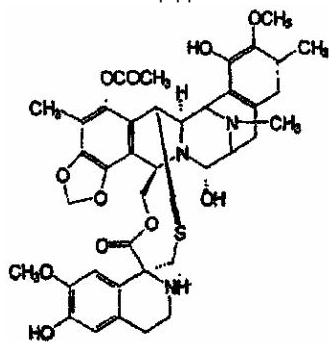


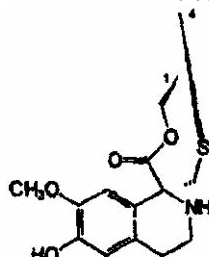
Даний винахід відноситься до протипухлинних сполук, а зокрема, до протипухлинних аналогів ектейнасцидину 743, ET-743.

[Європейський патент 309477] відноситься до ектейнасцидинів 729, 743, 745, 759A, 759B і 770. Описані сполуки ектейнасцидину, які володіють антибактеріальними та іншими корисними властивостями. У даний час проводяться клінічні випробування ектейнасцидину 743 як протипухлинного агента.

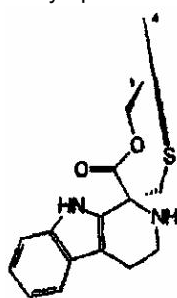
Ектейнасцидин 743 має складну трис(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру формули (I):



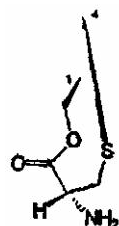
В ектейнасцидині 743 1,4-місток має структуру формули (IV):



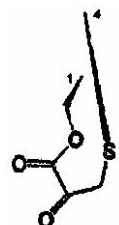
Іншими відомими ектейнасцидинами є сполуки з іншою містчковою циклічною кільцевою системою, такою як зустрічається в ектейнасцидинах 722 і 736, де вказаний місток має структуру формули (V):



в ектейнасцидинах 583 і 597, де вказаний місток має структуру формули (VI):



і в ектейнасцидинах 594 і 596, де вказаний місток має структуру формули (VII):



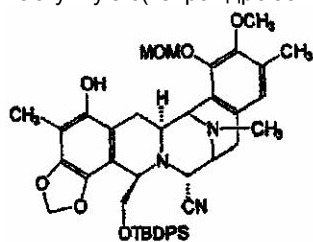
Повна структура цих і споріднених сполук приводиться в [J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023]. Ця стаття вводиться в даний опис за допомогою посилання.

У даний час, ектейнасцидини одержують шляхом їх виділення з екстрактів морських оболонників (тунікатів) *Ecteinascidin turbinata*. Цей спосіб дає низький вихід, і були здійснені пошуки альтернативних способів їх одержання.

Синтетичний спосіб одержання сполук ектейнасцидину [описаний у патенті США 5721362, див. також WO 9812196]. Заявлений спосіб є трудомістким і складним. Як ілюстрація приводяться 38 прикладів, у кожному з яких описана одна або декілька послідовних стадій синтезу з одержанням ектейнасцидину 743.

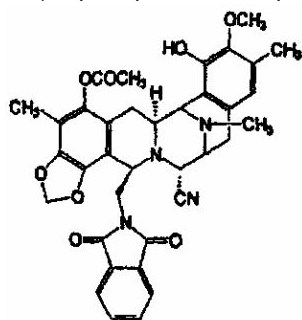
Пункт 25 формули винаходу [патенту США 5721162] відноситься до проміжної фенольної сполуки вказаної формули (11), яку автори даної заявки також називають проміжною сполукою 11 або Int-11. Дана сполука має

наступну біс(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру (II):

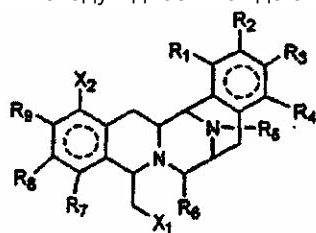


де MOM представляє метоксиметильний замісник, а TBDPS представляє трет-бутилдіфенілсилільний замісник.

З проміжної сполуки 11 можна синтезувати інший протинухлінний агент, що представляє інтерес, фталасцидин, [див. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 96, 3496-3501, 1999]. Фталасцидин являє собою похідне біс(тетрагідроізохінолінфенолу) формули (III):



У більш загальних рисах, фталасцидин і споріднені сполуки [описані в WO 0018233]. Пункт 1 формули винаходу відноситься до сполук формули:



де кожна з замісних груп, визначених R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> і R<sub>9</sub>, незалежно вибрана з групи, яка складається з H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, NHC(O)R', CN, галогену, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R'', C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного аралкілу та заміщеної або незаміщеної гетероароматичної групи;

кожна з груп R' незалежно вибрана з групи, що складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, галогену, =O, C(=O)H, C(=O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкінілу, арилу, аралкілу та гетероароматичної групи;

кожне пунктирне кільце представляє один, два або три необов'язкових подвійних зв'язки;

R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, взяті разом, можуть утворювати карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему;

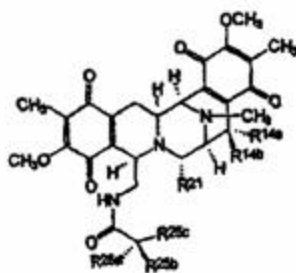
і кожний з X<sub>1</sub> та X<sub>2</sub> незалежно визначений як описано вище для R<sub>1</sub>-R<sub>8</sub> і, крім того, включає різні допустимі визначення.

Відомі й інші природні сполуки, в яких відсутня циклічна кільцева система з містками. Такими сполуками є протипухлинні-протимікробні антибіотики сафразицини і сафрамицини, які містять біс(тетрагідроізохінолінхінон), та природні морські продукти ренієрамицини і ксестоміцини, виділені з культивованих мікробів або губок. Всі вони мають загальний димерний тетрагідроізохіноліновий вуглецевий каркас. Дані сполуки можуть бути розділені на чотири типи, типи I-IV, відповідно до характеру окиснення ароматичних кілець.

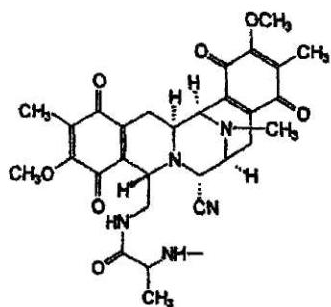
Димерні ізохінолінхінони тину I являють собою систему формули (VIII), яка найчастіше зустрічається у сполуках цього класу, див. наведену нижче таблицю I.

