų turintis aroilas" reiškia $-C(O)$ -arilas su pakaitais.

Terminas "trialkilsililas" reiškia $-Si(alkilas)_3$.

Terminas "arildialkilsililas" reiškia $-Si(alkilas)_2(arilas)$.

Terminas "diarilalkilsililas" reiškia $-Si(arilas)_2(alkilas)$.

Terminas "heteroatomai" apima deguonį, sierą ir azotą.

Terminas "halogenas" arba "hal" reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą.

I-IV formulių junginiai gali sudaryti druskas su šarminiais metalais, tokiais kaip natrijs, kalis ir litis, su žemės šarminiais metalais, tokiais kaip kalcis ir magnis, su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip dicikloheksilaminas ir

tributilaminas, su piridinu ir aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir panašios. Tokios druskos gali būti gaunamos, pavyzdžiui, pakeičiant I-IV formulių junginių karboksirūgšties protonus, jeigu juose yra karboksirūgšties grupė, norimu jonu terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, po to nugarinant. Kitos druskos gali būti pagaminamos specialistams žinomais būdais.

I-IV formulių junginiai sudaro druskas su įvairiausiomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Tokiomis druskomis yra druskos, sudarytos su vandenilio chloridu, vandenilio bromidu, metansulfonrūgštimi, hidroksietansulfonrūgštimi, sulfato rūgštimi, acto rūgštimi, trifluoracto rūgštimi, maleino rūgštimi, benzensulfonrūgštimi, toluensulfonrūgštimi ir įvairiomis kitomis (pvz. nitratai, fosfatai, boratai, tatratai, citratai, sukcinatai, benzoatai, askorbatai, salicilatai ir panašios). Tokios druskos yra pagaminamos veikiant I-IV formulių junginį ekvivalentišku kiekiu rūgšties terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, po to nugarinant.

Be to gali būti pagaminami cviterjonai ("vidinės druskos"); juos taip pat apima čia naudojamas druskų terminas.

Taip pat čia yra nagrinėjami ir I-IV formulių junginių provaistai ir solvatai. Čia naudojamas terminas "provaistas" reiškia junginį, kuris, įvedus jį subjektui, patiria cheminį virsmą dėl metabolinio arba cheminio proceso ir susidaro I-IV formulių junginys arba jo druska ir/arba solvatas. Pavyzdžiui, I-IV formulės junginiuose gali būti karboksilatinio esterio liekana. Karboksilatinis esterius patogiau pagaminti esterinant bet kurią iš karboksirūgšties grupių, randamų parodytose žiedinėse struktūrose. Geriausia, kai I-IV formulių solvatai yra hidratai.

Specialistams yra gerai žinomos įvairios provaistų formos. Tokių provaistų įvedančių darinių pavyzdžius galima rasti:

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard (editor), Elsevier (1985);
- b) Methods in Enzymology, K. Widder et al. (editors), Academic Press, Vol. 42, 309-396 (1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard (editors), Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, J. of Pharm. Sciences, 77, 285 (1988) ir

f) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

Šio išradimo junginiai gali egzistuoti kaip įvairūs optiniai, geometriniai ir stereo-izomerai. Nors čia parodyti junginiai yra pavaizduoti vienoje optinėje orientacijoje, šis išradimas apima visus izomerus ir jų mišinius.

Naudingumas ir panaudojimo galimybės

Šio išradimo junginiai yra mikrokanalėlius stabilizuojantys agentai. Todėl jie tinka gydyti įvairiems vėžiniams susirgimams ir kitokioms proliferacinėms ligoms, įskaitant, bet neapsiribojant, tokias:

- karcinomą, įskaitant šlapimo pūslės, krūties, storosios žarnos, inkstų, kepenų, plaučių, kiaušidžių, kasos, skrandžio, kaklo, skydliaukės ir odos, įskaitant žvyninių suragėjusių ląstelių karcinomą;
- limfinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant leukemiją, ūmiąją limfocitinę leukemiją, ūmiąją limfoblastinę leukemiją, B-ląstelių limfomą, T-ląstelių limfomą, Hodžkino limfomą, ne-Hodžkino limfomą, plaukuotųjų ląstelių limfomą ir Burketo limfomą;
- mieloidinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant ūmiąsias ir chroniškas mielogenines leukemijas ir promielocitinę leukemiją;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą ir rabdomiosarkomą;
- kitus auglius, įskaitant melanomą, seminomą, tetratokarcinomą, neuroblastomą ir gliomą;
- centrinės ir periferinės nervų sistemos auglius, įskaitant astrocitomą, neuroblastomą, gliomą ir švanomas;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą, rabdomiosarkomą ir osteosarkomą ir
- kitus auglius, įskaitant melanomą, xenoderma pigmentosum, keratoaktantomą, seminomą, skydliaukės folikulinį vėžį ir teratokarcinomą.

Šio išradimo junginiai taip pat inhibuos angiogenezę, tokiu būdu veikdami auglių augimą ir duodami galimybę gydyti auglius ir su augliais susijusius susirgimus. Tokios I-IV formulių junginių priešangiogenezinės savybės taip pat bus naudingos gydant kitas būkles, reaguojančias į

priešangiogenezinius agentus, įskaitant, bet neapsiribojant, tam tikras aklumo formas, susijusias su tinklainės vaskuliarizacija, artrita, ypač uždegiminį artrita, išsėtinę sklerozę, restinozę ir psoriazę.

Šio išradimo junginiai indukuos arba inhibuos apoptozę – fiziologinį ląstelių mirties procesą, labai svarbų normaliam vystymuisi ir homeostazei. Apoptozinių kelių pakeitimai duoda įnašą į įvairių žmogaus ligų patogenezę. I-IV formulių junginiai, kaip apoptozės modulatoriai, bus naudingi gydant įvairias žmonių ligas su apoptozės nukrypimais, įskaitant, bet neapsiribojant, vėžinius ir priešvėžinius pažeidimus, su imuniniu atsaku susijusias ligas, skeleto-raumenų sistemos degeneracines ligas ir inkstų ligą.

Nenorint susiršti su koku nors mechanizmu arba morfologija, šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami gydyti būklėmis, skirtingoms nuo vėžio arba kitų proliferacinių ligų. Tokios būklės yra, bet jomis neapsiribojama, virusinės infekcijos, tokios kaip pūslelinės, poksvirusas, Epšteino-Baro virusas, Sindbis'o virusas ir adenovirusas; autoimuninės ligos, tokios kaip sisteminė raudonoji vilkligė, imuniškai tarpininkaujamas glomerulonefritas, reumatinis artritas, psoriazė, uždegiminės žarnyno ligos ir autoimuninis cukrinis diabetas; neurodegeneraciniai sutrikimai, tokie kaip Alchaimerio liga, su AIDS susijusi silpnaprotystė, Parkinsono liga, amiotrofinė šoninė sklerozė, retinitis pigmentosa, nugaros raumenų atrofija ir smegenėlių degeneracija; AIDS; mielodisplaziniai sindromai; aplazinė anemija; su miokardo infarktu susijęs išeminis pažeidimas; insulto ir reperfuzijos sukelti pažeidimai; restenoze; aritmija; aterosklerozė; toksinų arba alkoholio sukeltos kepenų ligos; hematologinės ligos, tokios kaip chroniška anemija ir aplazinė anemija; skeleto-raumenų sistemos degeneracinės ligos, tokios kaip osteoporozė ir artritas; aspirinui jautrus rinosinusitas; cistinė fibrozė; išsėtinė sklerozė; inkstų ligos ir skausmas dėl vėžio.

Taigi šiame išradime yra pateikiamas subjekto, geriau žinduolių ir ypač žmonių, kuriems reikia gydyti aukščiau paminėtas būkles, ypač vėžį arba kitas proliferacines ligas, gydymo būdas, apimantis bent vieno I-IV formulių junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimo stadiją tokio gydymo reikalingam subjektui. Su išradimo junginiais šiame būde gali būti naudojami kiti terapiniai agentai, tokie, kaip aprašyta žemiau. Šio išradimo būde toks

kitas terapinis agentas(-ai) gali būti įvedamas prieš, kartu su arba po šio išradimo junginių įvedimo.

Šio išradimo junginio efektyvų kiekį gali nustatyti paprastas specialistas, o pavyzdinės dozės žmonėms yra nuo maždaug 0,05 iki 200 mg/kg/per dieną, kurios gali būti skiriamos kaip vienkartinė dozė arba individualių padalintų dozių forma, tokia kaip nuo 1 iki 4 kartų per dieną. Geriausia junginius vartoti mažesnėmis nei 100 mg/kg/per dieną dozėmis kaip vienkartinę dozę arba padalintomis 2-4 dozėmis. Turėtų būti suprantama, kad konkreti dozė ir dozavimo dažnis konkrečiam subjektui gali būti keičiama ir priklauso nuo įvairių faktorių, įskaitant konkretaus naudojamo junginio aktyvumą, šio junginio metabolinį stabilumą ir veikimo trukmę, subjekto rūšį, amžių, kūno masę, bendrą sveikatos stovį, lytį ir maistą, vartojimo būdą ir laiką, ekskrecijos dažnį, vaistų derinį ir konkrečios būklės sunkumo laipsnį. Tinkamiausiais gydomaisiais subjektais yra gyvūnai, geriausia žinduoliai, kaip antai žmogus, ir naminiai gyvuliai, tokie kaip šunys, katės ir pan. – aukščiau minėtus sutrikimus turintys subjektai.

Šiame išradime taip pat yra pateikiama farmacinė kompozicija, kurioje yra bent vieno I-IV formulės junginio, galinčio gydyti vėžį arba kitas proliferacines ligas, efektyvus kiekis ir farmaciškai priimtinas tirpiklis arba skiediklis. Šio išradimo kompozicijose gali būti kitų žemiau aprašytų terapinių agentų, ir jos gali būti paverstos vaisto formomis, pavyzdžiui, naudojant įprastus kietus arba skystus tirpiklius arba skiediklius bei farmacinius priedus, kurių tipas atitinka norimą vartojimo būdą (pavyzdžiui, pagalbines medžiagas, rišiklius, konservantus, stabilizatorius, kvapniąsias medžiagas ir t.t.) pagal farmacijoje gerai žinomas metodikas arba pagal priimtus farmacinėje praktikoje reikalavimus.

I-IV formulių junginiai gali būti vartojami bet kokiais tinkamais būdais, pavyzdžiui, peroraliniu - tablečių, kapsulių, granulių arba miltelių forma; poliežuvinio; žandinio; parenterinio, tokiu kaip poodinės, intraveninės, intraraumeninės arba intrasternalinės injekcijos arba infuzijos metodikos (pvz. kaip sterilūs injekcijoms skirti vandeniniai arba nevandeniniai tirpalai arba suspensijos); nosiniu, tokiu kaip inhaliaciniai purkštukai; vietiniu, tokiu kaip kremas arba tepalo forma; arba rektaliniu, tokiu kaip žvakučių forma; dozuotomis vienetinėmis vaisto formomis, turinčiomis netoksiškus farmaciškai

priimtinus tirpiklius arba skiediklius. Šie junginiai, pavyzdžiui, gali būti skiriami forma, tinkančia greitam išsiskyrimui arba pailgintam išsiskyrimui. Greitas išsiskyrimas arba pailgintas išsiskyrimas gali būti gaunamas naudojant tinkamas šių junginių turinčias farmacines kompozicijas, arba, ypatingai pailginto išsiskyrimo atveju, naudojant įtaisus, tokius kaip poodiniai implantai arba osmotiniai siurbliai. Šie junginiai taip pat gali būti vartojami liposomų pavidalu. Pavyzdžiui, veiklioji medžiaga gali būti naudojama kompozicijoje, tokioje kaip tabletė, kapsulė, tirpalas arba suspensija, kuriose yra nuo maždaug 5 iki maždaug 500 mg junginio arba I ir II formulės junginių mišinio vienietinėje dozėje arba vietinėje formoje (0,01-5 % pagal masę I ir II formulės junginio, vartojant 1-5 kartus per dieną). Jie gali būti sukomponuoti įprastu būdu su fiziologiškai priimtinu tirpikliu arba nešikliu, pagalbine medžiaga, rišikliu, konservantu, stabilizatoriumi, kvapniaja medžiaga ir t.t. arba su vietiniu nešikliu. I-IV formulių junginiai taip pat gali būti paverčiami kompozicijomis, tokiomis kaip sterilūs tirpalai arba suspensijos parenteriniam vartojimui. Nuo maždaug 0,1 iki 500 mg I-IV formulių junginio gali būti sukomponuojama su fiziologiškai priimtinu tirpikliu, nešikliu, pagalbine medžiaga, rišikliu, konservantu, stabilizatoriumi ir t.t. vienietinėje dozuotoje formoje, kaip reikalauja įprasta farmacinė praktika. Pageidautina, kad veikliosios medžiagos kiekis šiose kompozicijose arba preparatuose būtų toks, kad būtų gaunama tinkama dozė nurodytose ribose.

Kompozicijų peroraliniam vartojimui pavyzdžiais yra suspensijos, kuriose gali būti, pavyzdžiui, mikrokristalinės celiuliozės, suteikiančios dydį, alginio rūgšties arba natrio alginato kaip suspendavimo agento, metilceliuliozės klampumo padidinimui ir žinomų saldiklių arba kvapniųjų agentų; greito išsiskyrimo tabletės, kuriose gali būti, pavyzdžiui, mikrokristalinės celiuliozės, dikalcio fosfato, krakmolo, magnio stearato ir/arba laktozės, ir/arba kitų žinomų pagalbinių medžiagų, rišiklių, turį suteikiančių medžiagų, dezintegrantų, skiediklių ir tepalų. Galimų formų pavyzdžiais yra lietos tabletės, presuotos tabletės arba liofilizuotos tabletės. Kompozicijų pavyzdžiais yra tokios kompozicijos, kuriose šis junginys(-iai) yra sukomponuojamas su greit ištirpinančiais skiedikliais, tokiais kaip manitolis, laktozė, sacharozė ir/arba ciklodekstrinai. Tokiose kompozicijose taip pat gali būti didelės molekulinės masės pagalbinių medžiagų, tokių kaip celiuliozės

(Avicel) arba polietilenglikoliai (PEG). Tokiose kompozicijose taip pat gali būti pagalbinių medžiagų, pagerinančių prilipimą prie gleivinės, kaip antai hidroksipropilceliuliozė (HPC), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), natrio karboksietilceliuliozė (SCMC), maleino rūgšties anhidrido kopolimero (pvz. Gantrez), ir išsiskyrimo kontroliavimo agentų, tokių kaip poliakrilinis kopolimeras (pvz. Carbopol 934). Pagaminimo ir naudojimo palengvinimui gali būti taip pat pridėdama tepalų, slydimą lengvinančių medžiagų, kvapniųjų medžiagų, nuspalvinančių agentų ir stabilizatorių.

Kompozicijų nosiniam aerozoliui arba inhaliaciniam vartojimui pavyzdžiais yra tirpalai fiziologiniame tirpale, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, benzilo alkoholio arba kitų tinkamų konservantų, sugertį skatinančių medžiagų bioprieinamumui padidinti ir/arba kitų žinomų soliubilizuojančių arba disperguojančių agentų.

Kompozicijų parenteriniam vartojimui pavyzdžiais yra injekcijoms skirti tirpalai arba suspensijos, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, tinkamų netoksiškų, parenteriniam vartojimui tinkančių skiediklių arba tirpiklių, tokių kaip kremoforas, manitolis, 1,3-butandiolis, vanduo, Ringerio tirpalas, izotoninis natrio chlorido tirpalas arba kiti tinkami disperguojantys arba drėkinantys ir suspenduojantys agentai, įskaitant sintetinius mono- arba digliceridus, ir riebalų rūgštys, įskaitant oleino rūgštį.

Kompozicijų rektaliniam vartojimui pavyzdžiais yra žvakutės, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, tinkamos neerzinančios pagalbinės medžiagos, tokios kaip kakavos sviestas, sintetiniai gliceridiniai esteriai arba polietilenglikoliai, kurios kambario temperatūroje yra kietos, bet suskystėja ir/arba ištirpsta tiesiosios žarnos ertmėje išskirdamos vaistą.

Pavyzdinėse kompozicijose vietiniam vartojimui yra vietinio nešiklio, tokio kaip Plastibase (mineralinė alyva paversta į gelį polietileno pagalba). Pavyzdžiui, šio išradimo junginiai gali būti vartojami vietiniu būdu gydyti su psoriaze susijusioms plokštelėms, tam tikslui pagaminant kremą arba tepalą.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami arba vieni, arba derinyje su kitais priešvėžiniais ir citotoksinais agentais ir gydymo būdais, tinkančiais vėžio arba kitų proliferacinių ligų gydymui. Ypatingai tinkami yra priešvėžinių ir citotoksinių vaistų deriniai, kuriuose antrasis pasirinktas vaistas veikia skirtingu būdu skirtingą ląstelės ciklo fazę, pvz. S fazę, nei šie I-IV formulių

junginiai, kurie turi poveikį į G_2 -N fazę. Priešvėžinių ir citotoksinių agentų klasių pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama): alkilinantys agentai, tokie kaip azotiniai iperitai, alkilsulfonatai, nitrozokarbamidai, etileniminai ir triazenai; antimetabolitai, tokie kaip foliato antagonistai, purino analogai ir pirimidino analogai; antibiotikai, tokie kaip antraciklinai, bleomicinai, mitomicinas, daktinomicinas ir plikamicinas; fermentai, tokie kaip L-asparaginazė; farnezilproteintransferazės inhibitoriai; hormoniniai agentai, tokie kaip gliukokortikoidai, estrogenai/antiestrogenai, androgenai/antiandrogenai, progestinai ir luteinizuojantį hormoną išlaisvinančio hormono antagonistai, oktreotido acetatas; mikrokanalėlių ardymo agentai, tokie kaip ekteinascidina arba jų analogai ir dariniai; mikrokanalėlius stabilizuojantys agentai, tokie kaip paklitakselis (Taxol®), docetakselis (Taxotere®) ir epotilonai A-F arba jų analogai arba dariniai; augalinės kilmės produktai, tokie kaip vinca alkaloidai, epipodofilotoksinai, taksanai; ir topoizomerazės inhibitoriai; prenilproteintransferazės inhibitoriai; ir įvairiarūšiai agentai, tokie kaip hidroksikarbamidas, prokarbazinas, mitotanas, heksametilmelaminas, platinos koordinaciniai kompleksai, tokie kaip cisplatina ir karboplatina; ir kiti agentai, naudojami kaip priešvėžiniai ir citotoksiniai agentai, tokie kaip biologinio atsako modifikatoriai, augimo faktoriai; imunomodulatoriai ir monokloniniai antikūnai. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami kartu su spinduline terapija.