Таблиця I

Структура сафрамідінових антибіотиків типу I



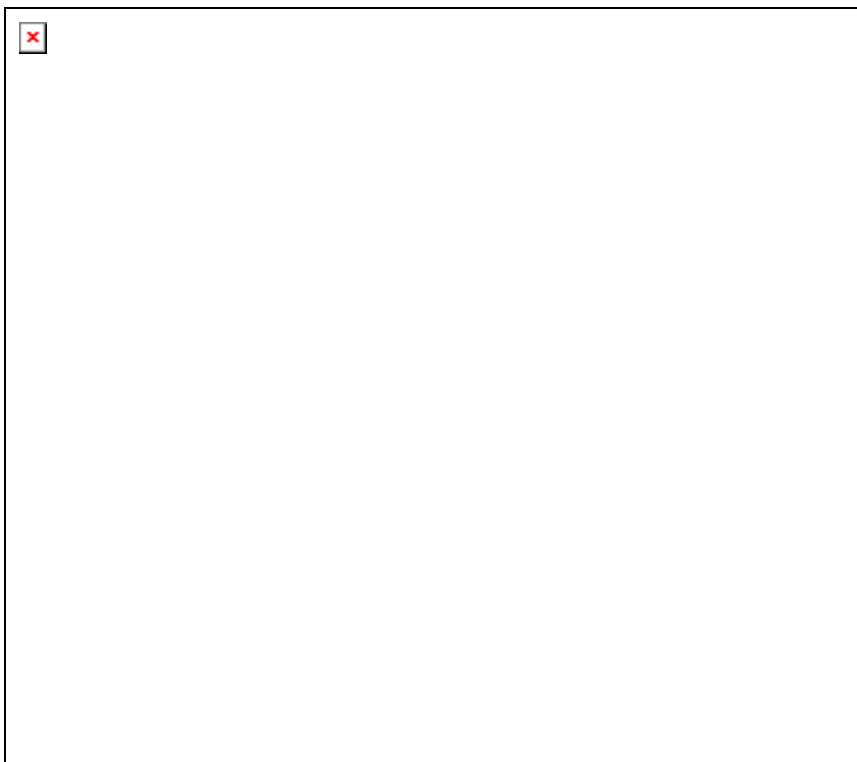
| Сполука                       | Замісники        |                  |                 |                  |                                   |                               |
|-------------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                               | R <sup>14a</sup> | R <sup>14b</sup> | R <sup>21</sup> | R <sup>25a</sup> | R <sup>25b</sup>                  | R <sup>25c</sup>              |
| сафрамідин А                  | H                | H                | CN              | O                | O                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин В                  | H                | H                | H               | O                | O                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин С                  | H                | OCH <sub>3</sub> | H               | O                | O                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин G                  | H                | OH               | CN              | O                | O                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин Н                  | H                | H                | CN              | OH               | CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин S                  | H                | H                | OH              | O                | O                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин Y <sub>3</sub>     | H                | H                | CN              | NH <sub>2</sub>  | H                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин Yd <sub>1</sub>    | H                | H                | CN              | NH <sub>2</sub>  | H                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| сафрамідин Ad <sub>1</sub>    | H                | H                | CN              | O                | O                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| сафрамідин Yd <sub>2</sub>    | H                | H                | CN              | NH <sub>2</sub>  | H                                 | H                             |
| сафрамідин Y <sub>2b</sub>    | H                | Q <sup>b</sup>   | CN              | NH <sub>2</sub>  | H                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин Y <sub>2b-d</sub>  | H                | Q <sup>b</sup>   | CN              | NH <sub>2</sub>  | H                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| сафрамідин AH <sub>2</sub>    | H                | H                | CN              | H <sup>a</sup>   | OH <sup>a</sup>                   | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин AH <sub>2</sub> Ac | H                | H                | CN              | H                | OAc                               | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин AH <sub>1</sub>    | H                | H                | CN              | OH <sup>a</sup>  | H <sup>a</sup>                    | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин AH <sub>1</sub> Ac | H                | H                | CN              | OAc              | H                                 | CH <sub>3</sub>               |
| сафрамідин AR <sub>3</sub>    | H                | H                | H               | H                | OH                                | CH <sub>3</sub>               |

<sup>a</sup> вказані значення є взаємозамінними<sup>b</sup> де група Q представляє групу формули (IX):

Ароматичні кільця типу I спостерігаються у сафрамідинах А, В і С; G і Н; і S, виділених з *Streptomyces lavendulae*, у вигляді міnorних (другорядних) компонентів. Ціано-похідне сафрамідину А, що називається ціанохінонаміном, [описано у Japanese Kokai JP-A2 59/225189 і 60/084288]. Сафрамідини Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> та Yd<sub>2</sub> були продуковані *S.lavendulae* шляхом прямого біосинтезу привнесенні у культуральні середовища відповідних добавок. Димери сафрамідину Y<sub>2b</sub> і Y<sub>2b-d</sub>, утворені шляхом зв'язування азоту в С-25 однієї ланки з С-14 іншої ланки, також були продуковані у культуральному середовищі *S.lavendulae*, в яке були введені добавки. Сафрамідин AR<sub>1</sub>(=AH<sub>2</sub>), продукт мікробного відновлення сафрамідину А в С-25, що продукується *Rhodococcus amidophilus*, був також одержаний шляхом нестереоселективного хімічного відновлення сафрамідину А боргідридом натрію у вигляді суміші (1:1) епімерів, з подальшим хроматографічним поділом [другий ізомер AH<sub>1</sub> є менш полярним]. Інший продукт відновлення сафрамідин AR<sub>3</sub>, 21-деціано-25-

дигідросафрамівину А (=25-дигідросафрамівин В) був одержаний за допомогою того ж самого мікробного перетворення. У результаті мікробного перетворення сафрамівину А іншого типу з використанням *Nocardia* продукувався сафрамівин В, а у результаті подальшого *Mycobacterium*-відновлення продукувався сафрамівин АН<sup>1</sup>Ас. 25-О-ацетати сафрамівину АН<sub>2</sub> і АН<sub>1</sub> були одержані також хімічним способом для біологічних досліджень.

Сполуки типу I формули (X) були також виділені з морських губок, див. таблицю II.



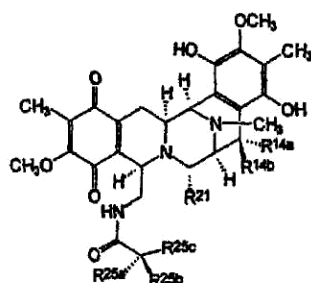
Ренієраміцини А-Д, поряд з біогенетично спорідненими мономерними ізохінолінами, ренієроном та спорідненими сполуками, були виділені з антимікробного екстракту губок виду *Reniera*, зібраних у Мексиці. Структура ренієраміцину А була спочатку віднесена до оберненої стереохімії при С-3, С-11 і С-13. Однак, ретельна оцінка даних ЯМР для нових споріднених сполук ренієраміцинів Е та F, виділених з тих же самих губок, зібраних у Палау, виявила, що місце конденсації кілець ренієраміцинів ідентичне місцю конденсації кілець сафрамівинів. Цей результат дозволив зробити висновок, що спочатку певна стереохімія ренієраміцинів А-Д повинна бути такою ж, як і у сафрамівинів.

Ксестоміцин був виявлений у губках виду *Xestospongia*, зібраних у водах, які омивають Шрі-Ланка.

Сполуки типу II формули (XI) з відновленим гідрохіноновим кільцем являють собою сафрамівини D та F, виділені з *S.lavendulae*, і сафрамівини Mx-1 та Mx-2, виділені з *Mucococcus xanthus*. Див. таблицю III.

Таблиця III

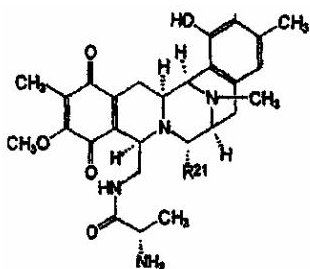
Сполуки типу II



| Замісники       |                  |                  |                 |                  |                  |                  |
|-----------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Сполуки         | R <sup>14a</sup> | R <sup>14b</sup> | R <sup>21</sup> | R <sup>25a</sup> | R <sup>25b</sup> | R <sup>25c</sup> |
| сафрамівин D    | O                | O                | H               | O                | O                | CH <sub>3</sub>  |
| сафрамівин F    | O                | O                | CN              | O                | O                | CH <sub>3</sub>  |
| сафрамівин Mx-1 | H                | OCH <sub>3</sub> | OH              | H                | CH <sub>3</sub>  | NH <sub>2</sub>  |
| сафрамівин Mx-2 | H                | OCH <sub>3</sub> | H               | H                | CH <sub>3</sub>  | NH <sub>2</sub>  |

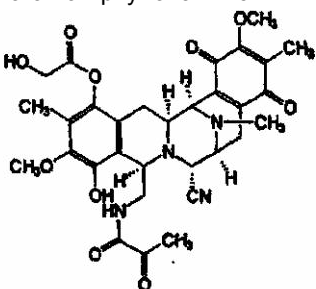


Структура типу III була виявлена в антибіотиках сафразицинів A і B, виділених з *Pseudomonas fluorescens*. Дані антибіотики формули (XII) складаються з тетрагідроізохінолінхінонової субодиниці і тетрагідроізохінолінфенольної субодиниці.

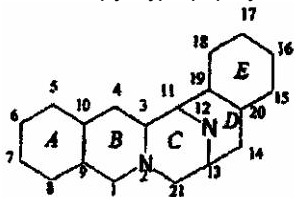


де R<sup>21</sup> представляє -H у сафразиціні A і -OH у сафразиціні B.