Šių priešvėžinių ir citotoksinių agentų klasių reprezentaciniais pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) mechloretamino hidrochloridas, ciklofosfamidai, chlorambucilas, melpalanas, ifosfamidai, busulfanas, karmustinas, lomustinas, semustinas, streptozocinas, tiotepa, dikarbazinas, metotreksatas, tioguaninas, merkaptopurinas, fludarabinas, pentastatinas, kladribinas, citarabinas, fluoruracilas, doksorubicino hidrochloridas, daunorubicinas, idarubicinas, bleomicino sulfatas, mitomicinas C, aktinomicinas D, safracinai, chinokarcinai, diskodermolidai, vinkristinas, vinblastinas, vinorelbino tartratas, etopozidas, tenipozidas, paklitakselis, tamoksifenas, estramustinas, estramustino natrio fosfatas, flutamidas, buzerelinas, leuprolidas, pteridinai, diinezės, levamizolis, aflakonas, interferonas, interleukinai, aldesleukinas, filgrastimas, sargramostinas, rituksimabas, BCG, tretinoinas, irinotekano hidrochloridas, betametozonas,

gemcitabino hidrochloridas, altretaminas ir topoteka bei jų visokie analogai arba dariniai.

Tinkamiausi šių klasių nariai yra (bet jais neapsiribojama) paklitakselis, cisplatina, karboplatina, doksorubicinas, karminomicinas, daunorubicinas, aminopterinas, metotreksatas, metopterinas, mitomicinas C, ekteinascidinas 743, porfiromicinas, 5-fluoruracilas, 6-merkaptopurinas, gemcitabinas, citozino arabinozidas, podofilotoksinas arba podofilotoksino dariniai, tokie kaip etopozidas, etopozido fosfatas arba tenipozidas, melfalanas, vinblastinas, vinkristinas, leurozidinas, vindezinas ir leurozinas.

Priešvėžinių ir kitų citotoksinių agentų pavyzdžiais yra tokie agentai: epotilono dariniai, tokie kaip aprašyti Vokietijos patente Nr. 4138042.8; WO 97/19086, WO 98/22461, WO 98/25929, WO 98/38192, WO 99/01124, WO 99/02224, WO 99/02514, WO 99/03848, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54330, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/65913, WO 99/67252, WO 99/67253 ir WO 00/00485; nuo ciklino priklausančios kinazės inhibitoriai, tokie kaip aprašyti WO 99/24416; ir prenilproteintransferazės inhibitoriai, tokie kaip aprašyti WO 97/30992 ir WO 98/54966.

Šio išradimo deriniai taip pat gali būti sukomponuojami arba skiriami kartu su kitais terapiniais agentais, kurie yra pasirinkti dėl jų ypatingo tinkamumo vartoti aukščiau minėtų būklių terapijoje. Pavyzdžiui, šio išradimo junginiai gali būti sukomponuoti su agentais, padedančiais išvengti pykinimo, hiperjautrumo ir skrandžio suerzinimo, tokiais kaip antiemetikai ir H_1 ir H_2 antihistamininiai agentai.

Aukščiau išvardinti terapiniai agentai, kai jie yra vartojami derinyje su šio išradimo junginiais, gali būti naudojami Physicians' Desk Reference (PDR) nurodytais kiekiais arba specialisto nustatytais kiekiais.

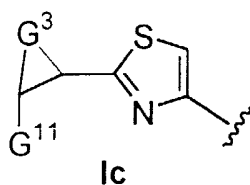
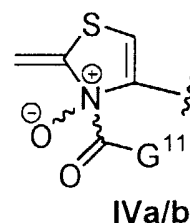
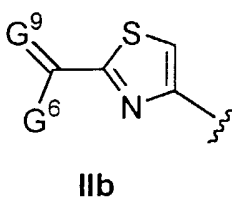
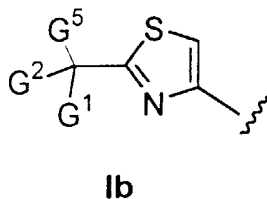
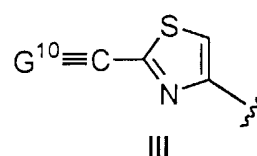
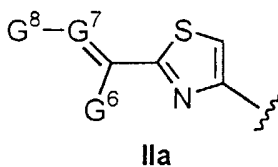
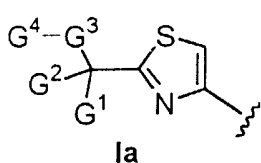
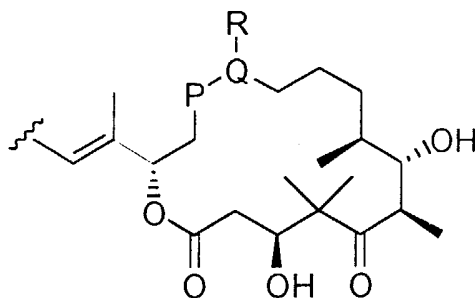
Bendrieji gavimo būdai

(A) Epotilono dariniai I-III

Šis išradimas yra skirtas epotilono darinių Ia, Ib, IIa, IIb ir III, kuriuose C-21 metilo grupės vandenilio atomai yra dalinai arba pilnai pakeisti kitomis

grupėmis nuo G^1 iki G^{11} , pagaminimui. R gali būti vandenilis arba metilas, P-Q yra C-C dvigubasis ryšys arba epoksidas.

Toliau duodama bendroji formulė rodo epotilono karkasą, 17-je padėtyje (C17 anglies atomas) turintį $-CH=$ grupę, o Ia, Ib, IIa, IIb ir III formulės rodo junginius, turinčius minėtą epotilono karkasą plius vieną iš pakaitų, parodytų kartu su šių junginių simboliais Ia, Ib, IIa, IIb ir III.



G^1 = H, halogenas, CN, alkilas, pakaitų turintis alkilas

G^2 = H, alkilas, pakaitų turintis alkilas

G^3 = O, S, NZ^1

G^4 = H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ^2 , NZ^2Z^3 , $Z^2C=O$, Z^4SO_2 , galintis turėti pakaitų glikozilas

G^5 = halogenas, N_3 , NCS, SH, CN, NC, $N(Z^1)_3^+$, heteroarilas

G^6 = H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, CF_3 , OZ^5 , SZ^5 , NZ^5Z^6

G^7 = CZ^7 , N

G^8 = H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ^{10} , SZ^{10} , $NZ^{10}Z^{11}$

$G^9 = O, S, -NH-NH-, -N=N-$

$G^{10} = N, CZ^{12}$

$G^{11} = H_2N$, pakaitų turinti H_2N , alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas

$Z^1 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas

$Z^2 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas, heterociklas

$Z^3 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas, pakaitų turintis arilas

$Z^4 =$ alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas, heterociklas

$Z^5 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas, pakaitų turintis arilas

$Z^6 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas

$Z^7 = H$, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas, CZ^8, SZ^8, NZ^8Z^9

$Z^8 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas, pakaitų turintis arilas

$Z^9 = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas

$Z^{10} = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas, pakaitų turintis arilas

$Z^{11} = H$, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas

$Z^{12} = H$, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas

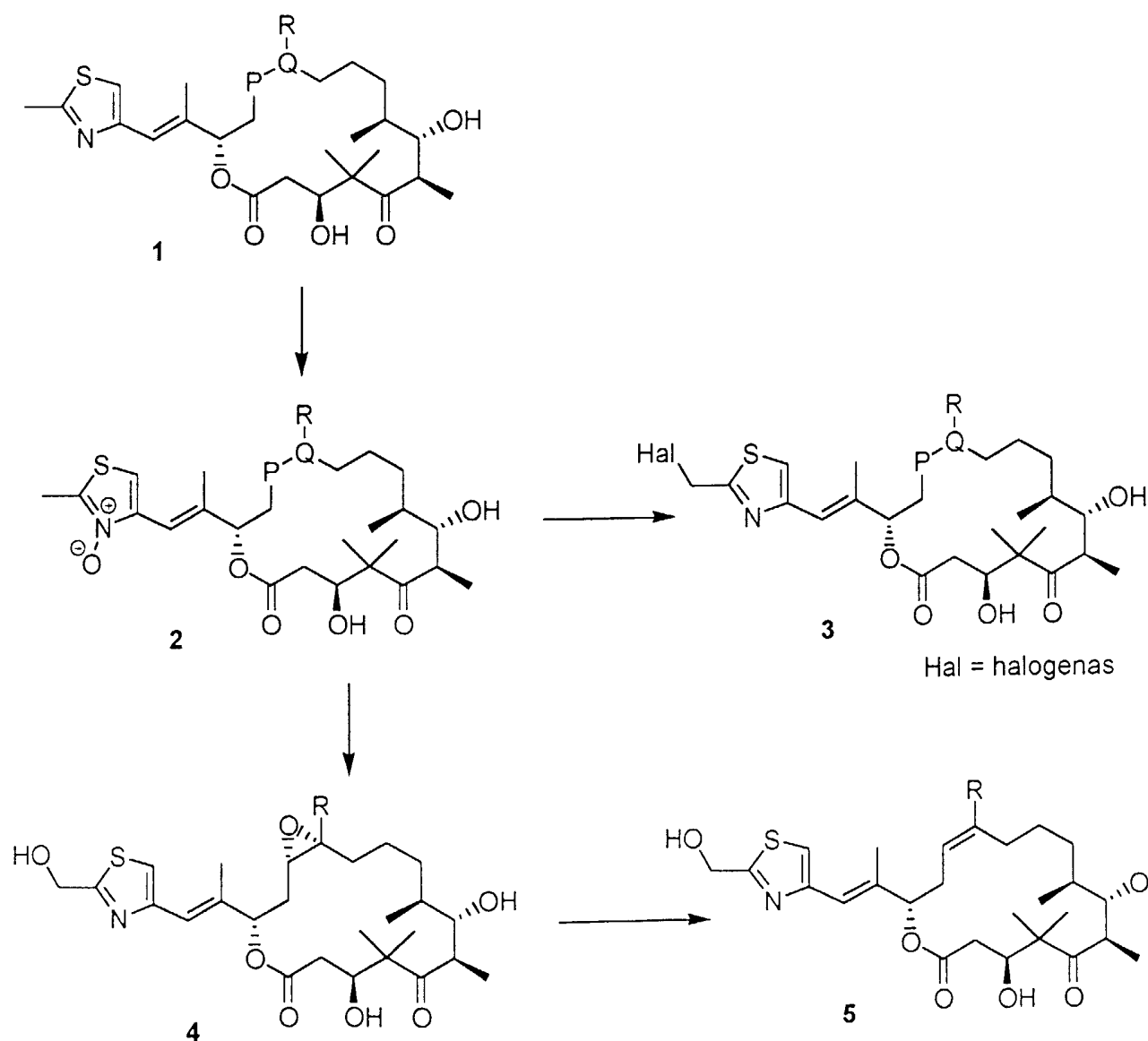
Šio išradimo junginiai gali būti pagaminami iš junginių ir pagal bendruosius metodus, parodytus toliau duodamose 1-8 schemose. Visi pakaitai yra tokie, kaip nurodyta tolimesnėse schemose arba nurodyti aukščiau.

Išeinant iš neblokuotų 3,7-hidroksi- arba, pavyzdžiui, TMS-blokuotų epotilonų A-C (1), gali būti gauti 21-hidroksiepotilonai (4) iš N-oksido (2), kurių pagaminimas yra aprašytas WO 98/38192 ir pridamas čia pilnam išaiškinimui (1 schema). N-oksido (2) yra veikiami halogenanhidridais ir bazėmis, geriausia p-toluensulfonrūgšties halogenanhidridais ir 2,6-lutidinu, ir

gaunami 21-halogenepotilonai (3). Deoksigenuojant epoksidus (4) pagal žinomas metodikas, gaunami 21-hidroksiepotilonai C ir D (5).

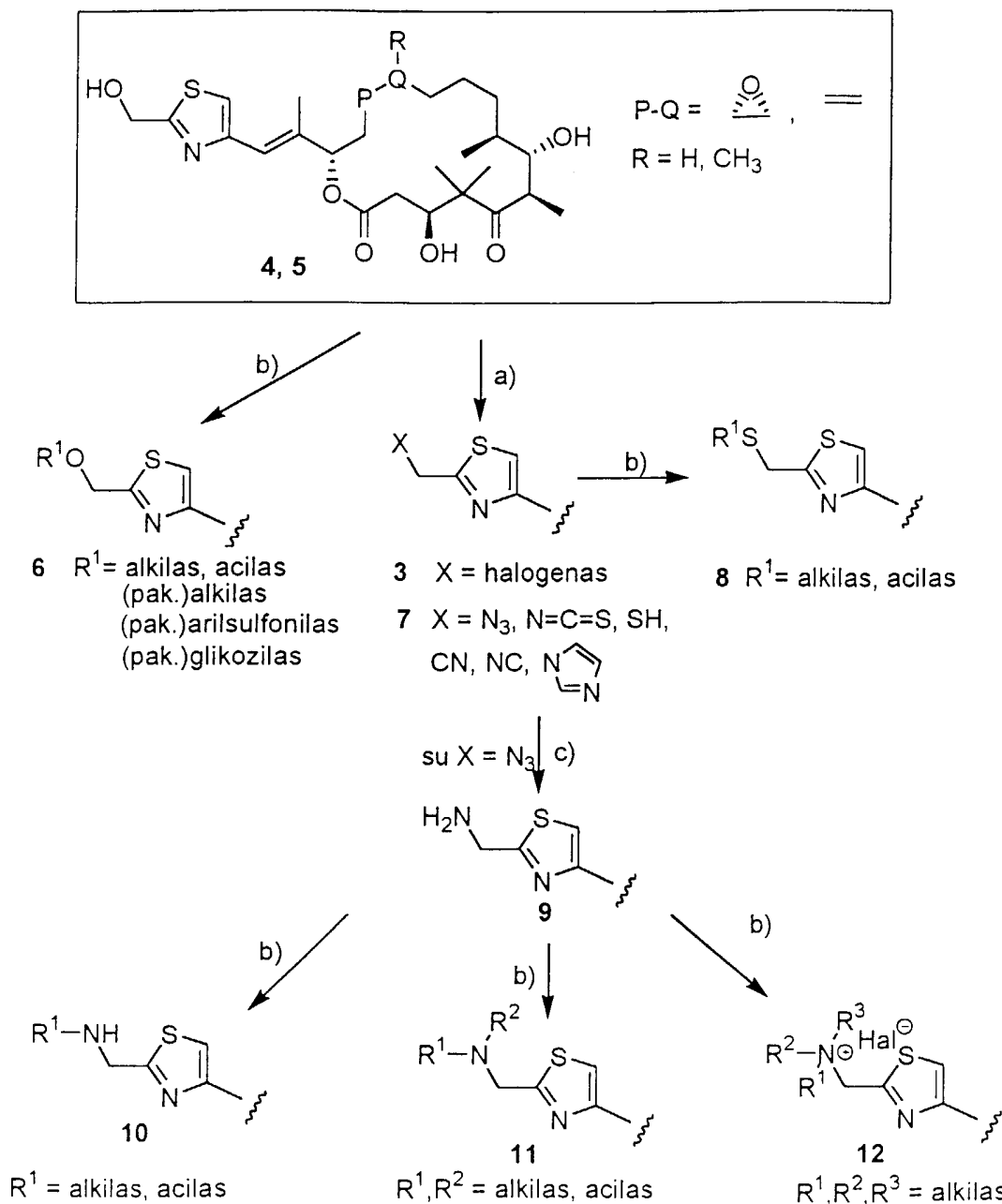
Kitu atveju, (4) ir (5) gali būti gaunami biotransformuojant (21-hidroksiliniams) epotilonus A-D, pavyzdžiui, *Sorangium cellulosum* kamienų pagalba, kaip aprašyta WO 98/22461 arba *Actinomyces* sp. kamienų 15847, kaip aprašyta PCT/US99/27954, kurios yra pridamos pilnoje apimtyje kaip literatūros šaltiniai. 3,7-OH blokuoti arba neblokuoti epotilonai 3, 4, 5 (1 schema) (žr., pavyzdžiui, WO 97/19086) tiks toliau gaminant I-III tipų struktūrinius darinius.

1 schema



2 schema

2 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=\text{}$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



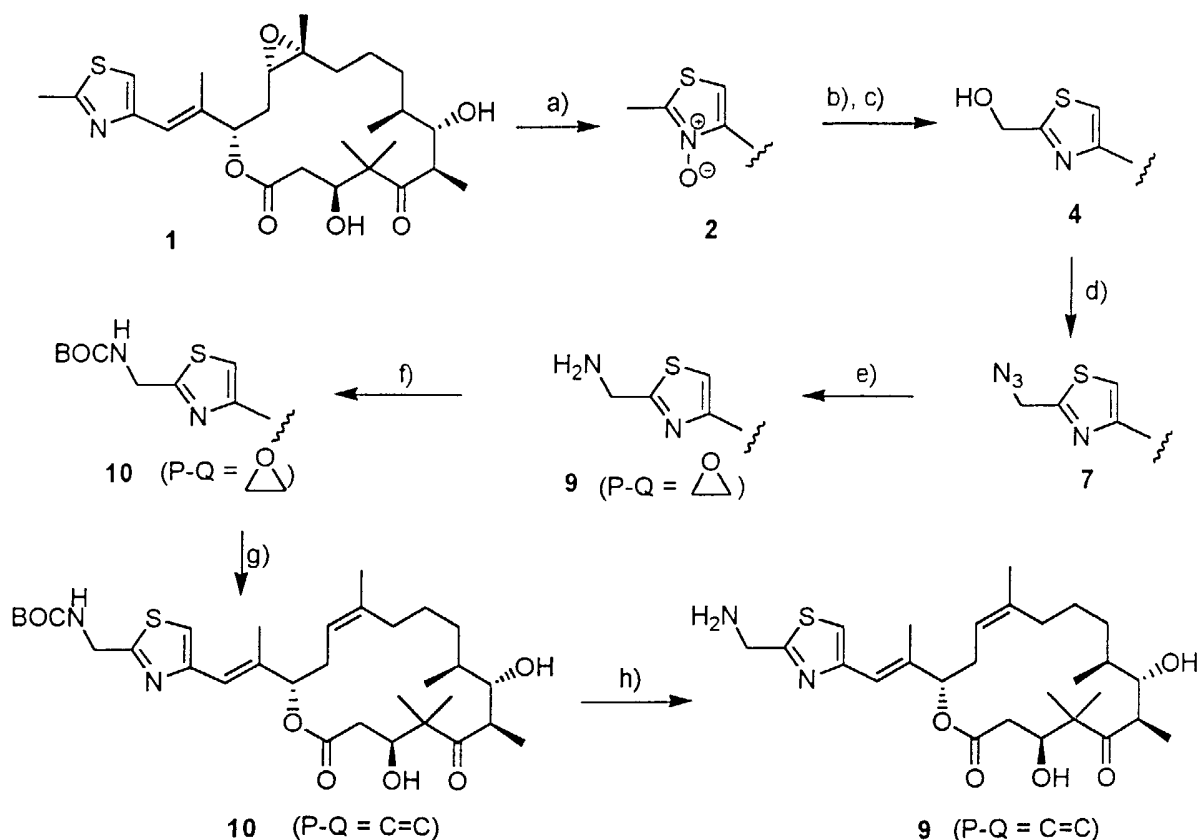
a) 3 ir 7 junginiai gali būti gauti iš 4 arba 5 junginių i) aktyvuojant pavyzdžiui, TosHal/piridinu, po to ii) nukleofiliškai pakeičiant OH halogenido anijonais (3 junginys), N_3 , $\text{N}=\text{C}=\text{S}$, CN, NC arba SH anijonais (7 junginys); N_3 grupei įvesti yra naudojamas, pavyzdžiui, NaN_3 , o izonitrilo grupei įvesti yra naudojamas, pavyzdžiui, AgCN .

b) 6 junginys gali būti gaunamas iš 4 arba 5 junginio, 8 junginys – iš 3 arba 7 junginio ($X = SH$), o 10 junginys - iš 9 junginio, veikiant pradinį junginį agentu, kurio formulė R^1Hal , esant bazės, kur R^1 gali būti galintis turėti pakaitų alkilas, acilas, galintis turėti pakaitų arilsulfonilas arba galintis turėti pakaitų glikozilas (6) junginiui gauti, alkilas arba acilas – (8) arba (10) junginiui gauti. Jeigu 9 junginys yra veikiamas R^1Hal ir R^2Hal (R^1 ir $R^2 =$ alkilas arba acilas) formulių agentais, susidaro 11 junginys, o jeigu 9 junginys yra veikiamas R^1Hal , R^2Hal ir R^3Hal (R^1 , R^2 ir $R^3 =$ alkilas) formulių agentais, susidaro 12 junginys.

c) 9 junginys gali būti gaunamas iš 7 junginio su $X = N_3$, panaudojant i) redukciją H_2 su Lindlaro katalizatoriumi/ $EtOH$, arba ii) veikiant fosfinais, pvz. PMe_3 , o po to vand. NH_3 .

3 schema

3 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=\text{}$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



a) 2 junginys gali būti gaunamas veikiant 1 junginį oksiduojančiu agentu, tokiu kaip m-chlorperbenzenkarboksirūgštis.

b) ir c) 4 junginys gali būti gaunamas veikiant 2 junginį (b) acilinančia sistema, pvz. (b) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/2,6\text{-lutidinu}$, o po to (c) $\text{MeOH}/\text{vand.}\text{NH}_3$.

d) 7 junginys gali būti gaunamas veikiant 4 junginį difenilfosforilazidu (DPPA)/diazabicikloundecenu (DBU).

e) 9 junginys (P-Q = epoksidas) gali būti gaunamas redukuojant 7 junginį fosfinu, pvz. PMe_2 , po to vand. NH_3 .

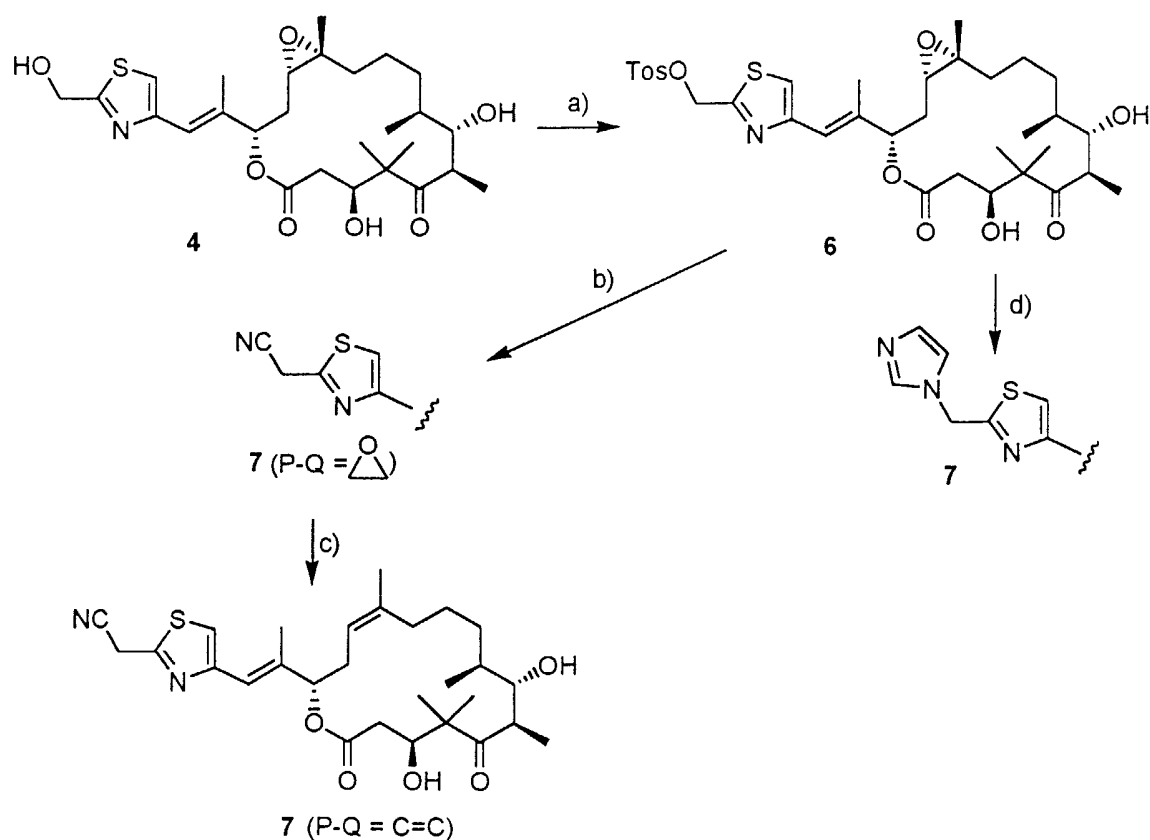
f) 10 junginys su P-Q = epoksidas gali būti gaunamas veikiant 9 junginį $(\text{tBuOCO})_2\text{O}/\text{NEt}_3$.

g) 10 junginys su P-Q = C=C dvigubasis ryšys gali būti gaunamas redukuojant 10 junginį su P-Q = epoksidas, naudojant $\text{WCl}_6/n\text{BuLi}$.

h) 9 junginys (P-Q = dvigubasis ryšys) gali būti gaunamas deblokuojant 10 junginį su P-Q = C=C dvigubasis ryšys ir $R^1 = t\text{BuOCO}$, naudojant trifluoracto rūgštį (TFA).

4 schema

4 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=-$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



a) 6 junginys gali būti gaunamas iš 4 junginio acilinant p-tolilchloridu/Hünigso baze.

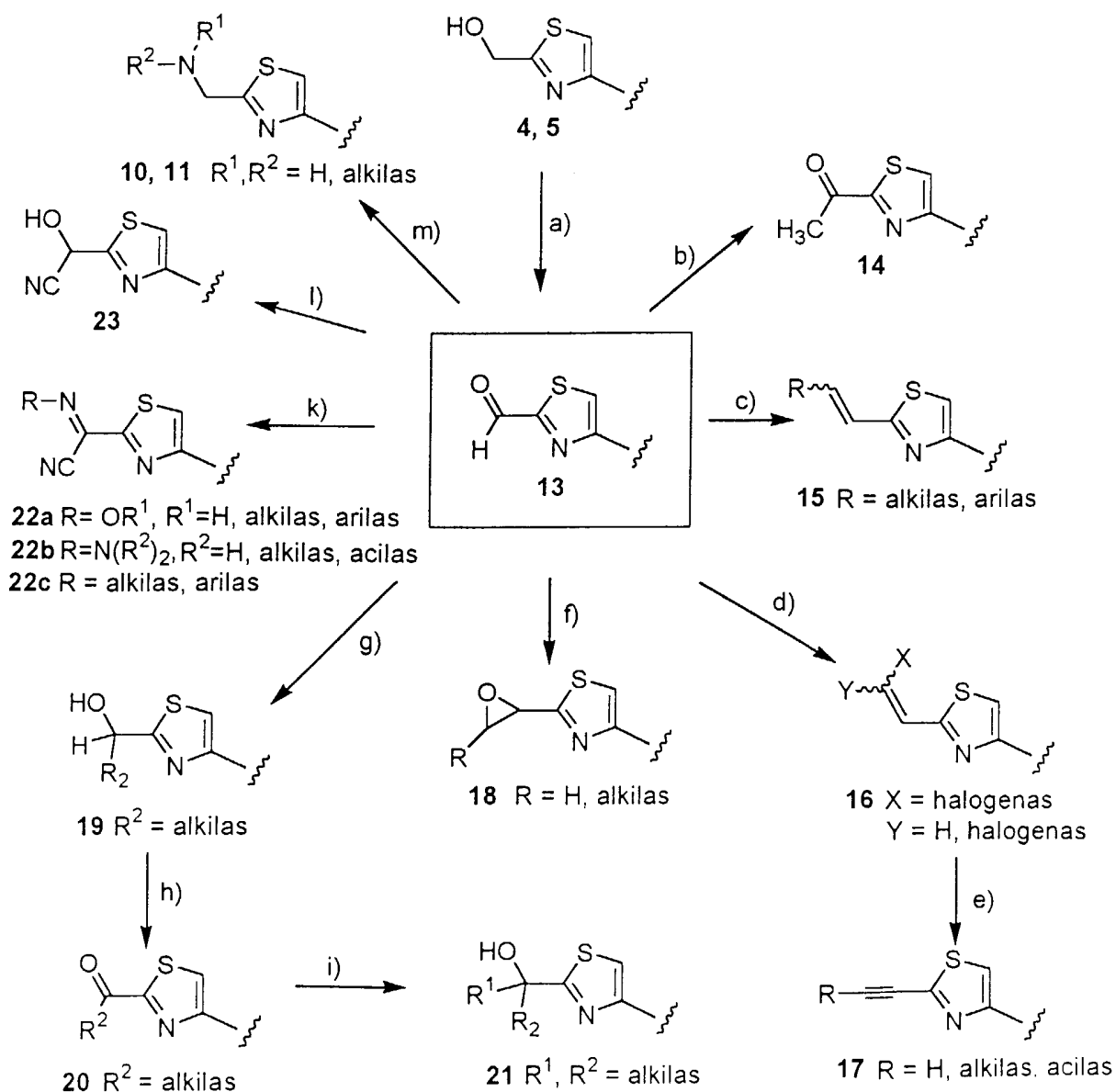
b) 7 junginys su nepakeistu epoksidu gali būti gaunamas iš 6 junginio, pakeičiant cianidu, pvz. KCN/18-kraunas-6.

c) 7 junginys su P-Q = C=C dvigubasis ryšys gali būti gaunamas iš 7 junginio su P-Q = epoksidu, redukuojant $\text{WCl}_6/n\text{BuLi}$.

d) 7 junginys su nepakeistu epoksidu gali būti gaunamas iš 6 junginio, pakeičiant imidazolį, esant bazės, pvz. K_2CO_3 .

5 schema

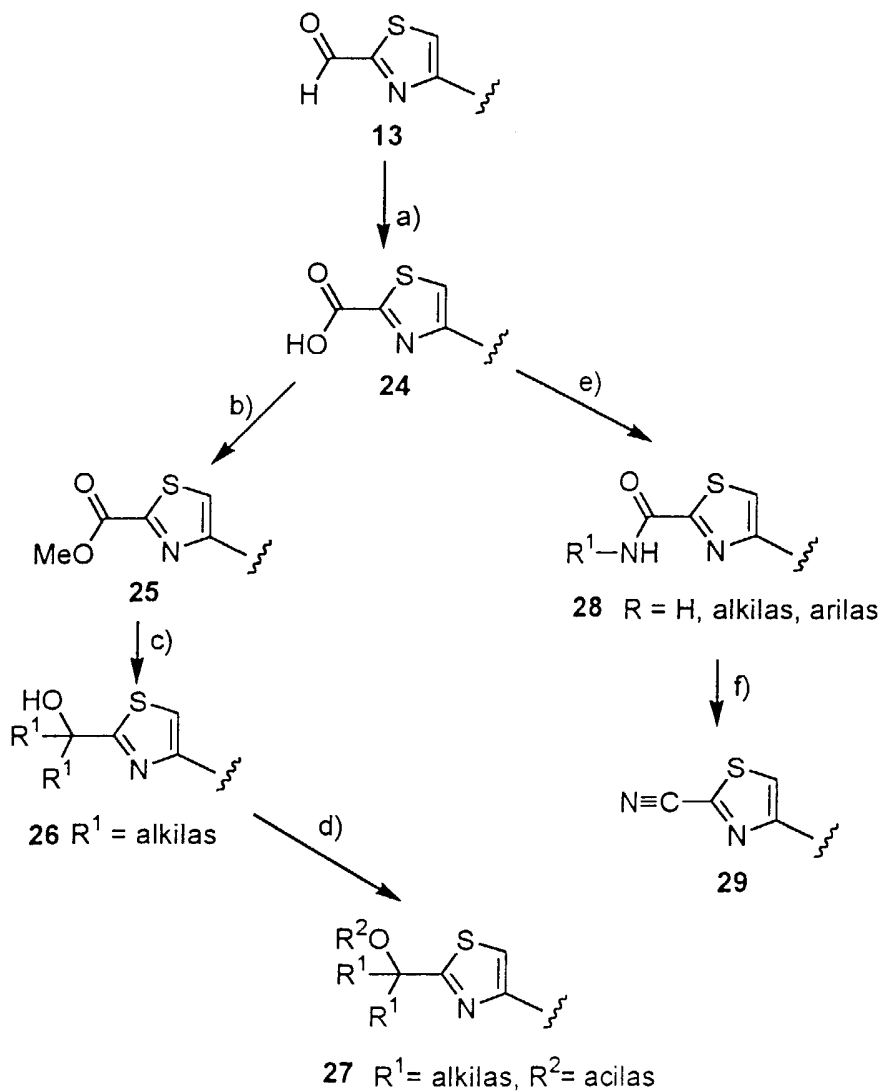
5 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-CH=$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



- a) 13 junginys gali būti gaunamas oksidinant 4 arba 5 junginį, pvz. MnO_2 .
- b) 14 junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį CH_2N_2 .
- c) 15 junginys gali būti gaunamas leidžiant 13 junginį į Wittig'o tipo reakciją.
- d) 16 junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį reakcijų sistema, apimančia CrCl_2 ir CHHal_3 .
- e) 17 junginys gali būti gaunamas veikiant 16 junginį BuLi ir RHal ($\text{R} = \text{H}$, alkilas arba acilas).
- f) 18 junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį CH_2N_2 , gaunant 18 ($\text{R} = \text{H}$ prie C21) arba Me_2SOCHR , gaunant 18 ($\text{R} = \text{H}$, alkilas).
- g) 19 junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį R^2MgHal arba R^2Li ($\text{R}^2 = \text{alkilas}$).
- h) 20 junginys gali būti gaunamas oksidinant 19 junginį, pvz. MnO_2 .
- i) 21 junginys gali būti gaunamas veikiant 20 junginį R^1MgHal arba R^1Li ($\text{R}^1 = \text{alkilas}$).
- k) 22a, 22b arba 22c junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį H_2NR , kur $\text{R} = \text{OR}^1$, o $\text{R}^1 = \text{vandenilis}$, alkilas arba arilas junginio (22a) atveju; $\text{R} = \text{N}(\text{R}^2)_2$, o $\text{R}^2 = \text{vandenilis}$, alkilas arba acilas junginio (22b) atveju ir $\text{R} = \text{alkilas}$ arba arilas junginio (22c) atveju.
- l) 23 junginys gali būti gaunamas veikiant 13 junginį CN šaltiniu, pvz. HCN .
- m) 10 ir 11 junginiai gali būti gaunami atliekant 13 junginio redukcinių amininimą HNR^1R^2 ir pvz. NaBH_3CN , kur R^1 ir $\text{R}^2 = \text{H}$, alkilas.

6 schema

6 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=\text{}$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



a) 24 junginys gali būti gaunamas oksidinant 13 junginį pvz. Ag_2O THF/vandenyje (THF/vandens santykis, pavyzdžiui, 9:1).

b) 25 junginys gali būti gaunamas metilinant 24 junginį, pvz., CH_3N_2 etilacetate.

c) 26 junginys gali būti gaunamas veikiant 25 junginį R^1MgHal pertekliumi arba R^1Li ($\text{R}^1 = \text{alkilas}$).