Сафраміцин R, єдина сполука, класифікована як сполука структури тину IV, була також виділена з *S.lavendulae*. Дана сполука формули (XIII), яка складається з гідрохінонового кільця з боковим гліколевим складноєфірним ланцюгом в одного з атомів кисню фенолу, може служити проліками сафраміцину A через його помірну токсичність.



Всі ці відомі сполуки мають конденсовану систему з п'яти кілець (A)-(E), як показано на представлений нижче структурі формули (XIV):



В ектейнасцидинах та у деяких інших сполуках кільця A і E є фенольними, тоді як в інших сполуках, а зокрема, у сафраміцинах, вказані кільця A і E є хінольними. У відомих сполуках кільця B і D являють собою тетрагідро, а кільце C являє собою пергідро.

Даний винахід відноситься до нових сполук з конденсованою системою з п'яти кілець (A)-(E). Зокрема, даний винахід відноситься до нових сполук, які можуть бути одержані з проміжних сполук, [описаних в WO 9812198], або новим способом, який є частиною даного винаходу. У цьому останньому відношенні, автори посилаються на свою роботу [WO 0069862, опубліковану 23 листопада 2000р.], яка відноситься до напівсинтетичних способів і до нових сполук. У даній заявці заявляється пріоритет з дати подачі заявки РСТ, і автори даної заявки включають даний текст за допомогою посилання на ту частину опису винаходу, яка відсутня в описі даної заявки.

[У WO 0069862] описані різні способи одержання сполук ектейнасцидину, включаючи ектейнасцидин 743, а також аналогів ектейнасцидину, включаючи фталісцидин. Даний винахід частково базується на використанні проміжних сполук [WO 0069862] для одержання інших аналогів ектейнасцидинів.

Було виявлено, що сполуки даного винаходу володіють винятковою активністю при лікуванні ракових захворювань, таких як лейкози, рак легень, рак товстої кишки, рак нирок і меланома.

Таким чином, даний винахід відноситься до способу лікування будь-яких ссавців, а зокрема, людини, з раковим захворюванням, де вказаний спосіб включає введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних препаратів, які містять як активний інгредієнт сполуку або сполуки даного винаходу, а також до способів їх одержання.

Прикладами фармацевтичних композицій є будь-які тверді (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і т.п.) або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) композиції, що мають відповідний склад, або призначені для перорального, місцевого або парентерального введення, і ці композиції можуть містити чисту сполуку або сполуку у комбінації з будь-яким носієм або з іншими фармакологічно активними сполуками. При парентеральному введенні, дані композиції потрібно стерилізувати.

Введення сполук або композицій даного винаходу може бути здійснене будь-яким відповідним способом, таким як внутрішньовенне вливання, пероральне, внутрішньочеревне та внутрішньовенне введення. При цьому, переважно, щоб тривалість вливання складала аж до 24 годин, більш переважно, 2-12 годин, а найбільш переважно, 2-6 годин. Нетривалий час вливання, який дозволяє проводити лікування, не залишаючи пацієнта у лікарні на ніч, є особливо переважним. Однак, вливання може проводитися протягом 12-24 годин або навіть більше, якщо це необхідно. Вливання можна проводити з інтервалами приблизно в 2-4 тижні.

Фармацевтичні композиції, які містять сполуку даного винаходу, можуть бути доставлені шляхом їх інкапсулювання у ліпосомах або у наносферах, у вигляді препаратів уповільненого вивільнення або за допомогою інших стандартних засобів доставки.

Точна доза вказаних сполук може варіюватися в залежності від конкретної композиції, способу введення та від ділянки, що конкретно обробляється, пацієнта і нухлини. Повинні також враховуватися й інші фактори, такі як вік, маса тіла, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, стан пацієнта, комбінація лікарських засобів, реакційна сприйнятливість і тяжкість захворювання. Введення може бути здійснене безперервно або періодично у межах максимально допустимої дози.

Сполуки і композиції даного винаходу можуть бути використані разом з іншими лікарськими засобами для проведення комбінованої терапії. Такі інші лікарські засоби можуть становити частину тієї ж самої композиції, або вони можуть бути використані у вигляді окремої композиції для одночасного введення або для введення у різний час. Тип вказаного іншого лікарського засобу не має конкретних обмежень, і відповідними кандидатами є:

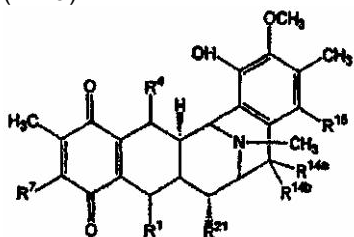
- a) лікарські засоби з антимітотичною дією, а особливо лікарські засоби, які націлені на елементи цитоскелету, включаючи модулятори мікротрубочок, такі як таксанові лікарські засоби (такі як таксол, паклітаксел, таксотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин);
- b) антиметаболічні лікарські засоби, такі як 5-фторурацил, цитарабін, гемцитабін, аналоги пурину (такі як пентостатин, метотрексат);
- c) алкілюючі агенти, такі як азотні аналоги гірчичного газу (такі як циклофосфамід або іфосфамід);
- d) лікарські засоби, ціллю яких є ДНК, такі як антрациклінові лікарські засоби, адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;
- e) лікарські засоби, ціллю яких є топоізомерази, такі як етопозид;
- f) гормони і агоністи або антагоністи гормонів, такі як естрогени, антиестрогени (тамоксифен і споріднені сполуки) та андрогени, флутамід, лейпрорелін, гозерелін, ципротрон або октреотид;
- g) лікарські засоби, ціллю яких є передача сигналу у пухлинних клітинах, включаючи похідні антитіл, такі як герцептин;
- h) алкілюючі лікарські засоби, такі як платинові лікарські засоби (цис-платин, карбоплатин, оксалиплатин, пароплатин) або нітрозосечовини;
- i) лікарські засоби, які потенційно впливають на метастази пухлин, такі як інгібітори металопротеїнази матриксу;
- j) агенти для генної терапії і антисмислові агенти;
- k) терапевтичні антитіла;
- l) інші біологічно активні сполуки морського походження, а особливо, дидемніни, такі як аплідін;
- m) аналоги стероїдів, а зокрема, дексаметазон;
- n) протизапальні лікарські засоби, а зокрема, дексаметазон;
- o) протиплиовотні лікарські засоби, а зокрема, дексаметазон;
- p) агенти для захисту скелетних м'язів, такі як L-карнітин або амінокислоти-попередники.

Даний винахід також відноситься до сполук даного винаходу, які призначені для застосування у способі лікування, та до застосування цих сполук при одержанні композиції для лікування раку.

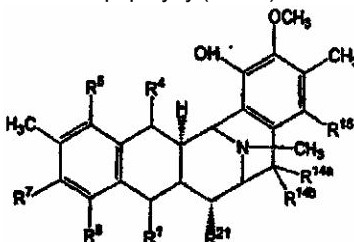
В одному з аспектів даного винаходу вимоги заявників не відносяться до сполук 2,3, 5, 8-ОН-2 і 14-21, описаних в одній або декількох патентних заявках Великобританії з пріоритетом по відношенню до авторської заявки РСТ, опублікованої під номером 0069862. У відповідному аспекті даний винахід відноситься до сполук, які відрізняються одним або декількома замісниками, які присутні на С-1, С-5, С-7, С-8 або С-18 у сполуках вказаних пріоритетних патентних заявках Великобританії.

Сполуками даного винаходу є сполуки, які не мають гідроксигрупи у положенні С-18. Крім того, сполуками даного винаходу є сполуки, які не мають дикарбоксимідометильного замісника, такого як фталімідометил, у положенні С-1. Зокрема, авторами даного винаходу були одержані активні сполуки, в яких замісник  $X_1$  не є таким, як він був описаний у передостанньому рядку на сторінці 19 заявки [WO 0018233].