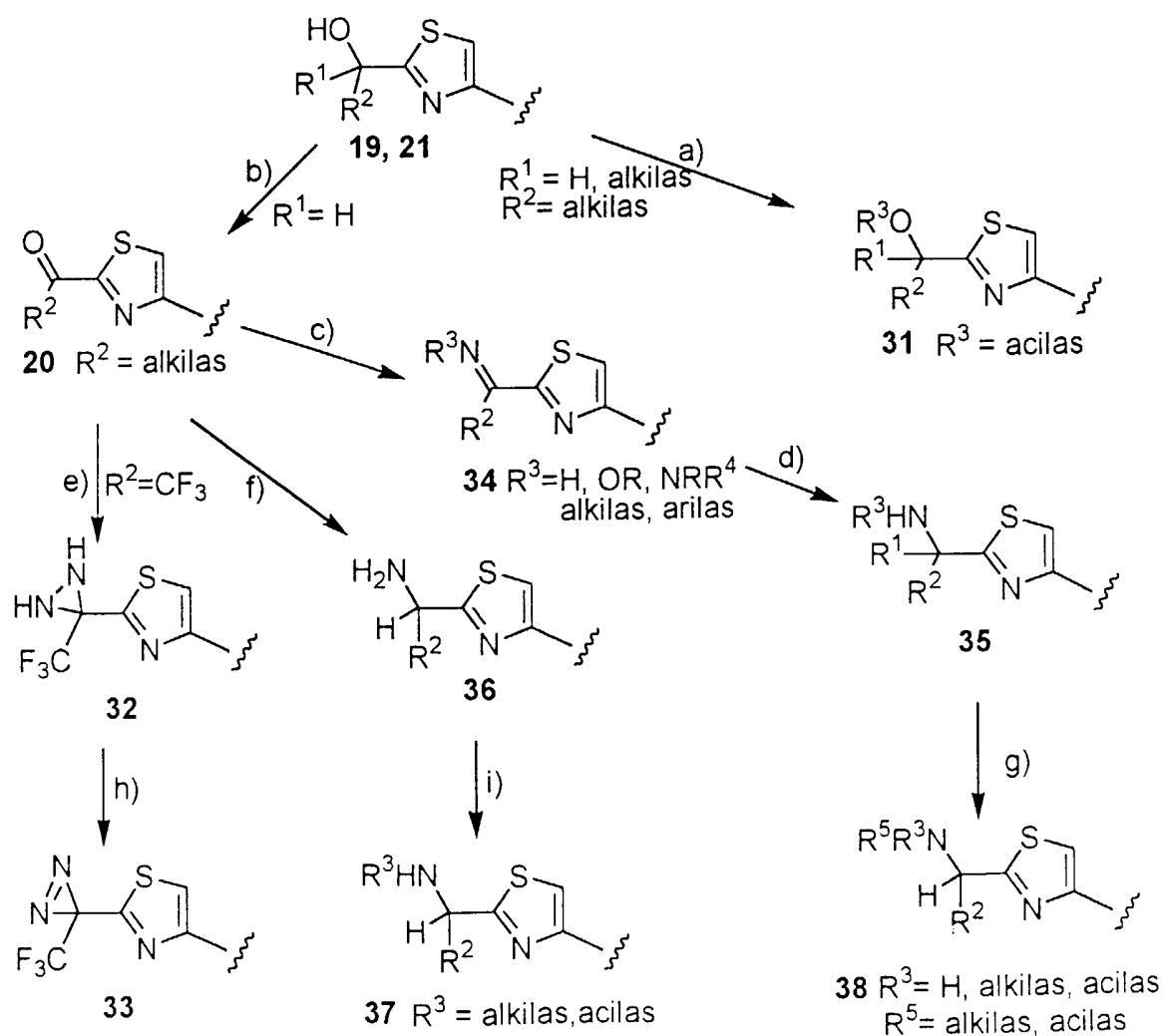
d) 27 junginys gali būti gaunamas acilinant 26 junginį $R^2\text{Hal}$ (R^2 = acilas) esant bazės, pvz. DMAP.

e) 28 junginys gali būti gaunamas pirmiausia aktyvuojant karboksigrupę 24-je padėtyje, pvz., etilchlorformiatu/ NEt_3 ir po to vykdant antrąją reakciją su $R^1\text{NH}_2$ (R^1 = vandenilis, alkilas arba arilas) THF.

f) 29 junginys gali būti gaunamas dehidatuojant 28 junginį (R^1 = vandenilis), pvz., $\text{POCl}_3/\text{NEt}_3$.

7 schema

7 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=-$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja iliustruojamose reakcijose).



a) 31 junginys (R^3 = acilas) gali būti gaunamas veikiant 19 arba 21 junginį aktyvuotu karboksirūgšties dariniu, pvz. RCOHal (R^3 = RCO), esant bazės.

b) 20 junginys gali būti gaunamas oksidinant 19 junginį (R^1 = vandenilis, R^2 = alkilas) pvz. MnO_2 .

c) 34 junginys gali būti gaunamas kondensuojant 20 junginį su H_2NR^3 (R^3 = vandenilis, alkilas, arilas, OR arba NRR^4 , kur R ir R^4 = alkilas, arilas).

d) 35 junginys gali būti gaunamas veikiant 34 junginį (R^3 = alkilas, arilas) R^1MgHal arba R^1Li (R^1 ir R^2 = alkilas).

e) 32 junginys gali būti gaunamas veikiant 20 junginį (R^2 = CF_3) i) H_2NOpTos ir ii) NH_3 (skystas).

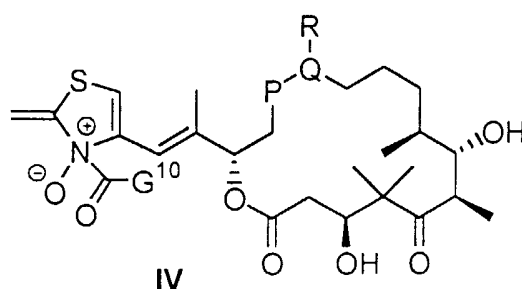
f) 36 junginys gali būti gaunamas vykdant 20 junginio redukciją amininimą.

g) 38 junginys gali būti gaunamas alkilinant arba acilinant 35 junginį R^5Hal (R^5 = alkilas arba acilas), esant bazės.

h) 33 junginys gali būti gaunamas oksidinant 32 junginį, pvz. Ag_2O .

i) 37 junginys gali būti gaunamas alkilinant arba acilinant 36 junginį R^3Hal (R^3 = alkilas arba acilas), esant bazės.

(B) Epotilono dariniai IV



Šis išradimas taip pat yra skirtas epotilono dariniams IV, turintiems aukščiau duotą formulę, kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

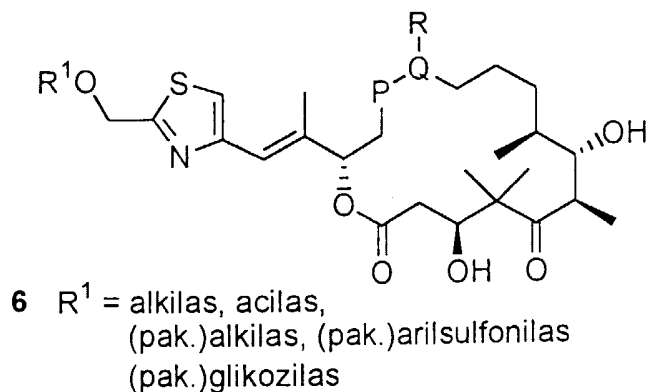
P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

R yra H atomas arba metilo grupė ir

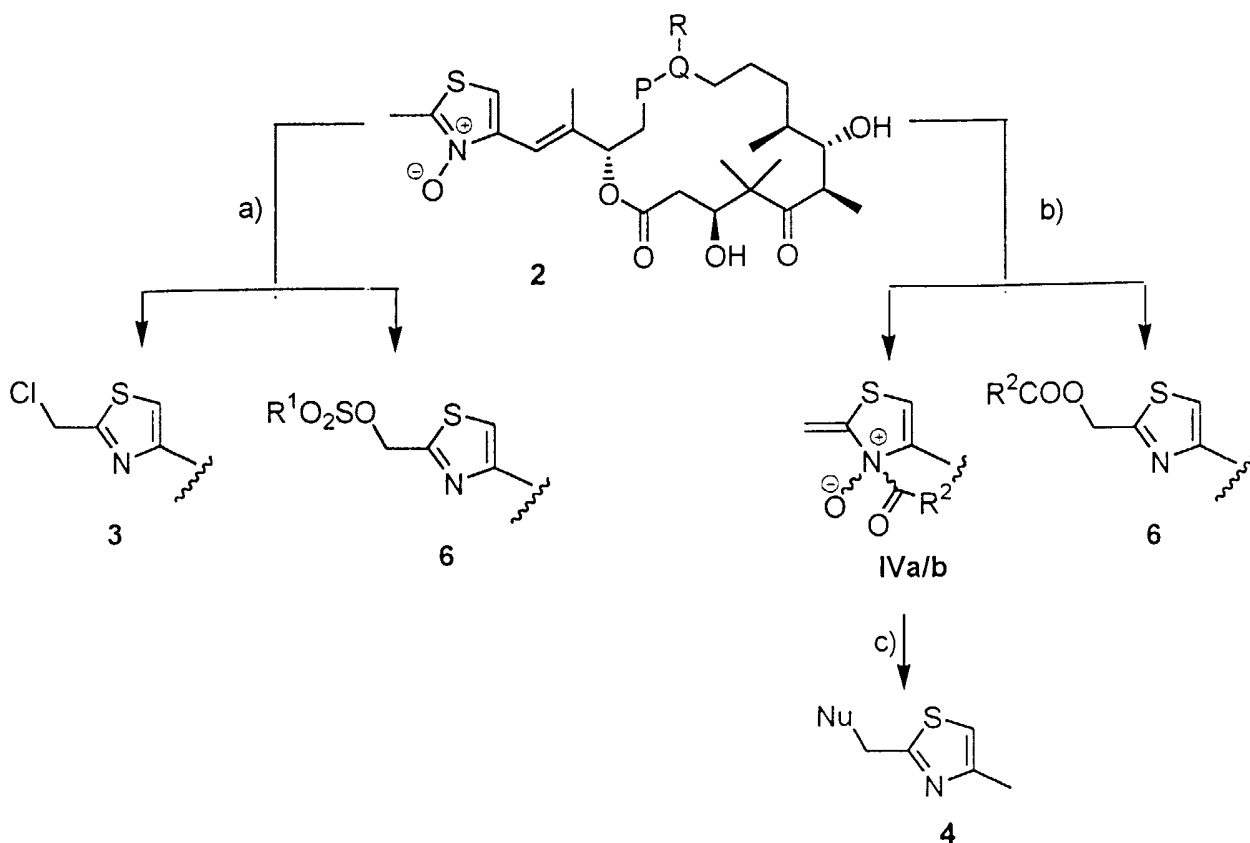
G_{11} yra H_2N grupė, pakaitų turinti H_2N grupė, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė, gauti.

N-Acilepotilon-N-oksidų gavimas ir pergrupavimas

Epotilon-N-oksidų (2) (P-Q = epoksidas) gavimas ir jų pergrupavimas į toliau duodamos formulės 21-aciloksiepotiloną (6) buvo aprašytas WO 98/38192, kurio pilnas tekstas yra pridedamas kaip literatūros šaltinis.



8 schema



8 schema gali būti pailiustruota taip (neparodytas epotilono karkasas, įskaitant $-\text{CH}=\text{}$ grupę 17-je padėtyje, reiškia, kad ši molekulės dalis nedalyvauja parodytose reakcijose). P-Q reiškia epoksidą arba C C dvigubąjį ryšį, R yra vandenilio atomas arba metilo grupė.

a) 3 ir 6 junginiai gali būti gaunami veikiant 2 junginį R_1SO_2Cl esant bazės (R^1 = galintis turėti pakaitų alkilas arba galintis turėti pakaitų arilas).

b) 6 ir IVa/b junginiai gali būti gaunami veikiant 2 junginį aktyvuotu karboksirūgšties dariniu, pvz. karboksirūgšties anhidridu.

c) 4 junginys gali būti gaunamas veikiant IVa/b junginį nukleofilu NuH arba Nu^- .

Esteriai 6 yra tinkami produktai įvairiausiems epotilonams, kurie buvo toliau modifikuojami C-21 padėtyje.

Pavyzdžiui, jeigu 2 yra veikiamas, pavyzdžiui, acto rūgšties anhidridu, po neilgo reakcijos laiko gali būti gaunamas naujas nelauktas tarpinis junginys IV, tuo tarpu po ilgesnio laiko IV yra pilnai transformuojamas į 6. Jeigu reakcija yra nutraukiama praėjus tinkamam laiko tarpui, IV galima išskirti chromatografiškai dviejų izomerų IVa ir IVb pavidalu.

IV tipo junginiai dar nebuvo aprašyti. Jų struktūra gali būti aiškiai nustatyta iš jų spektrinių duomenų ir jų tolimesnių reakcijų.

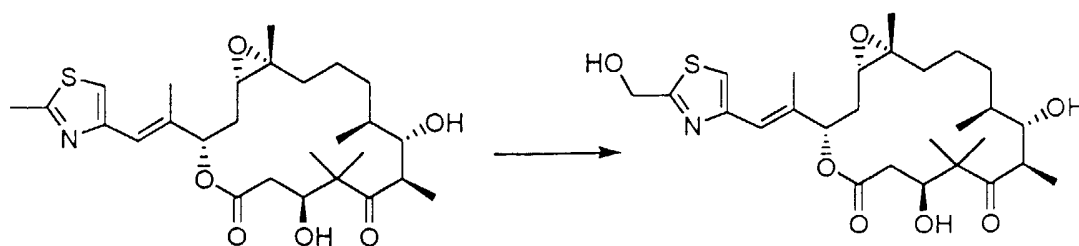
Preparatyviniams tikslams jų reakcijos su nukleofilais, duodančios C-21 pakeistus epotilonus 6, yra ypatingai svarbios; Nu = pavyzdžiui, anglį, azotą, deguonį, sierą ir halogeną turintys pakaitai.

PAVYZDŽIAI

Toliau duodami išradimo neapribojantys pavyzdžiai tarnauja šio išradimo praktiniam pailiustravimui.

1 pavyzdys

Epotilono B pavertimas epotilonu F



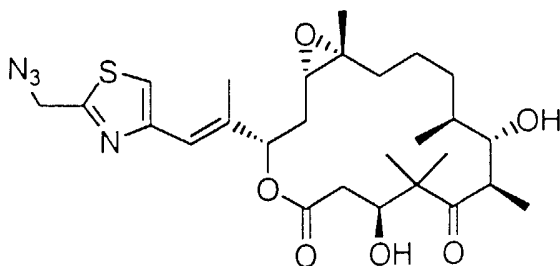
(i) Argono atmosferoje įdedama 1,98 g (3,90 mmol) epotilono B ir ištirpinama 60 ml sauso CH_2Cl_2 . Į šį tirpalą pridedama 0,720 g mCPBA (4,17 mmol, 1,07 ekvivalento). Mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 5,5 val. Reakcijos mišinys skaldomas 60 ml NaHCO_3 ir ekstrahuojamas 3x75 ml CHCl_3 . Organinė fazė plaunama 100 ml vandens, po to 70 ml 5 % NaHCO_3 (vand.) ir 70 ml sotaus NaCl tirpalo. Po to organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 . Negrynas reakcijos produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant 2 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 0,976 g N-oksido (48 %), kuris yra balta pūkų pavidalo kieta medžiaga.

(ii) Į sandariai uždaromą vamzdį argono atmosferoje įdedama 0,976 g N-oksido (1,86 mmol), ištirpinto 35 ml sauso CH_2Cl_2 , 2,6-lutidino (1,73 ml, 14,88 mmol, 8 ekv.) ir $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1,84 ml, 13,02 mmol, 7 ekv.). Vamzdis sandariai uždaromas ir kaitinama 70 °C temperatūroje 25 min. Mišiniui leidžiama atvėsti, tirpiklis nugarinamas argono srove, po to vakuume sukonzentruojama iki kelių ml tamsiai geltono tirpalo. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 25 ml MeOH ir pridedama 2,9 ml 28 % NH_4OH (vand.). Mišinys pakaitinamas 45 °C temperatūroje 20 min., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Negrynas produktas sukonzentruojamas rotoriniu garintuvu, chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant 4 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 0,815 g epotilono F (84 %).

2 pavyzdys

21-azido-epotilonų 7 sintezė

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Azidometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
($R = \text{CH}_3$, $G^1 = G^2 = \text{H}$, $G^5 = \text{N}_3$ lb formulėje)



[maišomą aukščiau aprašyto 1 pavyzdžio epotilono F (957 mg, 1,83 mmol) tirpalą 20,0 ml tetrahidrofurano 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 0,47 ml difenilfosforilazido (604 mg, 2,19 mmol, 1,2 ekvivalento). Mišinys pamaišomas apytikriai 3 min., po to pridedama 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eno (0,27 ml, 278 mg, 1,83 mmol, 1 ekv), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje. Po 2 val. mišinys sušildomas iki 25 °C ir maišomas 20 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 150 ml etilacetato ir plaunamas 50 ml H₂O. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 35 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir sukonzentruojami vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 50 % etilacetatu heksanuose, ir gaunama 913 mg (91 %) 21-azido-epotilono B, kuris yra skaidri bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 549,3 (M+H)⁺; ¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,59 (pl.s, 17-H), 7,04 (s, 19-H), 4,63 (s, 21-H₂); DSGMS (DCI): C₂₇H₄₀N₄O₆S: [M⁺] apskaičiuota 549,2747, rasta 549,2768.

3 pavyzdys

21-amino-epotilonų 9 sintezė

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
(R = CH₃, G¹ = G² = G⁴ = Z¹ = H, G³ = NZ¹ la formulėje)

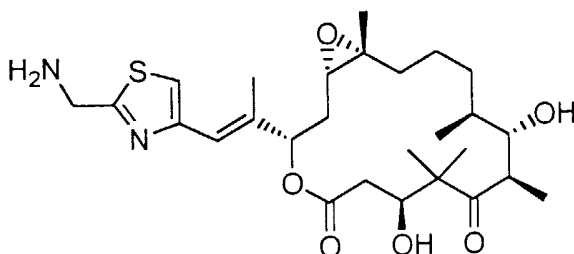
Lindlaro katalizatorius (18,0 mg) suspenduojamas 500 µl etanolio H₂ atmosferoje ir prisotinama. Po to pridedama 15,9 mg (29,0 µmol) aukščiau duotame 2 pavyzdyje aprašyto 21-azido-epotilono B, ištirpinto etanolio-vandens mišinyje. Pamaišius 30 min. kambario temperatūroje, suspensija nufiltruojama per celitą ir perplaunama etilacetatu. Iš organinės fazės nugarinamas tirpiklis ir džiovinama giliame vakuume. Negrynas produktas gryninamas PSC metodu (tirpiklis: CH₂Cl₂/metanolis 90:10), ir gaunama 12,3 mg (81 %) 21-amino-epotilono B ir 1 mg (6 %) adukto.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,58 (pl.s, 17-H), 7,05 (s, 19-H), 4,15 (s, 21-H₂); DSGMS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}^+]$ apskaičiuota 522,2764, rasta 522,2772.

4 pavyzdys

21-amino-epotilonų 9 sintezė (kitas būdas)

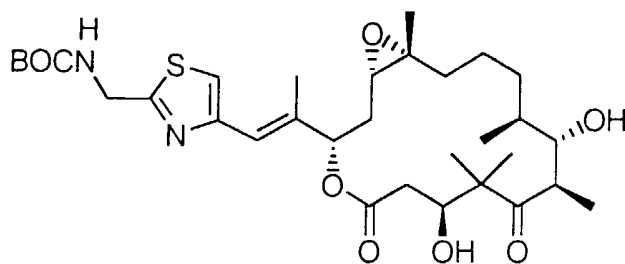
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(Aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



[maišomą 21-azido-epotilono B (2 pavyzdys) (1,070 g, 1,950 mmol) tirpalą 30,0 ml tetrahidrofurano argono atmosferoje pridedama 0,22 ml trimetilfosfino (0,163 g, 2,145 mmol, 1,1 ekv.). Po to pridedama H_2O (5,5 ml), ir mišinys maišomas 25 °C temperatūroje. Po 3 val. azidas yra pilnai sunaudojamas, tada pridedama 3 ml 28 % vandeninio NH_4OH , kad fosforiliminas pilnai pavirstų aminu. Pamaišius 25 °C temperatūroje 1 val., tirpikliai nugarinami vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1 % Et_3N , 2,5 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 924 mg (91 %) 21-amino-epotilono B, kuris yra balta kieta medžiaga. MS (ESI^+): 523,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Į 21-amino-epotilono B (126 mg, 0,24 mmol) tirpalą metanolyje (4,0 ml) pridedama trietilamino (67 μ l, 0,48 mmol, 2 ekv.) ir di-*t*-butil-dikarbonato (65 mg, 0,3 mmol, 1,25 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas 2 val. TLC rodo, kad pradinės medžiagos nebėra. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas vakuume ir chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 5 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 164 mg (100 %) 21-aminoepotilono, kuris yra balta kieta medžiaga.

6 pavyzdys

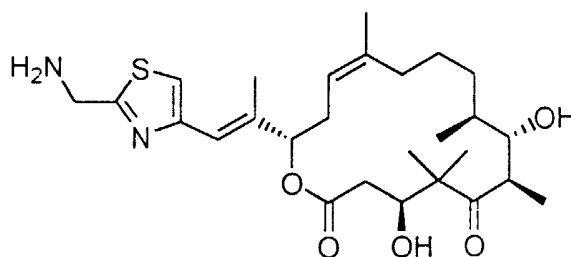
[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-Dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas

Į krosnyje išdžiovintą kolbą argono atmosferoje įpilama bevandenio tetrahidrofurano (3,0 ml) ir atšaldoma iki $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Į šaltą tetrahidrofuraną argono srovėje įdedama WCl_6 (206 mg, 0,52 mmol, 2 ekv.), o po to *n*-butillio (0,650 ml 1,6 M tirpalo heksanuose, 1,04 mmol, 4 ekv.). Reakcijos kolba išimama iš $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ šaldymo vonios ir maišoma kambario temperatūroje 15 min. Po to reakcijos mišinys dedamas į $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vonią, pamaišomas dar 5 min. ir supilamas 21-amino-epotilono B (aceotropinto per naktį su toluenu vakuume, kad išdžiūtų) (164 mg, 0,26 mmol, 1 ekv.) tirpalas tetrahidrofurane (1,5 ml). Reakcijos mišinys palaikomas $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 45 min. TLC rodo, kad didžioji dalis pradinės medžiagos sureagavo. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu NaHCO_3 (5 ml) ir paskirstomas tarp sotaus vandeninio NaHCO_3 ir CH_2Cl_2 (50 ml). Vandeninė fazė ekstrahuojama tris kartus CH_2Cl_2 . Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 , sukonzentruojami vakuume, ir išgryninus chromatografuojant per silikagelį, pirmiausia eliuuojant 7 % MeOH CHCl_3 , po to leidžiant per antrą kolonėlę, eliuojamą 50 %

etilacetatu heksanuose, gaunama 65 mg (41 %) 21-N-BOC-amino-epotilono D. MS (ESI⁺): 607,2 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 605,3 (M-H)⁻.

7 pavyzdys

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(Aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas



Nulio °C temperatūroje 21-N-BOC-amino-epotilonas D (98 mg, 0,16 mmol) veikiamas atšaldytu 10 % trifluoracto rūgšties tirpalu CH₂Cl₂ (4,0 ml). Po 40 min. reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir dar po 20 min. pridedama grynos trifluoracto rūgšties (0,6 ml). Dar po 50 min., vėl pridedama trifluoracto rūgšties (0,5 ml). Laikoma, kad praėjus 1,75 val. reakcija įvyksta 50 %, ir tirpikliai nugarinami vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate (50 ml) ir sočiame vandeniniame NH₄OH (50 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (3x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄, po to chromatografuojami per silikagelį pirmiausia eliuuojant grynu etilacetatu, po to 10 % MeOH etilacetate su 1 % trifluoracto rūgšties, ir gaunama 16,8 mg (38 %) norimo 21-amino-epotilono D, kuris yra skaidri plėvelė, kartu su 45 mg 21-N-BOC-amino-epotilono D. MS (ESI⁺): 506,3 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 504,3 (M-H)⁻.

21-aciloksi-epotilonų 6 sintezės pavyzdžiai yra duoti 8-10 pavyzdžiuose.

8 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(pentanoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

$(R = G^1 = G^2 = H, G^3 = O, G^4 = Z^2C=O, Z^2 = n-Bu \text{ la formulėje})$

Į 20 mg (39 μmol) epotilono A-N-oksido tirpalą 100 μl CH_2Cl_2 pridedama 83,0 μl (419 μmol) valerijonų rūgšties anhidrido ir 20,0 μl (172 μmol) 2,6-lutidino. Reakcijos mišinys maišomas 30 min. 75 $^\circ\text{C}$ temperatūroje, tirpiklis nugarinamas ir džiovinama giliame vakuume. Negrynas produktas gryninamas naudojant preparatinę HPLC (Nucleosil 100, tirpiklis: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 50:50), ir gaunama 9 mg (40 %) epotilono-E-21 valerato.

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,60 (s, 17-H), 7,14 (s, 19-H), 5,35 (s, 21- H_2), 3,62 (t, 2'- H_2), 1,6-1,7 (m, 3'- H_2), 1,3-1,4 (m, 4'- H_2), 0,91 (t, 5'- H_3); DSGMS (EI): $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}$: apskaičiuota 593,3022, rasta 593,3007.

9 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-((naftoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

$(R = G^1 = G^2 = H, G^3 = O, G^4 = Z^2C=O, Z^2 = \text{naftilas la formulėje})$

Epotilono A-N-oksidas, 21 mg (41 μmol), ištirpinamas 80 μl CH_2Cl_2 ir pridedama 10 μl (86 μmol) 2,6-lutidino ir 82,0 μl (129 μmol) 2-naftoilchlorido tirpalo (300 mg/ml CH_2Cl_2). Reakcijos mišinys maišomas 10 min. 75 $^\circ\text{C}$ temperatūroje. Negrynas produktas gryninamas naudojant preparatinę HPLC (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas 1:2 su 1 % metanolio). Po atskyrimo gauta 8 mg (29 %) epotilono-E-21 naftoilato.

$^1\text{H-BMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,64 (s, 17-H), 7,19 (s, 19-H), 5,67 (s, 21- H_2), 8,09 (dd, 3'-H), 7,96 (d, 4'-H), 7,89 (dd, 5'-H), 7,89 (dd, 6'-H), 7,58 (m, 7'-H), 7,58 (m, 8'-H), 8,67 (s, 6'-H); DSGMS (DCI): $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{S}$: $[\text{M}^+]$ apskaičiuota 663,2866, rasta 663,2877.

10 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-2-[[[(2-metoksietoksi)acetiloksi]metil]-1-metil-4-tiazolil]etenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

($R = G^1 = G^2 = H$, $G^3 = O$, $G^4 = Z^2C=O$, $Z^3 = 3',6'$ -dioksaheksilas la formulėje)

2-(2-Metoksietoksi)acto rūgštis, 100 μ l (880 μ mol), ištirpinama 1,6 ml THF. Po to pridedama 137,6 μ l (880,0 μ mol) 2,4,6-trichlorbenzoilo chlorido ir 135 μ l (968 μ mol) trietilamino. Mišinys maišomas 1 val. kambario temperatūroje ir per šį laiką atsiranda bespalvės nuosėdos. Reakcijos tirpalas nucentrifuguojamas ir 120 μ l nuopilo sudedama į 23 mg (45 μ mol) epotilono E tirpalą 400 μ l THF. Po to pridedama 8,4 mg (46 μ mol) dimetilaminopiridino ir mišinys maišomas 20 min. kambario temperatūroje. Negrynas produktas gryninamas naudojant preparatinę HPLC (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas 1:2 + 2 % metanolio). Tokiu būdu yra išskiriama 14,7 mg (52 %) 21-(3',6'-dioksaheptanoil)-epotilono E.

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,60 (pl.s, 17-H), 7,16 (s, 19-H), 5,42 (s, 21-H₂), 4,54 (s, 2'-H₂), 3,74 (m, 3'-H₂), 3,58 (m, 4'-H₂), 3,37 (s, 5'-H₃); DSGMS (DCI): $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}^+]$ apskaičiuota 626,2999, rasta 626,2975.

21-Acilaminoepotilonų 10 sintezės pavyzdys yra duotas tolimesniame 11 pavyzdyje.

11 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(N-propionilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicitilo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

($R = H$, $G^1 = G^2 = H$, $G^3 = \text{NZ}^1$, $Z^1 = H$, $G^4 = Z^2C=O$, $Z^2 = \text{Et}$ la formulėje)

Trietilaminas, 70 μ l (500 μ mol) ištirpinamas 250 μ l absoliutaus THF, po to lediniu vandeniu atšaldoma iki 0 °C. Tada į šį tirpalą įpilama 53 μ l (400 μ mol) metilchlorformiato. Maždaug po 5 minučių įlašinama 25 μ l (334 μ mol) propiono rūgšties, ir mišinys maišomas dar 10-15 minučių. Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir nuosėdos nucentrifuguojamos. Po to 47 μ l nuopilo įpilama į 13 mg (26 μ mol) 21-amino-epotilono A tirpalą 250 μ mol absoliutaus THF ir 5,4 μ l (39,0 μ mol) trietilamino. Po 20 minučių negrynas

mišinys gryninamas preparatine TLC (tirpiklis: CH₂Cl₂/MeOH 90:10). Taip gaunama 11,2 mg (76 %) 21-aminoeptilono A-propionamido.

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,57 (pl.s, 17-H), 7,07 (s, 19-H), 2,28 (kv, 2'-H₂), 1,18 (3'-H₃), 6,29 (t, NH); DSGMS (EI): C₂₉H₄₄N₂O₇S: apskaičiuota 564,2869, rasta 564,2854.

Epotilonų IV ir 21-aciloksiepotilonų 6 sintezė yra aprašyta tolimesniuose 12-18 pavyzdžiuose.

Dariniai 6 yra aprašyti DE 199 07 588.3 ir bendruoju atveju gali būti gaunami panaudojant daugiastadijinę strategiją iš 2, tuo tarpu kai toliau aprašytas būdas atitinka DE 199 30 111.5; abu šie šaltiniai čia pridami pilnoje apimtyje.

12 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetil-2,3-dihidro-2-metilen-4-tiazolil)-1-metiletėnil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono N-oksidas

(IVa ir IVb formulės: R = H, G¹¹ = CH₃)

102 mg (0,2 mmol) 2 junginio ištirpinama 2 ml acto rūgšties anhidrido ir šildoma 5 min. 75 °C temperatūroje. Po to reakcijos terpė sukonzentruojama, esant 30°C/1 mbarui, iki klampios alyvos ir skirstoma per silikagelį Si 60 (tirpiklis: heksanas/metil-tret-butilo eteris/metanolis 66:33:1); be 65 mg (41 %) 6, išplaunama ir 17 mg (11 %) IVa ir IVb.

IVa: bespalvė alyva; DC: R_f = 0,66 (dichlormetanas/metanolis 95:5); UV (MeOH): λ_{max} (ε) = 203 (13800), 267 (13200), 315 nm (5000); [α]_D²¹ = 185,1 (c = 0,94, CHCl₃/MeOH 1:1); IR (KBr): ν = 3446, 2965, 2936, 2877, 1742, 1691 cm⁻¹; ¹H-BMR (CDCl₃): δ = 2,43 (dd, J = 14,8, 3,7, H-2a); 2,53 (dd, 14,8, 10,2, H-2b); 4,13 (m, 3-H); 3,33 (d, J = 6,4, 3-OH); 1,86 (dt, J = 15,0, 7,8, 14-Ha); 2,08 (m, 14-Hb); 5,39 (dd, J = 7,8, 2,2, 15-H); 6,23 (pl.s, 17-H); 6,95 (s, 19-H); 5,18 (s, 21-Ha); 5,71 (pl.s, 21-Hb); 2,26 (pl.s, 27-H₃); 2,12 (s, CH₃CO); ¹³C-BMR (CDCl₃): δ = 74,3 (C-3); 52,8 (C-4); 151,5 (C-16); 116,0

(C-17); 158,0 (C-18); 88,7 (C-19); 166,9 (C-20); 107,2 (C-21); 20,7 (C-22); 170,2, 21,2 (acetilas); HPLC/ESI-MS (acetonitrilas/0,02 M amonio acetato buferis pH 7, teig. jonai): m/z 569 $[M+NH_4^+]$.

IVb: bespalvė alyva; DC: $R_f = 0,69$ (aukščiau nurodytos sąlygos); $[\alpha]_D^{21} = 119,6$ ($c = 1,1$; $CHCl_3/MeOH$ 1:1); 1H -BMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,90$ (m, 14-Ha); 2,09 (m, 14-Hb); 5,42 (dd, $J = 7,8, 2,2$, 15-H); 6,92 (s, 19-H); 2,23 (s, 27-H₃); 2,10 (s, CH_3CO); ^{13}C -BMR ($CDCl_3$): $\delta = 150,8$ (C-16); 116,5 (C-17); 17,2 (C-27); 170,3, 21,0 (acetilas).

13 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(metoksimetil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
(6a, $R = H$, $Nu = OCH_3$)

14 mg (25 μ mol) IVa arba IVb ($R =$ iš aukščiau duoto 12 pavyzdžio) šildomi 1 ml metanolio 30 min. iki 75 °C temperatūros, sukonzentruojami vakuumu ir išskirstomi preparatinės HPLC metodu (RP-18, CH_3CN/H_2O 1:1). Išeiga 2,5 mg (19 %).

R_f ($CH_2Cl_2/MeOH$): 0,33.

1H -BMR ($CDCl_3$): $\delta = 4,71$ (s, 21- CH_2); 3,49 (s, 21- OCH_3);

^{13}C -BMR ($CDCl_3$): $\delta = 59,1$ (OCH_3); 71,5 (C-21); 167,8 (C-20); DCI-MS (i-butanas: $m/z = 524,2609$ ($M+H^+$) pagal $C_{27}H_{41}NO_7S$ apskaičiuota 524,2604.

14 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-(fenoksimetil)-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

6,6 mg (11,7 μ mol) N-acetil-21-metilen-epotilono A N-oksido ištirpinama 1,5 ml dichlormetano ir veikiama 11,1 mg (120 μ mol) fenolio, ištirpinto 300 μ l dichlormetano. Pamaišius mišinį 75 °C temperatūroje dvi valandas, tirpikliai nugarinami ir negrynas produktas gryninamas preparatinės

TLC metodu (tirpiklis: CH₂Cl₂/metanolis 95:5) ir gaunama 1,8 mg (30 %) 21-fenoksi-epotilono B.

¹H-BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,59 (pl.s, 17-H), 6,99 (s, 19-H), 4,21 (s, 21-H₂), 6,78 ir 7,16 (d, d, aromat. H) DSGMS (DCI): C₂₈H₄₃NO₇S, (M+H⁺) apskačiuota 538,2839, rasta 538,2832.

15 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etiltio)metil]-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
(8, R = CH₃, R¹ = C₂H₅)

20 mg 2 junginio (R = CH₃) su acto rūgšties anhidridu paverčiama į 6 (R¹ = acetilas) ir IVa ir IVb mišinį iš aukščiau aprašyto 12 pavyzdžio ir sukonzentruojama vakuumu iki alyvos. Ši alyva ištirpinama 100 μl etilamerkaptano ir kaitinama 1 val. 105 °C temperatūroje. Po to šis mišinys sausai nugarinamas vakuumu ir išdžiovinta liekana skirstoma preparatinės DC metodu (silikagelis, petrolio eteris/etilacetatas 1:1). Išėiga 5 mg (25 %).

R_f (petrolio eteris/etilacetatas 1:1): 0,48.

¹H-BMR (CDCl₃): δ = 3,98 (s, 21-CH₃); 1,24, 2,60 (t, kv, 21-SC₂H₅) (s, 21-OCH₃); DCI-MS (i-butanais): m/z = 554.