В одному зі своїх аспектів аналоги даного винаходу являють собою сполуки, що звичайно мають формулу (XVIIa):



або формулу (XVIIb):



де:

$R^1$  представляє необов'язково захищену або дериватизовану (переведену у своє похідне) амінометиленову групу, необов'язково захищену або дериватизовану гідроксиметиленову групу;

$R^4$  представляє -H;

$R^5$  представляє -H або -OH;

$R^7$  представляє -OCH<sub>3</sub>, а  $R^8$  представляє -OH, або  $R^7$  та  $R^8$ , взяті разом, утворюють групу -O-CH<sub>2</sub>-O-;

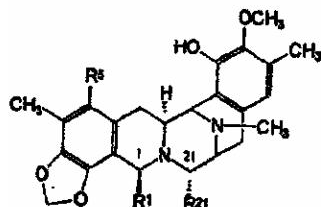
$R^{14a}$  і  $R^{14b}$ , обидва представляють -H, або один з них представляє -H, а інший представляє -OH, -OCH<sub>3</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або,  $R^{14a}$  та  $R^{14b}$ , взяті разом, утворюють кетогрупу; і

$R^{15}$  представляє -H або -OH;

$R^{21}$  представляє -H, -OH або -CN;

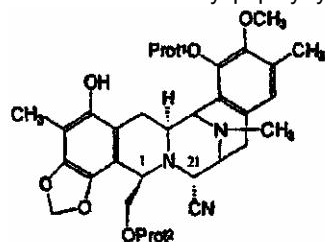
та похідні, включаючи їх ацильні похідні, а особливо, де  $R^5$  представляє ацетилокси або іншу ацилоксигрупу, яка має аж до 4 атомів вуглецю.

У даному винаході ключовим класом продуктів є фталасцидини, які мають загальну формулу (XX):



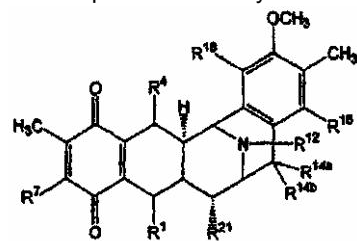
де  $R^1$  представляє амідометиленову групу;  $R^5$  представляє невеликий боковий окси-ланцюг; а  $R^{21}$  представляє ціаногрупу або гідроксигрупу. Для фталасцидину,  $R^1$  представляє фталімідометиленову групу;  $R^5$  представляє ацетоксигрупу; а  $R^{21}$  представляє ціаногрупу. Іншими групами для  $R^1$  є моно- та ди-N-заміщені амідометилени, а також інші циклічні амідометилени, а іншими групами для  $R^5$  є інші C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ацильні групи, а також C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкільні групи.

У даному винаході ключовий клас проміжних сполук і аналогів основного класу включає проміжну сполуку 11 та має загальну формулу (XXI):

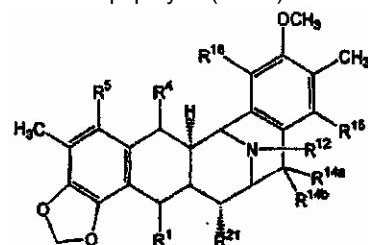


де Prot<sup>1</sup> і Prot<sup>2</sup> представляють гідроксизахисні групи, переважно, різні. Для самої проміжної сполуки 11, група Prot<sup>1</sup> представляє метоксиметильну групу, а Prot<sup>2</sup> представляє трет-бутилдіфенілсилільну групу.

Виходячи з наведених вище пояснень, очевидно, що даний винахід відноситься до нових аналогів і до нових проміжних сполук. В залежності від кільця A, цими сполуками є сполуки формули (XXIIa):



або формули (XXIIb):



де:

$R^1$  представляє -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -CH<sub>2</sub>OH, або захищений або дериватизований варіант такої групи, а  $R^4$  представляє -H;

$R^5$  представляє -OH або захищений або дериватизований варіант вказаної групи;

$R^{14a}$  і  $R^{14b}$ , обидва представляють -H, або один з них представляє -H, а інший представляє -OH або захищений, або дериватизований варіант вказаної групи, -OCH<sub>3</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

або,  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$ , взяті разом, утворюють кетогрупу;

$R^{12}$  представляє -H, -CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

$R^{15}$  представляє -H, -OH або захищений або дериватизований варіант вказаної групи; і

$R^{18}$  представляє -OH або захищений або дериватизований варіант вказаної групи.

В одному з варіантів втілення даного винаходу, принаймні,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{18}$  переважно

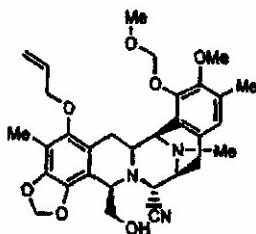
представляють захищену або дериватизовану групу.

В одному з варіантів даного винаходу група  $R^1$  не є трет-бутил-дифенілсилільним замісником і/або група  $R^{18}$  не є метоксиметиллоксигрупою.

$R^1$  переважно представляє  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{OH}$  або захищений або дериватизований варіант вказаної групи, а  $R^4$  представляє  $-\text{H}$ .

Переважно обидва  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  представляють  $-\text{H}$ .  $R^{12}$  переважно представляє  $-\text{CH}_3$ .

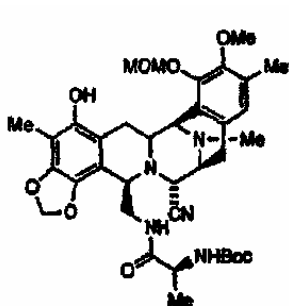
Один з переважних класів проміжних сполук включає сполуку, яку було ідентифіковано як сполуку 25, що має формулу:



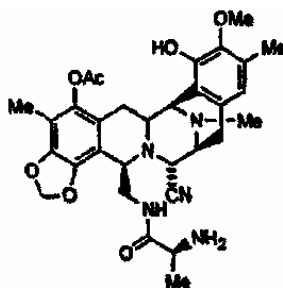
25

Переважний клас сполук таким чином має загальну формулу, де група MOM замінена будь-якою іншою захисною групою, і/або аліл замінений будь-якою іншою захисною групою.

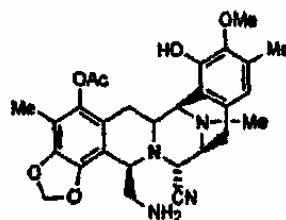
Іншими переважними проміжними сполуками є сполуки, які були ідентифіковані авторами винаходу як сполуки 17, 43 і 45.



17



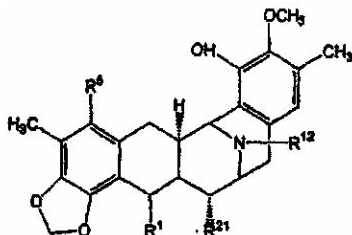
43



45

Інші N-ацильні похідні можуть бути легко одержані зі сполуки 45 і є важливою частиною даного винаходу. Відповідними ацильними групами є групи, згадані вище. Також можуть бути корисні відповідні 21-гідроксисполуки та сполуки з числа активних сполук, виявлених авторами даного винаходу.

Виходячи з даних активності й інших міркувань, очевидно, що активними сполуками даного винаходу є сполуки переважного класу загальної формули (XXII):



де:

$R^1$  визначений вище для формули (XVIIb) і переважно представляє дериватизовану амінометиленову групу помірного об'єму;

$R^5$  визначений вище для формули (XVIIb) і переважно представляє дериватизовану гідроксигрупу невеликого об'єму;

$R^{12}$  визначений вище і переважно представляє  $-\text{CH}_3$ ; і

$R^{21}$  представляє гідрокси- або ціаногрупу.

$R^1$  представляє відповідну гідрофобну групу, яка не містить вільних аміно-, гідрокси- або інших гідрофільних функціональних груп. Звичайно,  $R^1$  представляє групу  $-\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CO}-R^a$ , де  $R^a$  визначений вище, але переважно, має довжину лінійного ланцюга менше ніж 20 атомів, а більш переважно, менше ніж 15 або 10 атомів, де 1,4-феніл має, як було визначено, довжину ланцюга з чотирьох атомів, і це також відноситься до інших циклічних груп (наприклад, 1,2-циклогексил має довжину ланцюга з двох атомів), при цьому, сам лінійний ланцюг довжиною менше ніж 10, 15 або 20 атомів може бути заміщений. Зокрема, одержані дані дають підставу вважати, що може бути досягнутий баланс між відсутністю такої групи  $R^a\text{-CO-}$  і наявністю великої об'ємної групи.

В одному з варіантів даного винаходу переважним є  $R^1$ , що не містить циклічних груп, а особливо, ароматичних груп. У відповідному варіанті даний винахід не включає сполуки, які були [описані у статті Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999], що вводиться у даний опис за допомогою посилання. Відповідно до

даного винаходу з переважних груп для  $R^1$  виключені відповідні замісники  $CH_2R_2$ , приведені у таблиці 1 вказаної статті, а зокрема, групи A, B, C і D для  $R_2$ .

$R^5$  переважно представляє ацетильну групу.

В особливо переважних сполуках, група  $R^1$  ацильована по групі  $-NH_2$ , і, наприклад, N-ацильні похідні можуть бути утворені з груп  $-CH_2NH_2$  і  $-CH_2-NH-aa$ . Вказаними ацильними похідними можуть бути N-ацил або його N-тіоацильні похідні. Ацильні групи можуть мати формулу  $-CO-R^a$ , де  $R^a$  визначений вище і вибраний так, щоб він задовольняв вказаним критеріям. Відповідними ацильними групами є аланільна, аргінільна, аспартильна, аспарагільна, цистильна, глутамільна, глутамінільна, гліцильна, гістидильна, гідр оксипропі льна, ізолейцильна, лейцильна, лізильна, метіонільна, фенілаланільна, пропільна, серильна, треонільна, тіронільна, триптофільна, тірозильна, ванільна, а також інші амінокислотні ацильні групи, які можуть бути присутніми у L- та D-формі. Такі амінокислотні ацильні групи переважно дериватизують по вказаній аміногрупі з наданням їй гідрофобності.

В одному з варіантів даного винаходу група  $R^1$  представляє дериватизовану гідроксиметиленову групу. Те ж саме можна сказати відносно дериватизованої амінометиленової групи.

Даний винахід відноситься до сполук, в яких різні замісники у кільця є такими, як вони були визначені [у роботі WO 0018233], яка вводиться у даний опис за допомогою посилання. Таким чином, якщо це необхідно, то замісники у сполуках даного винаходу можуть бути вибрані, нарівні з іншими можливими варіантами, з H, OH, OR', SH, SR', SOR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R', NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, NHC(O)R', CN, галогену, =O, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного аралкілу та заміщеної або незаміщеної гетероароматичної групи;

де кожна з груп R' незалежно вибрана з групи, яка складається з H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, галогену, =O, C(=O)H, C(=O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, фенілу, бензилу та гетероароматичної групи.

Відповідними галогеновими замісниками у сполуках даного винаходу є F, Cl, Br та I.

Алкільні групи, переважно, мають від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, а найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Особливо переважними алкільними групами у сполуках даного винаходу є метил, етил і пропіл, включаючи ізопропіл. Термін "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інше, означає циклічні та нециклічні групи, при цьому, циклічні групи можуть мати, принаймні, три вуглецевих кільця.

Переважні алкенільні та алкінільні групи у сполуках даного винаходу мають один або декілька ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 2 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю, а найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Терміни "алкеніл" і "алкініл", що використовуються тут, означають циклічні та нециклічні групи, хоча, в основному, більш переважними є прямі або розгалужені нециклічні групи.

Переважними алкоксигрупами у сполуках даного винаходу є групи, які мають один або декілька кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, а найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Переважні алкілтіогрупи у сполуках даного винаходу мають один або декілька протих тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілтіогрупи, які мають 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Переважними алкілсульфонільними групами у сполуках даного винаходу є групи, які мають або декілька сульфоксидних (SO) груп та від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілсульфонільні групи, які мають 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Переважними алкілсульфонільними групами у сполуках даного винаходу є групи, які мають одну або декілька сульфонільних (SO<sub>2</sub>) груп та від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілсульфонільні групи, які мають 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Переважними аміноалкільними групами у сполуках даного винаходу є групи, які мають одну або декілька первинних, вторинних і/або третинних аміногруп та від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще більш переважно від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, а найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Вторинні і третинні аміногрупи є, в основному, більш переважними, ніж первинні аміногрупи.

Відповідні гетероароматичні групи у сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і такими групами є, наприклад, кумариніл, включаючи 8-кумариніл; хінолініл, включаючи 8-хінолініл; піридил; піразиніл; піримідил; фурил; піроліл; тієніл; тіазоліл; оксазоліл; імідазоліл; індоліл; бензофураніл і бензотіазол.

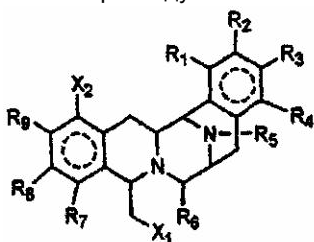
Відповідні гетероаліциклічні групи у сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і такими групами є, наприклад, тетрагідрофуранільна, тетрагідропіранільна, піперидинільна, морфоліно та піролідинільна групи.

Відповідними карбоциклічними арильними групами у сполуках даного винаходу є сполуки з одним або декількома кільцями, включаючи сполуки з декількома кільцями, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові карбоциклічні арильні групи містять 1-3 окремих або конденсованих кільця і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю у кільці. Особливо переважними карбоциклічними арильними групами є феніл, включаючи заміщений феніл, такий як 2-заміщений феніл, 3-заміщений феніл, 2,3-заміщений феніл, 2,5-заміщений феніл, 2,3,5-заміщений феніл і 2,4,5-заміщений феніл, де один або декілька замісників фенілу являють собою електроноакцепторну групу, таку як галоген, ціано, нітро, алканойл, сульфініл, сульфоніл і т.п.; нафтил, включаючи 1-нафтил і 2-нафтил; біфеніл; фенантрин і антрацил.

Будь-які вказані тут заміщені групи, які присутні у сполуках даного винаходу, означають конкретні частини,

які можуть бути заміщені в одному або декількох доступних положеннях однією або декількома відповідними групами, наприклад, галогеном, таким як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідроксильною; нітро; азидо; алканойлом, таким як C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканойльна група, така як ацил і т.п.; карбоксамідо; алкільними групами, які включають вказані групи, що мають від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, а більш переважно, 1-3 атомів вуглецю; алкенільними та алкінільними групами, включаючи групи, які мають один або декілька ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкоксигрупами, які мають один або декілька кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; арилокси, таким як фенокси; алкілтіогрупами, включаючи групи, які мають один або декілька тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфінільними групами, включаючи групи, які мають один або декілька сульфінільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; алкілсульфонільними групами, включаючи групи, які мають один або декілька сульфонільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; аміноалкільними групами, такими як групи, які мають один або декілька атомів N і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю; акрилоциклічним арилом, що має 6 або більше атомів вуглецю, а зокрема, фенолом (наприклад, R, що є заміщеною або незаміщеною біфенільною групою); і алкілом, таким як бензил.

Не претендуючи на вичерпне визначення, що відноситься до формули:



можна сказати, що переважні сполуки даного винаходу мають одне або декілька з наведених нижче визначень:

R<sub>1</sub> означає -OR, де R представляє H, ацил, зокрема, ацетил, алкіл-CO- (алкіл, що має приблизно до 20 атомів вуглецю, більш переважно, від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, а особливо переважно, непарне число атомів вуглецю, наприклад, 3, 5, 7 і 9), циклоалкілалкіл-CO-, а зокрема, алкільні групи з кінцевою циклогексильною групою, які мають аж до шести додаткових атомів вуглецю у боковому ланцюгу, або захисну групу, зокрема, метоксиметил, а більш переважно, R<sub>1</sub> представляє OH.

R<sub>2</sub> представляє метокси.

R<sub>3</sub> представляє метил.

R<sub>4</sub> представляє водень.