16 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etoksimetil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

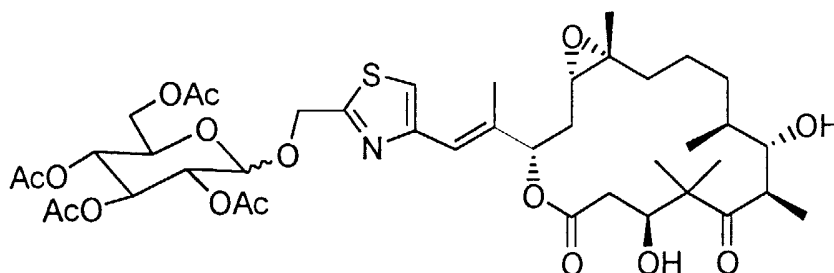
10 mg (19,7 μmol) epotilono E ištirpinama 100 μl dichlormetano ir 300 μl dietilo eterio mišinyje ir veikiama 54,6 mg (236 μmol) sidabro(I) oksido ir 47,6 μl (590 μmol) jodetano. Pamašius per naktį kambario temperatūroje. Mišinys nufiltruojamas per celitą ir nugarinamas iki sausos liekanos. Negrynas produktas gryninamas preparatine TLC (tirpiklis: CH₂Cl₂/metanolis 95:5), ir gaunama 8,8 mg (83,4 %) 21-etoksi-epotilono A.

^1H -BMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,60 (pl.s, 17-H), 7,11 (s, 19-H), 4,75 (s, 21- H_2), 3,65 (kv, 1'- H_2), 1,27 (t, 2'- H_3); DSGMS (DCI): $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$, ($\text{M}+\text{H}^+$) apskaičiuota. 538,2839, rasta 538,2832.

17 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2,3,4,6-tetraacetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraacetil-beta-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Epotilonas E (50 mg, 98 μmol) ir tetrametilkarbamidas (46 μl , 383 μmol), ištirpinti 200 ml sauso CH_2Cl_2 , sudedami į sidabro trifluormetansulfonato (101 mg, 393 μmol) ir miltelių pavidalo 4 Å molekulinį tinklėlių (500 mg) suspensiją 2 ml sauso CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas N_2 atmosferoje 1 val. kambario temperatūroje. Pridedama β -D-acetilbromgliukozido (121 mg, 295 μmol), ištirpinto 200 μl sauso CH_2Cl_2 . Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, nufiltruojamas per celitą ir sukonzentruojamas. Išgryninus atvirkštinių fazių chromatografijos metodu ($\text{CH}_2\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 48:52) ir po to per silikagelį ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanolis}$ 95:5), gaunamas alfa-gliukozidas (4,2 mg, 5 %) ir β -gliukozidas (5,6 mg, 6 %), kurie yra bespalvės kietos medžiagos.

alfa-gliukozidas:

^1H -BMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,58 (pl.s, 17-H), 7,11 (s, 19-H), 4,82 (s, 21- H_2), 5,74 (d, 1'-H), 4,38 (ddd, 2'-H), 5,19 (t, 3'-H), 4,90 (dd, 4'-H), 3,94 (dt, 5'-H), 4,20 (m, 6'- H_2); DCI-MS (120 eV, NH_4^+): 857 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

beta-gliukozidas:

$^1\text{H-BMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,59 (pl.s, 17-H), 7,14 (s, 19-H), 4,92 (d, 21-Ha), 5,06 (d, 21-Hb), 4,69 (d, 1'-H), 5,08 (t, 2'-H), 5,20 (t, 3'-H), 5,11 (t, 4'-H), 3,71 (m, 5'-H), 4,13 (dd, 6'-Ha), 4,25 (dd, 6'-Hb); DCI-MS (120 eV, NH_4^+): 857 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

18 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-(6'-acetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

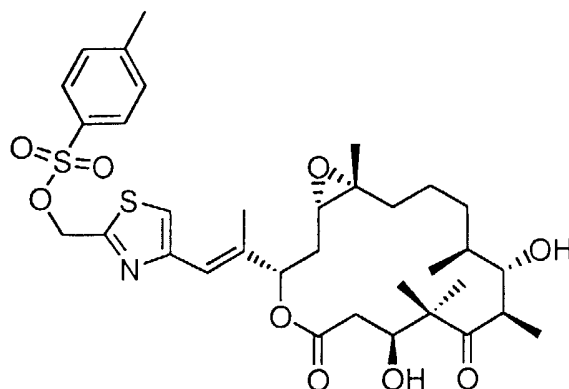
Aukščiau duotame pavyzdyje gautas β -gliukozidas (4,8 mg, 5,8 μmol) ištirpinamas 50 μl DMSO. Pridedama fosfatinio buferio (4 ml, 20 mM, pH = 7), ir reakcijos mišinys veikiamas ultragarsu 5 min. Pridedama kiaulės kepenų esterazės (0,3 ml, Boehringer Mannheim) ir maišoma dar 3 valandas. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu ir sumaišyti organiniai ekstraktai sukonzentruojami. Išgryninus atvirkštinių fazių chromatografijos metodu ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 38:62), gaunama 1 mg (24 %) gliukozido.

$^1\text{H-BMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6,62 (pl.s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 4,95 (d, 21-Ha), 5,14 (d, 21-Hb), 4,53 (d, 1'-H), 3,45 (dd, 2'-H), 3,57 (t, 3'-H), 3,42 (t, 4'-H), 3,50 (m, 5'-H), 4,30 (dd, 6'-Ha), 4,48 (dd, 6'-Hb), 2,12 (s, acetil- H_3).

21-Sulfoniloksi-epotilonų 6 sintezė yra duota tolimesniuose 19 ir 20 pavyzdžiuose.

19 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-(p-toluensulfoniloksi)metil]-4-tiazolil]etenil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
($R = \text{Me}$, $G^1 = G^2 = \text{H}$, $G^3 = \text{O}$, $G^4 = \text{Z}^4\text{SO}_2$, $\text{Z}^4 = p\text{-toluillas la formulėje}$)



Į maišomą 104 mg epotilono F (199 μmol , 1 ekvivalentas) tirpalą 5 ml CH_2Cl_2 0 °C temperatūroje argono atmosferoje pridedama 0,17 ml N,N-diizopropiletilamino (993 μmol , 5 ekvivalentai), o po to 45 mg p-toluensulfonilchlorido (238 μmol , 1,2 ekvivalento). Mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 47 valandas, kad visiškai susinaudotų pradinė medžiaga. Reakcijos mišinys supilamas į 40 ml sotaus vandeninio NaHCO_3 . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama naudojant 50 % etilacetatą heksanuose, ir gaunama 18 mg (16 %) 21-chlor-epotilono B ir 85 mg (63 %) 21-toziloksi-epotilono B, kuris yra skaidri alyva. MS (ESI⁺): 678,4 (M+H)⁺.

Analogiška epotilono A reakcija su p-toluensulfonilchloridu davė 21-toziloksi-epotiloną A. Epotilono A N-oksido reakcija su p-toluensulfonilchloridu davė 21-toziloksi-epotilono A ir 21-chlorepotilono A mišinį, kuris buvo išskirstytas chromatografiškai.

21-Toziloksi-epotilonas A:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,54 (pl.s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 5,29 (s, 21-H₂), 7,82 (d, 2',6'-H), 7,34 (dm, 3'5-H), 2,44 (s, 7'-H₃).

21-Chlor-epotilonas A:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,59 (pl.s, 17-H), 7,16 (s, 19-H), 4,81 (s, 21-H₂); DSGMS (DCI): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{S}$: [M+H⁺] apskaičiuota 528,2187, rasta 528,2154.

20 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(brommetil)-4-tiazolil]-1-metiletenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

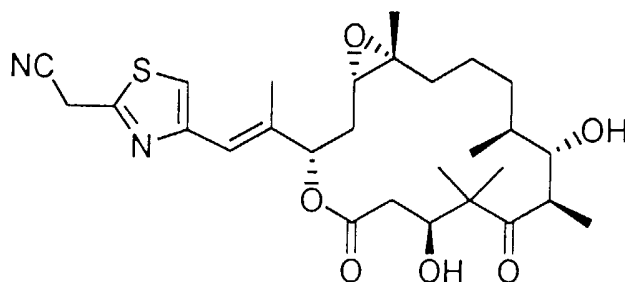
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[5-(brom-2-metil-4-tiazolil)-1-metiletenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

N₂ atmosferoje 45 mg (91 μmol) epotilono A ištirpinama 8 ml absoliutaus THF ir atšaldoma iki -90 °C. Pridedama 61 μl (406 μmol) tetrametiletilendiamino ir 270 μl (406 μmol) t-butillio heksane. Pamašius 10 min. -90 °C temperatūroje, pridedama 21 μl (406 μmol) bromo. Pamašius dar 5 minutes, reakcijos mišinys skaldomas 10 ml sotaus amonio chlorido tirpalo -90 °C temperatūroje. Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros visą laiką maišant ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas iki sausos liekanos. Išskirsčius preparatinės HPLC metodu, gauta 2,6 mg (5 %) 21-brom-epotilono A ir 2,1 mg (4,0 %) 19-brom-epotilono A.

¹H-BMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6,58 (s, 17-H), 7,17 (s, 19-H), 4,70 (s, 21-H₂); DSGMS (DCI): C₂₆H₃₈NO₆SBr: [M+NH₄⁺] apskaičiuota 589,1916 ⁷⁹Br, rasta 591,1903 ⁸¹Br.

21 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

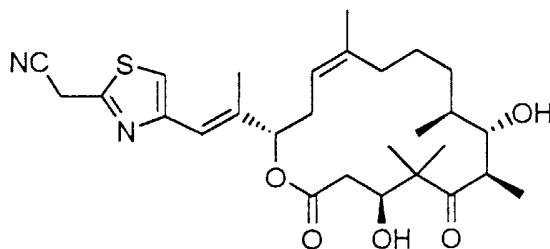


(i) Katada reakcijos pagalba epotilono B N-oksidas pergrupuojamas į Epotiloną F. Į maišomą 104 mg epotilono F (199 μmol , 5 ekv.) tirpalą 5,0 ml CH_2Cl_2 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje argono atmosferoje pridedama 0,17 ml N,N-diizopropiletilamino (0,993 mmol, 5 ekv.), o po to pridedama 0,045 g p-toluensulfonilchlorido (238 μmol , 1,2 ekv.). Mišinys maišomas 25 $^\circ\text{C}$ temperatūroje 47 valandas, kad pradinė medžiaga (PM) pilnai susinaudotų. Po to mišinys supilamas į 40 ml sotaus vandeninio NaHCO_3 . Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (3x50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Po to negryna medžiaga chromatografuojama, naudojant 50 % etilacetatą heksanuose, ir gaunama 18 mg C21 chlorido (16 %) ir 85 mg norimo tozilato (63 %), kuris yra skaidri alyva.

(ii) Į maišomą 84 mg aukščiau aprašytos PM (124 μmol , 1 ekv.) tirpalą 3,50 ml CH_2Cl_2 argono atmosferoje 25 $^\circ\text{C}$ temperatūroje pridedama 40 mg KCN (620 μmol , 5 ekv.) ir 33 mg 18-krauno-6 (124 μmol , 1 ekv.). Mišinys maišomas 25 $^\circ\text{C}$ temperatūroje 15 valandų; per šį laiką pradinė medžiaga visiškai išnyksta. Po to mišinys tiesiogiai supilamas į silikagelio kolonėlę ir chromatografuojama, eliuentu naudojant 2:1 etilacetatą:heksanus, ir gaunama 41 mg norimo nitrilo (61 %), kuris yra bespalvė kieta medžiaga.

22 pavyzdys

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas

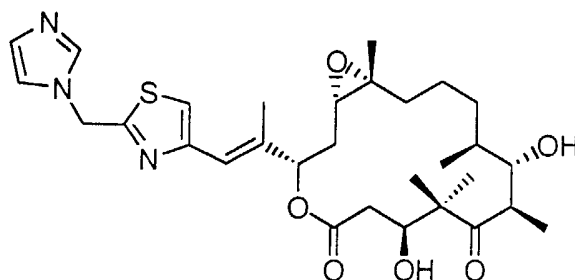


Į krosnyje išdžiovintą kolbą argono atmosferoje įpilama bevandenio tetrahidrofurano (5,0 ml) ir atšaldoma iki $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Į šaltą tetrahidrofuraną argono srovėje įdedama WCl_6 (300 mg, 0,756 mmol, 2 ekv.), o po to n-

butiličio (0,946 ml 1,6 M tirpalo heksanuose, 1,51 mmol, 4 ekv.). Reakcijos kolba išimama iš $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ šaldymo vonios ir maišoma kambario temperatūroje 15 min. Po to reakcijos mišinys dedamas į $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vonią ir pamaišomas dar 5 min. Atskiroje kolboje atšaldoma ledu iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros 21-ciano-epotilonas B (72 mg, 0,135 mmol), kuris buvo acetropintas per naktį su toluenu vakuume, kad išdžiūtų, ir pridedama ryškiai žalio wolframinio reagento tirpalo. Reakcijos mišinys palaikomas $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 20 minučių. TLC parodė, kad pradinė medžiaga išnyko. Reakcijos mišinys skaldomas sočiu vandeniniu NaHCO_3 (20 ml) ir etilacetatu (50 ml). Vandeninė fazė ekstrahuojama tris kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (25 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (15 ml), po to džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami vakuume. Negryna medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuuojant 40 % etilacetatu heksanuose ir gaunama 43 mg (61 %) 21-ciano-epotilono D. MS (ESI⁺): 516,3 (M+H)⁺.

23 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-tiazolil]-1-metilenil-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Į maišomą 6 mg 21-toziloksi-epotilono B (8,9 μmol , 1 ekv.) tirpalą 1,0 ml dimetilformamido argono atmosferoje pridedama imidazolo (4,8 mg, 71 μmol , 8 ekv.) ir K_2CO_3 (12,3 mg, 0,0890 mmol, 10 ekv.) Mišinys maišomas $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 5 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir reakcijos mišinys chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 1 % Et_3N , 3 % MeOH CHCl_3 ; gaunama 1,4 mg (27 %) 21-imidazolin-epotilono B, kuris yra skaidri alyva. MS (ESI⁺): 574,4 (M+H)⁺.

Epotilon-20-karbaldehidų 13 sintezės pavyzdžiai yra duoti tolimesniuose 24 ir 25 pavyzdžiuose.

24 pavyzdys

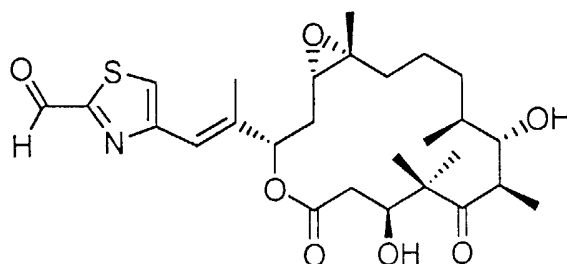
Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
($G^6 = H$, $G^9 = O$ IIb formulėje)

Epotilonas E, 58 mg (114 μ mol), ištirpinamas 1 ml CH_2Cl_2 . Tris kartus, kas dešimt minučių, pridedama po 295 mg (3,4 mmol) mangano dioksido ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 40 minučių mangano dioksidas nufiltruojamas ir perplaunamas metanolio. Sumaišytos organinės fazės nugarinamos iki sausos liekanos, ir negrynas produktas gryninamas, naudojant preparatinę HPLC (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas su 3 % metanolio). Tokiu būdu gauta 36 mg (62 %) epotilono A-20-karbaldehido.

1H -BMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,67 (s, 17-H), 7,53 (s, 19-H), 9,98 (d, 21-H); DSGMS (DCI): $C_{26}H_{37}NO_7S$: $[M+H]^+$ apskaičiuota 508,2369, rasta 508,2367.

25 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Formil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Epotilonas F (180 mg, 344 μ mol, 1 ekv.) ištirpinamas CH_2Cl_2 argono atmosferoje. Pridedama mangano dioksido (900 mg, 10,3 mmol, 30 ekv.), ir

reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 2 valandas. Vėl pridedama mangano dioksido (400 mg, 4,60 mmol, 13,4 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas dar 2 valandas. Mišinys nufiltruojamas per celitą, perplaunama CH₂Cl₂ ir tada sukonzentruojama vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 50 % etilacetatu heksanuose ir gaunama 92 mg (51 %) 21-formil-epotilono B, kuris yra bespalvė kietą medžiaga. ESI-MS: 522,3 (M+H)⁺.

21-Alkiliden-epotilonų 15 sintezė yra duodama tolimesniame 26 pavyzdyje.

26 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Etenil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
(*R* = *H*, *G*⁶ = *G*⁸ = *Z*⁷ = *H*, *G*⁷ = *CZ*⁷ II a formulėje)

Metilo instand-ilidas (Fluka), 50 mg, veikiamas 17 mg metilfosfonio bromido ir suspenduojamas 500 µl absoliutaus THF. Reakcijos mišinys padedamas į ultragarso vonią 2-3 minutėms ir po to maišomas kambario temperatūroje. Kai reakcijos tirpalas pasidaro ryškiai geltonas, suspensija sulašinama į 15,2 mg (30 µmol) A-aldehido tirpalą 100 µl absoliutaus THF. Po 1 val. reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas tris kartus dichlormetanu. Organinė fazė nugarinama ir išdžiovinama giliame vakuume. Negrynas mišinys buvo išskirstytas preparatinės HPLC metodu (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas 1:2 + 1 % metanolio). Tokiu būdu išskirta 1,7 mg (11 %) 20-vinil-epotilono A.

¹H-BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,59 (s, 17-H), (7,04) (s, 19-H), 6,86 (dd, 21-H), 6,05 (d, 1'-H_b), 5,55 (d, 1'-H_a); DSGMS (DCI): C₂₇H₃₉NO₆S; [M+H]⁺ apskaičiuota 506,2576, rasta 506,2589.

21-Imino-epotilonų 22 sintezė yra duodama tolimesniame pavyzdyje.

27 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-3-[2-
[2-(metoksiimino)-4-tiazolil]-1-metilenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-
dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas
(R = G⁶ = H, G⁷ = N, G⁸ = OZ¹⁰, Z¹⁰ = Me II a formulėje)

Į 25 mg (49 μmol) epotilono A-21-aldehido tirpalą 200 μl metanolio supilamas piridinas, 10 μl (124 μmol), ir 113 μl (54 μmol) O-metilhidroksiamonio chlorido tirpalo (40 mg/ml). Pamaišius reakcijos mišinį 1 val. kambario temperatūroje, tirpiklis nugarinamas ir liekana ištirpinama etilacetate. Organinė fazė ekstrahuojama vieną kartą vandeniu ir džiovinama Na₂SO₄. Negrynas produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas 1:2 su 1 % metanolio). Tokiu būdu buvo gauta 9 mg (36 %) (21-E)- ir 7 mg (27 %) (21-Z)-21-(N-metoksiimino)epotilono A.