R<sub>5</sub> представляє метил або водень, а переважно, метил.

R<sub>6</sub> представляє -CN або -OH.

X<sub>1</sub> представляє -NHR', -NH-aa-R' або -OR', де aa представляє необов'язково захищену амінокислотну ацильну групу, а зокрема, аланін, фенілаланін, цистеїн, пролін, валін, аргінін, триптофан або іншу амінокислоту. В інших варіантах X<sub>1</sub> може представляти -N(R')<sub>2</sub>, -N(R')-aa-R' і -N-(aa-R')<sub>2</sub>. У випадку будь-якої групи -aa-R', R' присутній звичайно на аміногрупі амінокислоти, і можуть бути присутніми два таких замісники. R' переважно представляє H; алкіл-CO- (алкіл, що має до 25 атомів вуглецю, наприклад, до 17, 19 або 21 атомів вуглецю, а переважно непарне число атомів вуглецю, відповідне жирній карбоновій кислоті з парним числом атомів вуглецю, або навіть невелике число атомів вуглецю, таке як 1-6), а зокрема, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює, наприклад, 1, 2, 4, 12 або 16; алкеніл, а зокрема, аліл; галогеналкіл-CO-, а зокрема, CF<sub>3</sub>-CO-; циклоалкілалкіл-CO-, а переважно, алкільні групи з кінцевою циклогексильною групою, які мають аж до шести додаткових атомів вуглецю у боковому ланцюгу, а зокрема, циклогексил-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює, наприклад, 1 або 2; галогеналкіл-O-CO-, а зокрема, трихлоретоксикарбоніл; арилалкіл-CO- або арилалкеніл-CO-, а зокрема, фенілметил/етил/вініл-CO-, де арил може бути заміщений як у трифторметилцинамоїлі; необов'язково заміщений гетероарил-CO-, де замісники і гетероциклічна група є такими, як вони були визначені в іншому місці, наприклад, як у 2-хлоронікотинілі; алкеніл-CO-, а зокрема, кротоніл; необов'язково заміщений аміноалкіл-CO-, а зокрема, амінокислотний ацил, а зокрема, аланін, фенілаланін, цистеїн, пролін, валін, аргінін, триптофан або інша амінокислота або їх похідні, як Вос-фенілаланін, -валін, -пролін, -аргінін або -триптофан, або як фенетилаланін, трифторетилалкілаланін, трифтордіацетилаланін та їх ізомери, або діацетил- або дипропіонілтрифторацетил, або як Cbz-Val- або група, яка фактично походить від цистеїну і має загальну формулу Prot<sup>SH</sup>-S-CH<sub>2</sub>-C(=NOProt<sup>OH</sup>)-CO- або Prot<sup>SH</sup>-S-CH=C(OProt<sup>OH</sup>)-CO-, де Prot<sup>SH</sup> і Prot<sup>OH</sup> представляють захисні групи для тіолу і для гідрокси, а зокрема, де Prot<sup>SH</sup> представляє Fm, а Prot<sup>OH</sup> представляє метокси для першої формули або MOM для другої формули; або інші можливі варіанти, такі як захисна група, як алкоксикарбоніл, така як Вос або PhNR'CS. Пізні групи можуть бути заміщені як вказано у даному описі.

R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> представляють -O-CH<sub>2</sub>-O-, або R<sub>7</sub> представляє =O, а R<sub>8</sub> представляє OMe, а зокрема, R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> представляють -O-CH<sub>2</sub>-O-.

R<sub>9</sub> представляє метил.

X<sub>2</sub> представляє -OR'', де R'' переважно представляє H; алкіл-CO-, а зокрема, ацетил; алкеніл, а зокрема, аліл; алкеніл-O-CO-, а зокрема, аліл-O-CO-; галогеналкіл-CO-, а зокрема, трифторметилкарбоніл або хлорметилкарбоніл або 2-хлоретилкарбоніл або перфторпропілкарбоніл.

Особливий інтерес представляють сполуки, де:

R<sup>1</sup> представляє -OR, де R представляє H або ацетил, алкіл-CO-, а зокрема, n-пропіл-CO-, а більш переважно, R<sup>1</sup> представляє OH;

R<sub>2</sub> представляє метокси;  
 R<sub>3</sub> представляє метил;  
 R<sub>4</sub> представляє водень;  
 R<sub>5</sub> представляє метил;  
 R<sub>6</sub> представляє -CN або -OH;

X<sub>1</sub> представляє -NHR<sup>1</sup>, де R<sup>1</sup> переважно представляє алкеніл, а зокрема, аліл, алкіл-CO- (алкіл, що має 1-6 атомів вуглецю, а зокрема, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює, наприклад, 1-6, а більш переважно, 1-4); циклоалкілалкіл-CO-, а зокрема, циклогексил-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює 1 або 2; арилалкіл-CO- або арилалкеніл-CO-, а зокрема, фенетилкарбоніл, фенілвінілкарбоніл або бензилкарбоніл, алкеніл-CO-, а зокрема, CH<sub>3</sub>-CH=CH-CO-; амінокислотний ацил, а зокрема, Cbz-Val-; необов'язково заміщений гетероарил-CO-, а зокрема, 2-хлорпіридинілкарбоніл;

або X<sub>1</sub> представляє -NH-aa-R<sup>1</sup>, де aa представляє аланін, фенілаланін, триптофан або валін; R<sup>1</sup> представляє амінозамісник і арилалкіл-CO-, а зокрема, фенетилкарбоніл або бензилкарбоніл; алкіл-CO- (алкіл, що має 1-6 атомів вуглецю, а зокрема, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює, наприклад, 1-6, а більш переважно, 1, 2 або 4); алкеніл-CO-, а зокрема, CH<sub>3</sub>-CH=CH-CO-; або захисну групу, а зокрема, алкілокси-CO, як у Vos;

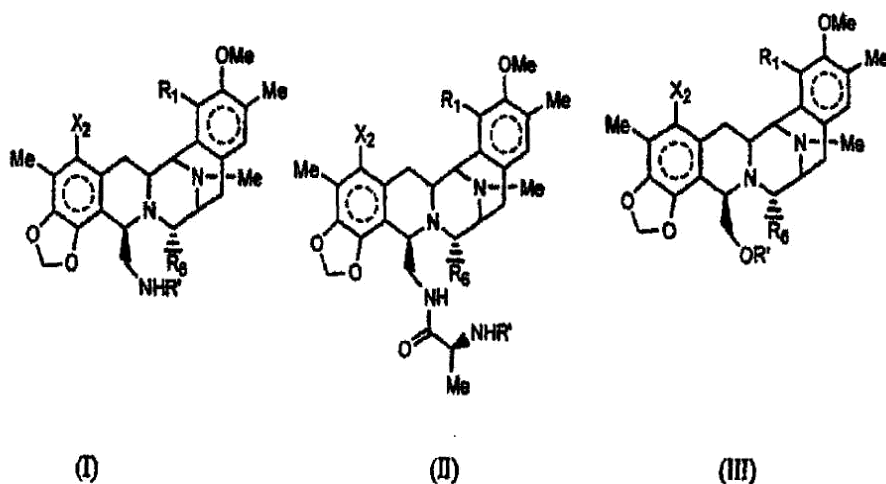
або X<sub>1</sub> представляє -OR, де R переважно представляє алкіл-CO- (алкіл, що має 1-6 атомів вуглецю, а зокрема, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-, де n дорівнює, наприклад, 1-6, а більш переважно, 2); арилалкіл-CO- або арилалкеніл-CO-, а зокрема, фенетилкарбоніл, фенілвінілкарбоніл або трифторметилцинамоїл;

R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> представляють -O-CH<sub>2</sub>-O-;

R<sub>9</sub> представляє метил;

X<sub>2</sub> представляє -OR", де R" представляє H; ацетил, алілоксикарбоніл, хлорметилкарбоніл або перфторпропілкарбоніл; а більш переважно, R" представляє H, ацетил або алілоксикарбоніл.