(21E)-izomeras:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,61 (pl.s, 17-H), 7,12 (s, 19-H), 8,22 (s, 21-H), 4,01 (s, 1'-H₃);

(21Z)-izomeras:

¹H-BMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,65 (pl.s, 17-H), 7,36 (pl.s, 19-H), 7,86 (d, 21-H), 4,15 (s, 1'-H₃); DSGMS (DCI): C₂₇H₄₀N₂O₇S: [M+H⁺] apskaičiuota 537,2634, rasta 537,2637.

28 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-
tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[[fenilmetil]imino]metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-
dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

Epotilono A-21-aldehidas (19 mg, 38 μmol) ištirpinamas 1 ml sauso CH₂Cl₂. Pridedama 4Å molekulinų tinklelių miltelių ir benzilamino (4,5 mg, 41 μmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 45 min., nufiltruojamas per celitą ir sukonzentruojamas. Išgryninus chromatografuojant

per silikagelį ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanolis}$ 95:5), gaunamas 21-benzilamino-epotilonas A (10 mg, 45 %).

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,62 (pl.s, 17-H), 7,21 (s, 19-H), 8,46 (s, 21-H), 4,87 (s, 1'-H₂);

29 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Acetil-4-tiazolil)-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas ($G^6 = \text{Me}$, $G^9 = \text{O}$ I**b** formulėje) ir 20-(21,22-epoksietil)-epotilonas A ($G^1 = \text{H}$, G^2 , $G^5 = \text{CH}_2\text{-O}$ I**b** formulėje)

Epotilono A-21-aldehidas (28 pavyzdys), 10 mg (20 μmol), ištirpinamas 200 μl CH_2Cl_2 , pridedamas perteklius diazometano eteryje, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 15 min. reakcijos mišinys nugarinamas ir išskirstomas, naudojant preparatinę TLC (silikagelis 60, tirpiklis: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanolis}$ 95:5). Tokiu būdu gauta 4,5 mg (44 %) 21-acetil-epotilono A ir 1,9 mg (19 %) 20-epoksietil-epotilono A.

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Acetil-4-tiazolil)-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas:

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,62 (pl.s, 17-H), 7,45 (s, 19-H), 2,71 (s, 1'-H₃).

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oksiranil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas:

$^1\text{H-BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,58 (pl.s, 17-H), 7,09 (s, 19-H), 4,22 (t, 21-H), 3,00 (m, 1'-H_a), 3,23 (dd, 1'-H_b).

30 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-3-[2-[2-(2-iodetenil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

Į 26 mg (49 μ mol) jodmetiltrifenilfosfonio jodido, suspenduoto 1 ml absoliutaus THF, pridedama 49 μ l (49 μ mol) natrio heksametildisilazano tirpalo THF. Pamaišius 1 min. kambario temperatūroje, mišinys atšaldomas iki -78°C ir pridedama 14 μ l (80 μ mol) HMPA ir po to 20 mg (40 μ mol) epotilono A 21-aldehido tirpalo 0,2 ml absoliutaus THF. Šioje temperatūroje reakcijos mišinys maišomas 30 minučių, po to skaldomas 1 ml sotaus amonio chlorido tirpalo. Sušildžius iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas iki sausos liekanos. Išskirsčius preparatinės HPLC metodu, gaunama 8,4 mg (34 %) (20Z)-jodvinilinio ir 2 mg (8 %) (20E)-jodvinilinio analogo.

E-izomeras:

^1H -BMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6,56 (s, 17-H), 7,07 (s, 19-H), 7,53 (d, 21-H), 7,39 (d, 1'-H);

Z-izomeras:

^1H -BMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,63 (pl.s, 17-H), 7,21 (s, 19-H), 7,82 (dd, 21-H), 7,03 (d, 1'-H₂); DSGMS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{SI}$: $[\text{M}+\text{H}^+]$ apskaičiuota 632,1543, rasta 632,1593.

31 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-Etinil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

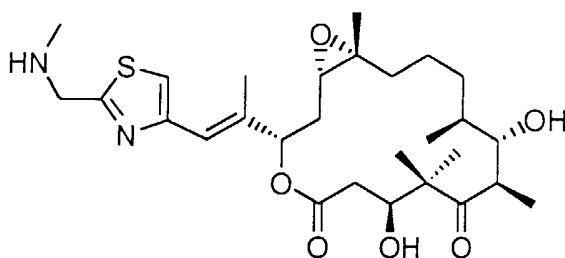
18,5 μ l (131 μ mol) diizopropilamino, ištirpinto 0,4 ml absoliutaus THF, -10°C temperatūroje veikiama 70 μ l (105 μ mol) n-butillio heksane. Po 1 val. 0°C temperatūroje į šį tirpalą pridedama 17 mg (27 μ mol) (20Z)-jodvinilinio darinio 0,5 ml absoliutaus THF. Pamaišius 1 val. 0°C temperatūroje, reakcijos mišinys skaldomas 2 ml sotaus amonio chlorido tirpalo. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinė fazė nugarinama iki sausos liekanos ir išskirstoma preparatinės HPLC metodu. Išėiga 2,4 mg (36 %).

$^1\text{H-BMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,60 (pl.s, 17-H), 7,15 (s, 19-H), 3,46 (s, 21-H); DSGMS (DCI): $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{S}$: $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ apskaičiuota 521,2685, rasta 521,2696.

21-Alkilamino-epotilonų 10 ir 11 sintezės pavyzdžiai yra duoti tolimesniuose 32-36 pavyzdžiuose.

32 pavyzdys

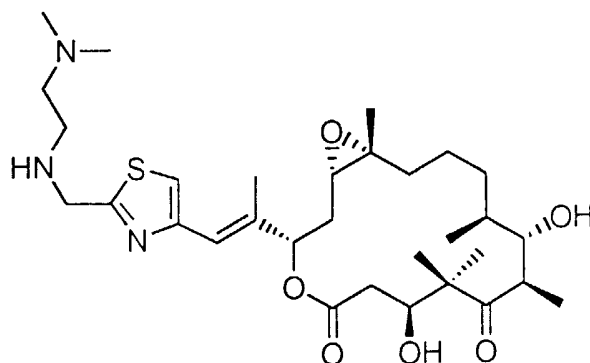
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(metilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Į maišomą epotilono B-21-aldehido (17 mg, 0,033 mmol) tirpalą 2,0 ml CH_3CN argono atmosferoje $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje pridedama 2,0 M metilamino tirpalo (0,16 ml, 0,326 mmol, 10 ekv.). Po 15 min. pridedama 6 mg NaBH_3CN (0,098 mmol, 3 ekv.), ir mišinys maišomas $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 30 min. Po to lašinama acto rūgštis tol, kol tirpalo pH pasidaro apie 7. Pamašius šį mišinį dar 2 val., pridedama 20 ml 28 % vandeninio NH_4OH . Mišinys maišomas 5 min., po to ekstrahuojamas 75 ml etilacetato. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas vakuume. Tada negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1 % Et_3N , 2 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 8 mg (47 %) 21-N-metilamino-epotilono B, kuris yra drumsta alyva. MS (ESI^+): 537,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

33 pavyzdys

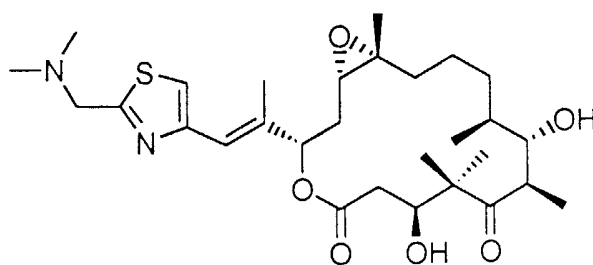
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]metil-4-tiazolil]-1-metiletienil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Į maišomą epotilono B-21-aldehido (15 mg, 0,029 mmol) tirpalą 2,0 ml CH_3CN argono atmosferoje 25 °C temperatūroje pridedama 2,0 M N,N-dimetiletilendiamino (31 μl , 0,288 mmol, 10 ekv.). Po 10 min., pridedama 5 mg NaBH_3CN (0,086 mmol, 3 ekv.), ir mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 30 min. Po to lašinama AcOH rūgštis tol, kol tirpalo pH pasidaro apie 7. Pamašius šį mišinį dar 2 val., pridedama 20 ml 28 % vandeninio NH_4OH . Mišinys maišomas 5 min., po to ekstrahuojamas 75 ml etilacetato. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas vakuume. Tada negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1 % Et_3N , 5 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 5,8 mg (34 %) 21-(2-N,N-dimetilaminoetil)amino-epotilono B, kuris yra skaidri alyva. MS (ESI⁺): 594,5 (M+H)⁺.

34 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]-3-[2-[2-[(Dimetilamino)metil]-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

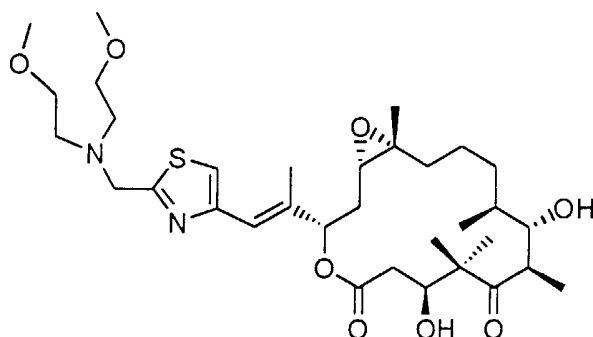


Į maišomą amino (19 mg, 0,0363 mmol) tirpalą 1,0 ml CH_3CN argono atmosferoje pridedama formaldehido (0,04 ml 37 % vandeninio tirpalo, 0,1817 mmol, 5 ekv.) ir 7 mg NaBH_3CN (0,1089 mmol, 3 ekv.). Mišinys maišomas 20

min. Pridedama acto rūgštis (1 lašas) ir mišinys maišomas dar 40 min. Negrynas reakcijos mišinys tiesiogiai supilamas į silikagelio kolonėlę ir eliuuojama 1 % Et₃N, 1 % MeOH CHCl₃; gaunama 2,5 mg (12 %) 21-N,N-dimetilamino-epotilono B. MS (ESI⁺): 551,4 (M+H)⁺.

35 pavyzdys

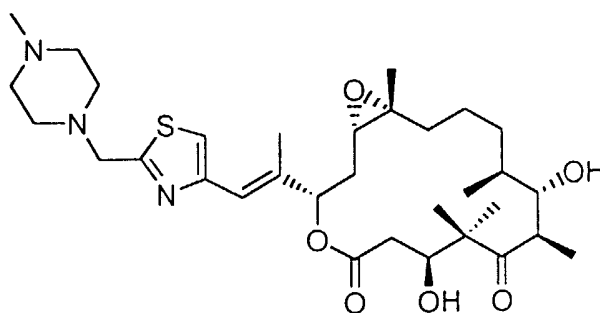
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]-3-[2-[2-[[Bis(2-metoksietil)amino]metil]-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



Į maišomą aldehydą (6,8 mg, 0,013 mmol) tirpalą 2,0 ml CH₃CN argono atmosferoje 0 °C temperatūroje pridedama bis-(2-metoksietil)amino (19 µl, 0,130 mmol, 10 ekv.). Po 15 min., pridedama 2,5 mg NaBH₃CN (0,039 mmol, 3 ekv.), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. Po to lašinama acto rūgštis tol, kol tirpalo pH pasidaro apie 7. Pamašius šį mišinį dar 2 val., pridedama 10 ml 28 % vandeninio NH₄OH. Mišinys maišomas 5 min., po to ekstrahuojamas 75 ml etilacetato. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir sukonzentruojamas vakuume. Tada negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuojant 1 % Et₃N, 1 % MeOH CHCl₃, ir gaunama 5,6 mg (67 %) 21-(bis-2-metoksietil)amino-epotilono B, kuris yra alyva. MS (ESI⁺): 639,5 (M+H)⁺.

36 pavyzdys

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



[maišomą aldehydo (11 mg, 0,0211 mmol) tirpalą 1,0 ml CH_3CN argono atmosferoje pridedama 1-metilpiperazino (21 mg, 0,2109 mmol, 10 ekv.) ir NaBH_3CN (4 mg, 0,0633 mmol, 3 ekv.). Mišinys maišomas 20 min. Po to lašinama acto rūgštis tol, kol tirpalo pH pasidaro apie 7. Pamašius šį mišinį dar 2 val., pridedama 10 ml 28 % vandeninio NH_4OH . Mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2x75 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas vakuume. Tada negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį, eliuuojant 1 % Et_3N , 5 % MeOH CHCl_3 , ir gaunama 10,7 mg (84 %) 21-(N-metilpiperazin)amino-epotilono B, kuris yra balta putota alyva. MS (ESI^+): 606,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

37 pavyzdys

Pavyzdys: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgštis

($G^6 = \text{OZ}^5$, $Z^5 = \text{H}$, $G^9 = \text{O}$ II b formulėje)

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgšties metilo esteris

($G^6 = \text{OZ}^5$, $Z^5 = \text{Me}$, $G^9 = \text{O}$ II b formulėje)

Epotilono A-21-aldehydas, 8,0 mg (16 μmol), ištirpinamas 300 μl THF/vandens mišinio (9:1) ir pridedama 24,0 mg (194 μmol) sidabro(I) oksido. Reakcijos mišinys maišomas 12 val. kambario temperatūroje. Tada nugarinamas tirpiklis ir liekana ištirpinama etilacetate. Nugarinus tirpiklį,

gaunama nestabili karboksirūgštis, kuri charakterizuojama HPLC/ESI-MS: t_r = 13,8 min; m/z = 522 ($M-H$)⁻ (RP-18 silikagelis, CH₃CN (10 mM NH₄OAc buferio gradientas nuo 10:90 iki 45:55). Geriau organinės fazės nenugarinti, bet perplauti du kartus 0,1 % hidrochlorido rūgštimi ir vieną kartą – vandeniu ir po to veikti diazometano pertekliumi. Mišinys maišomas 10 min. kambario temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, negrynas produktas gryninamas preparatinės HPLC metodu (Nucleosil 100, tirpiklis: t-butilmetilo eteris/heksanas 1:2 su 1 % metanolio), ir gaunama 2,5 mg (30 %) epotilono A-21-karboksirūgšties metilo esterio.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,73 (pl.s, 17-H), 7,42 (s, 19-H), 4,00 (s, 1'-H₃); DSGMS (DCI): C₂₇H₃₉NO₈S: [M+H⁺] apskaičiuota 537,2396, rasta 537,2408.

38 pavyzdys

Epotilono darinių biologinis charakterizavimas

Citostatinis aktyvumas

Epotilono dariniai inhibuoja žinduolių ląstelių kultūrų, o taip pat ir ląstelių linijų, kurios yra rezistentiškos kitiems ciklostatikams, augimą.

Pelės ir žmogaus karcinomos transformuotų ląstelių ir leukeminių ląstelių linijų augimo inhibavimas

Mikrotitro plokštelėse buvo matuota šių ląstelių linijų augimo inhibavimas: L929 (DSM ACC 2), pelės jungiamojo audinio fibroblastai; KB-3.1 (DSM ACC 158), žmogaus kaklo karcinoma; KB-V1 (DSM ACC 149), žmogaus kaklo karcinoma, rezistentiška daugeliui vaistų; PC-3 (ATCC CRL 1435), žmogaus prostatos adenokarcinoma; SK-OV-3 (ATCC HTB-77), žmogaus kiaušidžių adenokarcinoma; A-549 (DSM ACC 107), žmogaus plaučių karcinoma; K-562 (ATCC CCL-243), žmogaus chroniška mielogeninė leukemija; U-937 (DSM ACC 5), žmogaus histiocitinė limfoma. Šios ląstelių linijos buvo gautos iš DSM (Vokietijos mikroorganizmų ir ląstelių kultūrų kolekcija), Braunschweig, Vokietija, arba ATCC (Amerikos tipinių kultūrų kolekcija), Rockville, MD, JAV.

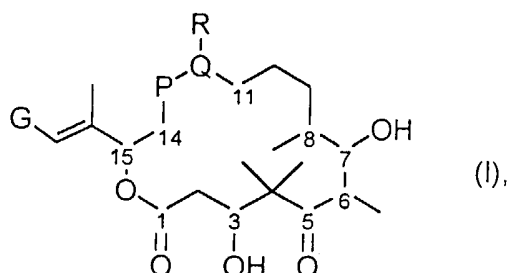
[inhibitoriaus serijinių praskiedimų tirpalus pridedamos suspenduotų ląstelių alikvotos (50000/ml). Kaip augimo parametą, mes matavome MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio bromido) arba – leukeminių ląstelių atveju – WST-1 (Boeringer Mannheim, Vokietija) redukciją po 5 dienų inkubavimo laiko. Gautos reikšmės buvo susietos su kontrolinėmis ląstelėmis, į kurias buvo pridėta tik tirpiklio (metanolio). Šios reikšmės buvo priimtos kaip 100 %. IC_{50} (koncentracija, kuri sukelia 50 % augimo sumažėjimą) buvo išvesta iš inhibavimo kreivių (MTT redukcijos priklausomybė nuo inhibitoriaus koncentracijos).

Junginys	L929 pelės	KB-3.1 kaklo	KB-VI* kaklo	PC-3 prostos	SK- OV-3 kiaušidžių	A-549 plaučių	K-562/ U-937 leukemija
IC_{50} (ng/ml)							
21-chlor- epo A [3]	170	60	8			10	12 (K-562)
epo-A-20- karb- aldoksi- mas [22a]	7						
epo-A-20- karbal- dehido hidrazo- nas	12						
21-azido- epo A [22b]	6						
21-amino- epo A [9]	8	4	30	3	4		3 (U-937)
20-vinil- epo A [15]	3	3	3	0,4	1		1,5 (U-937)
21-azido- epo B [7]	0,6	0,5	0,5	0,4			
21-amino- epo B [9]	0,5	0,4	1,5	1,5			

*Multirezistentiška ląstelių linija

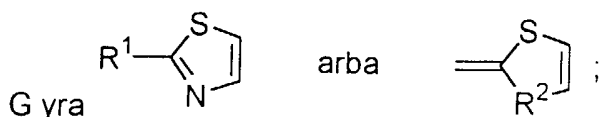
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis bendrąją formulę I:



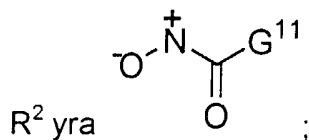
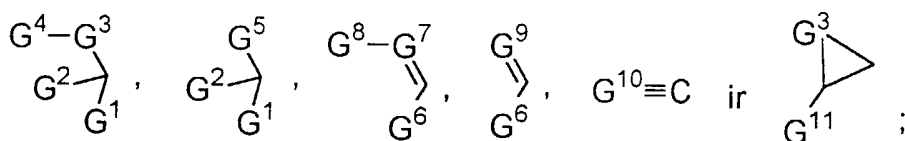
kurioje:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai;



R yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

R¹ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



G¹ yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, CN, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

G² yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas ir pakaitų turintis alkilas;

G³ yra pasirinktas iš grupės: O, S ir NZ¹;

G⁴ yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ², NZ²Z³, Z²C=O, Z⁴SO₂ ir glikozilas, kuriame gali būti pakaitų;

G⁵ yra pasirinktas iš grupės: halogenas, N₃, NCS, SH, CN, NC, N(Z¹)₃⁺ ir heteroarilas;

G⁶ yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, CF₃, OZ⁵, SZ⁵ ir NZ⁵Z⁶;

G⁷ yra CZ⁷ arba N;

G^8 yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, OZ^{10} , SZ^{10} , $NZ^{10}Z^{11}$;

G^9 yra pasirinktas iš grupės: O, S, -NH-NH- ir -N=N-;

G^{10} yra N arba CZ^{12} ;

G^{11} yra pasirinktas iš grupės: H_2N , pakaitų turinti H_2N , alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

Z^1 , Z^6 , Z^9 ir Z^{11} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas ir pakaitų turintis acilas;

Z^2 yra pasirinktas iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas ir heterociklas;

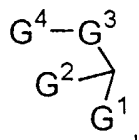
Z^3 , Z^5 , Z^8 ir Z^{10} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės: H, alkilas, pakaitų turintis alkilas, acilas, pakaitų turintis acilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

Z^4 yra pasirinktas iš grupės: alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas ir heterociklas;

Z^7 yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas, pakaitų turintis arilas, OZ^8 , SZ^8 ir NZ^8Z^9 ; ir

Z^{12} yra pasirinktas iš grupės: H, halogenas, alkilas, pakaitų turintis alkilas, arilas ir pakaitų turintis arilas;

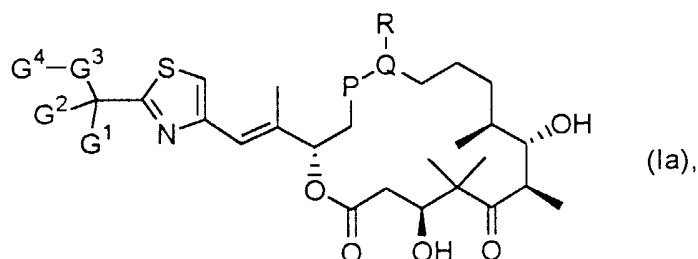
su išlyga, kad kai R^1 yra



G^1 , G^2 , G^3 ir G^4 negali tuo pačiu metu turėti tokias reikšmes:

G^1 ir $G^2 = H$, $G^3 = O$ ir $G^4 = H$ arba $Z^2C=O$, kur $Z^2 =$ alkilo grupė.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę Ia:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

R yra H atomas arba metilo grupė,

G^1 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba halogeno atomas,

G^2 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė,

G^3 yra O atomas, S atomas arba NZ^1 grupė, kurioje Z^1 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, ir

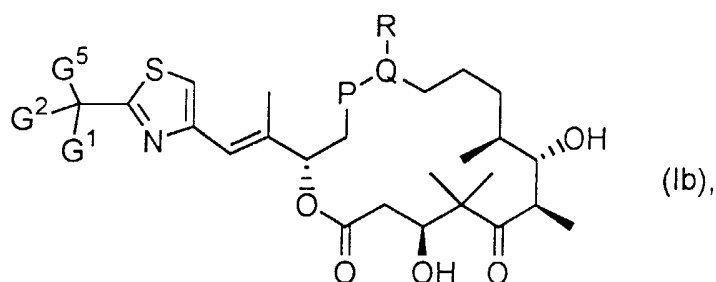
G^4 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė, OZ^2 grupė, NZ^2Z^3 grupė, $Z^2C=O$ grupė, Z^4SO_2 grupė arba galinti turėti pakaitų glikozilo grupė, kur Z^2 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė, pakaitų turinti arilo grupė arba heterociklinė grupė, Z^3 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė ir Z^4 yra alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė, pakaitų turinti arilo grupė arba heterociklinė grupė, su išlyga, kad G^1 , G^2 , G^3 ir G^4 negali vienu metu turėti tokias reikšmes: G^1 ir $G^2 = H$ atomas, $G^3 = O$ atomas ir $G^4 = H$ atomas arba $Z^2C=O$, kur $Z^2 =$ alkilo grupė.

3. Junginys pagal 2 punktą, kuriame G^3 yra O atomas.

4. Junginys pagal 2 punktą, kuriame G^3 yra S atomas.

5. Junginys pagal 2 punktą, kuriame G^3 yra NZ^1 .

6. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę Ib:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidas,

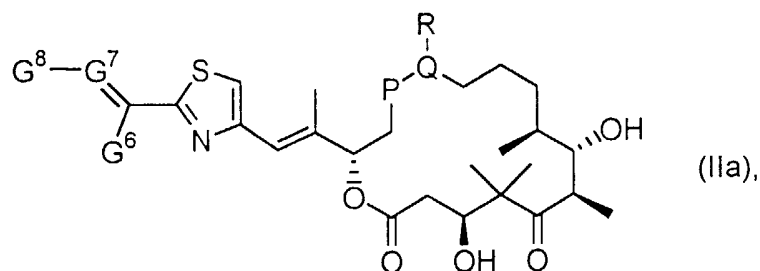
R yra H atomas arba metilo grupė,

G^1 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba halogeno atomas,

G^2 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė ir

G^5 yra halogeno atomas, N_3 grupė, NCS grupė, SH grupė, CN grupė, NC grupė arba heterociklinė grupė.

7. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra N_3 grupė.
8. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra NCS grupė.
9. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra SH grupė.
10. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra CN grupė.
11. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra NC grupė.
12. Junginys pagal 6 punktą, kuriame G^5 yra heterociklinė grupė.
13. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę IIa:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

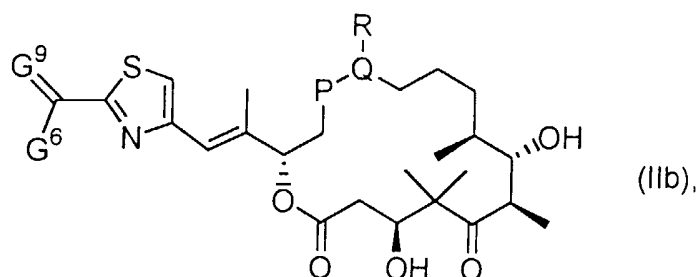
R yra H atomas arba metilo grupė,

G^6 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba CF_3 , OZ^5 , SZ^5 arba NZ^5Z^6 grupė, kur Z^5 yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z^6 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė,

G^7 yra CZ^7 grupė arba N atomas, kur Z^7 yra H arba halogeno atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė, arba OZ^8 , SZ^8 arba NZ^8Z^9 grupė, kur Z^8 yra H atomas arba alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z^9 yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė, ir

G^8 yra H arba halogeno atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba OZ^{10} , SZ^{10} arba $NZ^{10}Z^{11}$ grupė, kur Z^{10} yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė, pakaitų turinti acilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė, o Z^{11} yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė.

14. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę IIb:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

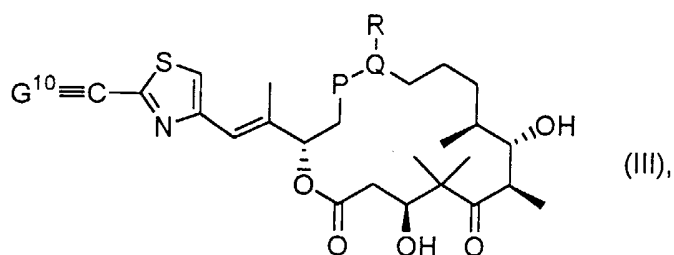
R yra H atomas arba metilo grupė,

G⁶ yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė arba CF₃, OZ⁵, SZ⁵ arba NZ⁵Z⁶ grupė, kur Z⁵ yra H atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, acilo grupė arba pakaitų turinti acilo grupė, o Z⁶ yra H atomas, alkilo grupė arba pakaitų turinti alkilo grupė, ir

G⁹ yra O arba S atomas arba –N=N– grupė.

15. Junginys pagal 14 punktą, kuriame G⁹ yra O atomas.

16. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę III:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

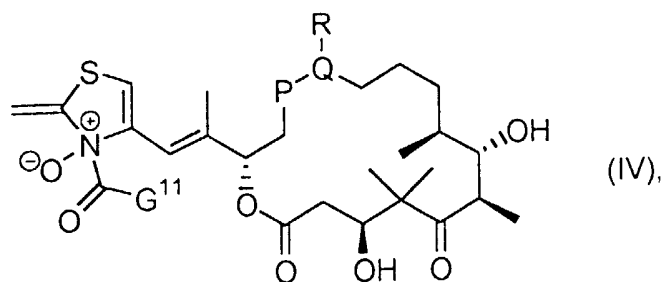
R yra H atomas arba metilo grupė,

G¹⁰ yra N atomas arba CZ¹² grupė, kur Z¹² yra H arba halogeno atomas, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė.

17. Junginys pagal 16 punktą, kuriame G¹⁰ yra N atomas.

18. Junginys pagal 16 punktą, kuriame G¹⁰ yra CZ¹² grupė.

19. Junginys pagal 1 punktą, turintis bendrąją formulę IV:



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

P-Q yra C C dvigubasis ryšys arba epoksidai,

R yra H atomas arba metilo grupė,

G¹¹ yra H₂N grupė, pakaitų turinti H₂N grupė, alkilo grupė, pakaitų turinti alkilo grupė, arilo grupė arba pakaitų turinti arilo grupė.

20. Junginys pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(azidometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metil-etenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metil-etenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(pentanoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(naftoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-
[[[(2-metoksietoksi)asetiloksi]metil]-1-metil-4-tiazolil]etenil]-8,8,10,12-tetrametil-
4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-
tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(N-propionilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetil-2,3-dihidro-
2-metilen-4-tiazolil)-1-metiletetenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono N-oksido;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-(2-
(metoksimetil)-4-tiazolil)-1-metiletetenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-
8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-(fenoksimetil)-4-tiazolil]etenil]-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etiltio)metil]-4-
tiazolil)-1-metiletetenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etoksimetil)-4-
tiazolil]-1-metiletetenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-
dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-
tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2,3,4,6-tetraacetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-
tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-
tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraacetil-beta-gliukoziloksi)metil]-4-
tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-
tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(6'-acetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-
4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-
8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(p-toluensulfoniloksi)metil]-4-
tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-brommetil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(5-brom-2-metil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-sikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(metoksiimino)-4-tiazolil]-1-metiletenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[[[fenilmetil]imino]metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-acetil-4-tiazolil)-1-metiletenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oksiranil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(2-jodetenil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(metilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[dimetilamino)metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[bis(2-metoksietil)amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

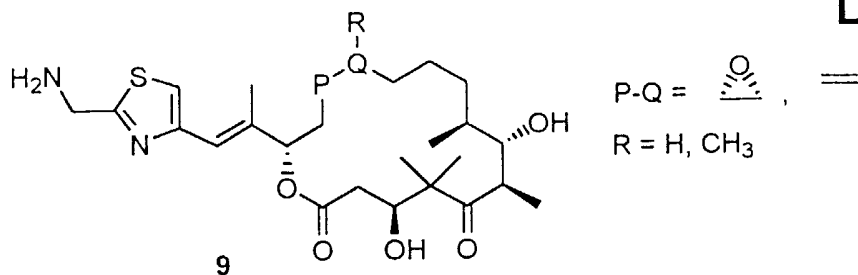
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgštis;

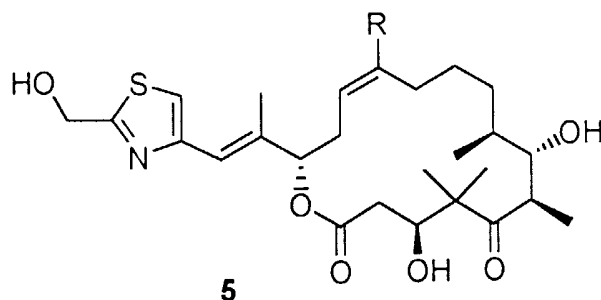
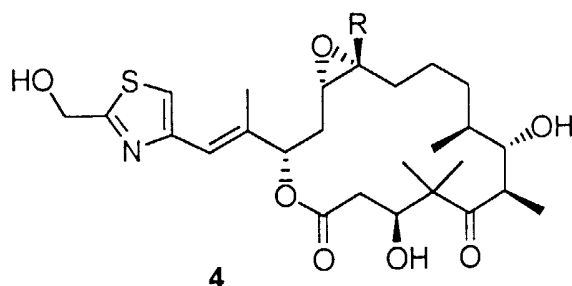
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgštis metilo esterio

ir jo farmaciškai priimtinių druskų, solvatų ir hidratų.

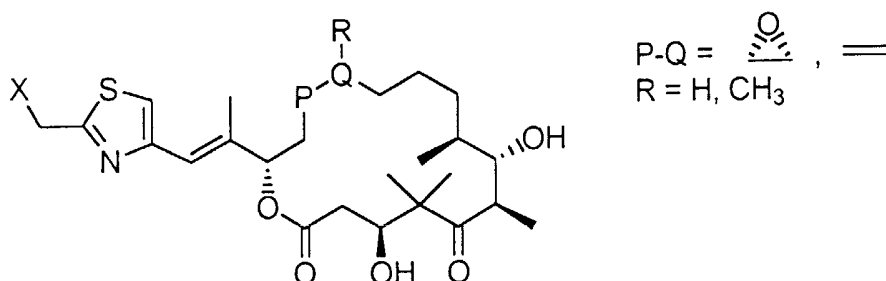
21. Junginio, turinčio 9 formulę, atitinkančią la bendrąją formulę, kurioje G^1 ir G^2 yra H atomai, G^3 yra NZ^1 , o Z^1 ir G^4 yra H atomai,



- gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmiausia aktyvuoja junginį, kurio formulė 4 arba 5:



o po to vykdo nukleofilinį pakeitimą ir gauna junginį, kurio formulė 7:



7 $X = N_3, N=C=S, SH, CN, NC$

- gautą 7 formulę turintį junginį redukuoja ir gauna junginį, turintį 9 formulę, kurioje $P-Q = CH=C$ arba $CH...C$, kur ... yra C-C viengubasis ryšys su epoksidiniu O tilteliu,
 $R =$ vandenilio atomas arba metilo grupė, o
 $X = N_3$.

22. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (i) aktyvaciją vykdo TosHal (Hal = Cl, Br arba I) ir piridinu, o nukleofilinį pakeitimą

vykdo NaN_3 arba (ii) aktyvaciją ir nukleofilinį pakeitimą vykdo diazabicikloundecenu (DBU) ir difenilfosforilazidu (DPPA).

23. Būdas pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame redukciją vykdo (i) kaip hidrinimą su Lindlaro katalizatoriumi arba (ii) fosfinu.

24. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją, kaip veiklusis ingredientas, įeina bent vieno junginio, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą, Ia formulės junginio pagal 2 punktą, Ib formulės junginio pagal 6 punktą, IIa formulės junginio pagal 13 punktą, IIb formulės junginio pagal 14 punktą, III formulės junginio pagal 16 punktą, IV formulės junginio pagal 19 punktą, ir jo farmaciškai priimtinos druskos tam tikras kiekis ir vienas arba daugiau farmacinių nešiklių, pagalbinių medžiagų arba skiediklių.

25. Farmacinė kompozicija pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją, kaip veiklusis ingredientas, įeina bent vieno junginio, kuris yra priešvėžinis arba citotoksinis agentas, tam tikras kiekis.

26. Farmacinė kompozicija pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šį priešvėžinį arba citotoksinį agentą pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(azidometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metilenil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metil-etenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metil-etenil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(pentanoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(naftoiloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-[[2-metoksietoksi]asetiloksi]metil]-1-metil-4-tiazolil]etenil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(N-propionilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(3-acetil-2,3-dihidro-2-metilen-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono N-oksido;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-(2-(metoksimetil)-4-tiazolil)-1-metiletetil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-(fenoksimetil)-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[(etiltio)metil]-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(etoksimetil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2,3,4,6-tetraasetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(2',3',4',6'-tetraasetil-beta-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[(6'-asetil-alfa-gliukoziloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(p-toluensulfoniloksi)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-brommetil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(5-brom-2-metil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-16-[2-[2-(cianometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-1-oksa-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-formil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etenil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(metoksiimino)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-[2-[[[fenilmetil]imino]metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-acetil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-oksiranil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3-[2-[2-(2-jodetenil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-(2-etinil-4-tiazolil)-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(metilamino)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[2-(dimetilamino)metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-[[[bis(2-metoksietil)amino]metil]-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-[2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-tiazolil]etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diookso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgšties;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-4-[2-(7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-il)-1-propenil]-2-tiazolkarboksirūgšties metilo esterio
ir jų farmaciškai priimtinių druskų, solvatų ir hidratų.

27. Farmacinė kompozicija pagal 24 punktą, skirta panaudoti vėžio arba kitų proliferacinių ligų gydymui.

28. Farmacinė kompozicija pagal 24 punktą, skirta panaudoti angiogenezės inhibavimui.

29. Farmacinė kompozicija pagal 24 punktą, skirta panaudoti apoptozės indukavimui.

30. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti vėžio arba kitų proliferacinių ligų gydymui pagal 27 punktą kartu arba pakaitomis su kitu terapiniu agentu, tinkančiu vėžiui arba kitoms proliferacinėms ligoms gydyti.