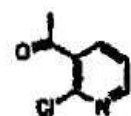
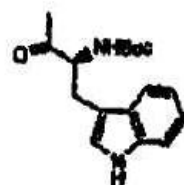
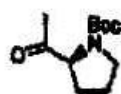
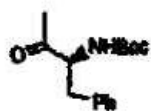
Особливо переважними варіантами втілення даного винаходу є нові ектейнасцидин-подібні сполуки, які мають наведені нижче загальні структури I, II і III, і які були одержані зі сполук 17, 25, 43 і 45, що походять від ціаносафрацину В. Сполука 25 відповідає синтетичній проміжній сполуці 3, [описаній у патенті США №6124292].



де кожний з R', X<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> і R<sub>6</sub> незалежно вибрані з груп, визначених нижче:

| R'   | X <sub>2</sub>                         | R <sub>1</sub>   | R <sub>6</sub> |
|--|--|--|----------------|
| H  | OH                                     | OH   | CN             |
| CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                 | OAc                                    | OAc  | OH             |
| COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>    | OMOM   |                |
| COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | OSCOCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | OSCOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                 |                |
| CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>  | OSCOCF <sub>3</sub>                    | OSCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> |                |
| CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub> | OSCOCH <sub>2</sub> Cl                 | OSCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                |                |
| CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub> | OSCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl | OSCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>                |                |

$\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$                        $\text{OCOCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$                        $\text{OCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$   
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$                        $\text{OCO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$   
 $\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$   
 $\text{COCH}_2\text{Ph}$   
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$   
 $\text{COCH}=\text{CHCH}_3$   
 $\text{COCH}=\text{CHPh}$   
 $\text{COCH}=\text{CHArCF}_3$   
 $\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$   
 $\text{CO}(\text{S})\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$   
 $\text{CO}(\text{R})\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$   
 $\text{CO}(\text{S})\text{-CH}(\text{NHCbz})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$   
 Boc  
 CSNHPH



У формулах (XVIa) або (XVIb),  $\text{R}^1$  звичайно представляє амінометилен, амідометилен або  $\text{R}^1$  разом з  $\text{R}^4$  утворюють групу (IV) або (V). Відповідними амідометиленовими групами є групи формули  $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CHCH}_3\text{-NH}_2$ , які походять від аланіну, і аналогічні групи, які походять від інших амінокислот, а особливо, від D- і L-гліцину, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, тирозину, триптофану, метіоніну, цистеїну, аспартату, аспарагіну, глутамінової кислоти, глутаміну, лізину, аргініну, проліну, серину, треоніну, пістидину і гідроксипроліну. Загальною формулою для групи  $\text{R}^1$  є  $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$ , де aa означає ацильну амінокислотну групу.

Група  $\text{R}^1$  може бути ацильована по групі  $-\text{NH}_2$ , і наприклад, N-ацильні похідні можуть бути утворені з груп  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  і  $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$ . Ацильні похідні можуть являти собою N-ацил або його N-тіоацильні похідні, а також циклічні аміді. Ацильними групами можуть бути алканоїльна, галогеналканоїльна, арилалканоїльна, алкеноїльна, гетероциклілацільна, ароїльна, арилароїльна, галогенароїльна, нітроароїльна або інші ацильні групи. Ацильні групи можуть мати формулу  $-\text{CO-R}^a$ , де  $\text{R}^a$  може представляти різні групи, такі як алкіл, алкокси, алкілен, арилалкіл, арилалкілен, амінокислотний ацил або гетероцикліл, кожний з яких може бути, але необов'язковий, заміщений галогеном, ціано, нітро, карбоксилалкілом, алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси, алкілом, аміно або заміщеним аміно. Іншими агентами, що ацилюють, є ізотіоціанати, такі як арилізотіоціанати, а зокрема, фенілізоціанат. Алкільні, алкокси або алкіленові групи  $\text{R}^a$  звичайно мають 1-6 або 12 атомів вуглецю і можуть бути лінійними, розгалуженими або циклічними.

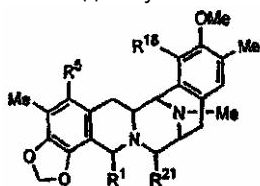


Арильними групами звичайно є феніл, біфеніл або нафтил. Гетероциклічні групи можуть бути ароматичними, або частково або повністю ненасиченими, і звичайно мають 4-8 атомів у кільці, більш переважно, 5 або 6 атомів у кільці, і один або декілька гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню.

Не претендуючи на вичерпне визначення, можна вказати, що типовими групами  $R^a$  є алкіл, галогеналкіл, алкоксилалкіл, галогеналкоксилалкіл, арилалкілен, галогеналкіларилалкілен, ацил, галогенацил, арилалкіл, алкеніл і амінокислота. Так, наприклад,  $R^a$ -CO- може представляти ацетил, трифторацетил, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, ізовалерилкарбоніл, транс-3-(трифторметил)цинамоїлкарбоніл, гептафторбутирилкарбоніл, деканоїлкарбоніл, транс-цинамоїлкарбоніл, бутирилкарбоніл, 3-хлорпропіонілкарбоніл, цинамоїлкарбоніл, 4-метилцинамоїлкарбоніл, гідрोजनाмоїлкарбоніл або транс-гексаноїлкарбоніл, або аланіл, аргініл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістидил, гідроксипропіл, ізолейцил, лейцил, лізил, метіоніл, фенілаланіл, проліл, серил, треоніл, тироніл, триптофіл, тирозил, валіл, а також інші менш відомі амінокислотні ацильні групи, а також фталімідо та інші циклічні аміді. Інші приклади можна знайти серед перерахованих вище захисних груп.

Сполуки, де -CO- $R^a$  походить від амінокислоти і включає аміногрупу, можуть самі утворювати ацильні похідні. Відповідними N-ацильними сполуками є дипептиди, які, у свою чергу, можуть утворювати N-ацильні похідні.

В одному з важливих аспектів свого втілення даний винахід відноситься до переважних сполук формули:



де:

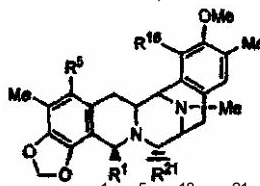
$R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$  або  $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ , де  $R^a$  представляє H; алкіл-CO-; галогеналкіл-CO-; циклоалкілалкіл-CO-; галогеналкіл-O-CO-; арилалкіл-CO-; арилалкеніл-CO-; гетероарил-CO-; алкеніл-CO-; алкеніл; амінокислотний ацил; або захисну групу;

$R^5$  представляє  $-\text{OR}^a$ , де  $R^a$  представляє H; алкіл-CO-; циклоалкілалкіл-CO-; галогеналкіл-O-CO- або захисну групу;

$R^{18}$  представляє  $-\text{OR}$ , де R представляє H, алкіл-CO-; циклоалкілалкіл-CO- або захисну групу;

$R^{21}$  представляє  $-\text{CN}$  або  $-\text{OH}$ .

Звичайно, така сполука має формулу:



де  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^{16}$  і  $R^{21}$  визначені вище.

У вказаних переважних сполуках даного винаходу,  $R^1$  може представляти  $-\text{CH}_2\text{NHR}^a$ .

$R^a$  може представляти  $-\text{aa-R}^b$ , де aa представляє амінокислотний ацил, а  $R^b$  має значення, визначені для  $R^a$ . Амінокислотний ацил, крім того, необов'язково заміщений однією або декількома групами  $R^a$ .

У ще більш переважних сполуках  $R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{NH-aa-R}^b$ , де aa представляє амінокислоту, а  $R^b$  представляє водень; захисну групу; арилалкеніл-CO-; галогеналкіл-CO-; алкіл-CO-; арилалкіл-CO- або амінокислотний ацил. Такими сполуками є сполуки, де  $R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{NH-aa-R}^b$ , де aa представляє аланін, а  $R^b$  представляє водень; Boc;  $\text{PhNHCS-}$ ;  $\text{CF}_3\text{CO-}$ ;  $\text{PhNACCS-}$ ; трифторцинамоїл; цинамоїл;  $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO-}$ ; бутирил, 3-хлорпропіоніл, гідрोजनाмоїл, гексаноїл, фенілацетил, Cbz-Val або ацетил;  $-\text{CH}_2\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє валін, а  $R^b$  представляє Cbz або Boc;  $-\text{CH}_2\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє фенілаланін, а  $R^b$  представляє Boc;  $-\text{CH}_2\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє пролін, а  $R^b$  представляє Boc;  $-\text{CH}_2\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє аргінін, а  $R^b$  представляє Boc; або  $-\text{CH}_2\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє триптофан, а  $R^b$  представляє Boc.

$R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє амінокислоту,  $R^a$  представляє алкіл-CO-, а  $R^b$  представляє галогеналкіл-CO-. Такими сполуками є сполуки, де  $R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{-aa-R}^b$ , де aa представляє ацетилаланін,  $R^a$  представляє ацетил або бутирил, а  $R^b$  представляє  $\text{CF}_3\text{-CO-}$ .

$R^1$  може представляти  $-\text{CH}_2\text{NHR}^a$  де  $R^a$  представляє водень, захисну групу, алкіл-CO-; алкеніл-CO-; арилалкеніл-CO-; арилалкіл-CO-; гетероарил-CO-; циклоалкілалкіл-CO- або алкеніл. Такими сполуками є сполуки, в яких  $R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{NHR}^a$ , де  $R^a$  представляє водень, Трос, ацетил, ізовалероїл, деканоїл, цинамоїл, гідрोजनाмоїл, фенілацетил, пропіоніл, меристоїл, стеароїл, гексаноїл, кротоїл, хлорнікотиноїл, циклогексилацетил, циклогексилпропіоніл або аліл.

$R^1$  може представляти  $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ , де  $R^a$  представляє водень; захищений цистеїн; цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C}(\text{NHProt}^{\text{NH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  і  $\text{Prot}^{\text{NH}}$  представляють захисні групи для тіолу і для аміно; захисну групу; алкіл-CO-; арилалкіл-CO-; арилалкеніл-CO-; цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C}(\text{=NOProt}^{\text{OH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  і  $\text{Prot}^{\text{OH}}$  представляють захисні групи для тіолу і для гідрокси; або цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S=CH-C}(\text{OProt}^{\text{OH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  і  $\text{Prot}^{\text{OH}}$  представляють захисні групи для тіолу і гідрокси. Такими сполуками є сполуки, в яких  $R^1$  представляє  $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ , де  $R^a$  представляє водень; S-Fm-O-TBDMS-цистеїн; цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C}(\text{NHProt}^{\text{NH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  представляє Fm, і  $\text{Prot}^{\text{OH}}$  представляє Трос; TBDPS; бутирил; трифторметилцинамоїл; цинамоїл; гідрोजनाмоїл; цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C}(\text{=NOProt}^{\text{OH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  представляє Fm, а  $\text{Prot}^{\text{OH}}$  представляє метокси; або цистеїнове похідне формули  $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S=CH-C}(\text{OProt}^{\text{OH}})\text{-CO-}$ , де  $\text{Prot}^{\text{SH}}$  представляє Fm, а  $\text{Prot}^{\text{OH}}$  представляє MOM.

У вказаних переважних сполуках, відповідний R<sup>5</sup> представляє -OR", де R" представляє H; алкіл-CO-, де алкіл має непарне число атомів вуглецю, ω-циклогексилалкіл-CO- або захисну групу.

У вказаних переважних сполуках, відповідний R<sup>18</sup> представляє -OR, де R представляє H; алкіл-CO- або захисну групу.

В одному з варіантів втілення винаходу, який відноситься до проміжних продуктів, кільце А модифіковано так, що воно включене у субструктуру, представлену формулами (XX) або (XXI), яка вказується нижче.

В іншому варіанті втілення винаходу, який відноситься до проміжних сполук, група R<sup>1</sup> може представляти -CH<sub>2</sub>O-CO-CFu-CH<sub>2</sub>-S-Prot<sup>3</sup>, що походить зі сполуки формули (XIX), де Prot<sup>3</sup> і Fu мають вказані значення. У цьому випадку R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> походять від оксиметиленоксигрупи. Група R<sup>18</sup> звичайно є захищеною. R<sup>21</sup> звичайно представляє ціано.

R<sup>14a</sup> і R<sup>14b</sup> переважно, представляють водень. R<sup>15</sup> переважно представляє водень. Відповідними О-ацильними похідними є аліфатичні О-ацильні похідні, а зокрема, ацильні похідні з 1-4 атомами вуглецю, а звичайно О-ацетильна група, наприклад, у 5-положенні.

Відповідними захисними групами для фенолів і гідроксигруп є прості та складні ефіри, такі як алкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, алкоксіалкоксіалкіл, алкілсиліалкоксіалкіл, алкілтіоалкіл, арилтіоалкіл, азидоалкіл, ціаноалкіл, хлоралкіл, гетероцикліл, арилацил, галогенарилацил, циклоалкілалкіл, алкеніл, циклоалкіл, алкіларилалкіл, алкоксіарилалкіл, нітроарилалкіл, галогенарилалкіл, алкіламінокарбоніларилалкіл, алкілсульфініларилалкіл, алкілсиліл та інші прості ефіри, і арилацил, арилалкілкарбонат, аліфатичний карбонат, алкілсульфініларилалкілкарбонат, алкілкарбонат, арилгалогеналкілкарбонат, арилалкенілкарбонат, арилкарбамат, алкілфосфініл, алкілфосфінотіол, арилфосфінотіол, арилалкілсульфонат та інші складні ефіри. Такі групи можуть бути, але необов'язково, заміщені групами, згаданими раніше у визначенні R<sup>1</sup>.

Відповідними захисними групами для амінів є карбамати, аміді або інші захисні групи, такі як алкіл, арилалкіл, сульфо- або галогенарилалкіл, галогеналкіл, алкілсиліалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, алкіларилалкіл, гетероцикліалкіл, нітроарилалкіл, ациламіноалкіл, нітроарилдітіоарилалкіл, дициклоалкілкарбоксамідоалкіл, циклоалкіл, алкеніл, арилалкеніл, нітроарилалкеніл, гетероцикліалкеніл, гетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілдитіо, алкокси- або галоген- або алкілсульфініларилалкіл, гетероциклілацил та інші карбамати, і алканолі, галогеналканолі, арилалканолі, алкенолі, гетероциклілацил, ароіл, ариларолі, галогенаролі, нітроаролі та інші аміді, а також алкіл, алкеніл, алкілсиліалкоксіалкіл, алкоксіалкіл, ціаноалкіл, гетероцикліл, алкоксіарилалкіл, циклоалкіл, нітроарил, арилалкіл, алкокси- або гідроксіарилалкіл та багато інших груп. Такі групи можуть бути, але необов'язково, заміщені групами, згаданими раніше у визначенні R<sup>1</sup>.

Приклади вказаних захисних груп представлені у наведених нижче таблицях.

| захист для групи -ОН прості ефіри | позначення  |
|-----------------------------------|-------------|
| метил                             |             |
| метоксиметил                      | MOM         |
| бензилоксиметил                   | BOM         |
| метоксіетоксиметил                | MEM         |
| 2-(триметилсиліл)етоксиметил      | SEM         |
| метилтіометил                     | MTM         |
| фенілтіометил                     | PTM         |
| азидометил                        |             |
| ціанометил                        |             |
| 2,2-дихлор-1,1-дифторетил         |             |
| 2-хлоретил                        |             |
| 2-брометил                        |             |
| тетрагідропіраніл                 | THP         |
| 1-етоксіетил                      | EE          |
| фенацил                           |             |
| 4-бромфенацил                     |             |
| циклопропілметил                  |             |
| аліл                              |             |
| пропаргіл                         |             |
| ізопропіл                         |             |
| циклогексил                       |             |
| трет-бутил                        |             |
| бензил                            |             |
| 2,6-диметилбензил                 |             |
| 4-метоксибензил                   | MPM або PMB |
| о-нітробензил                     |             |
| 2,6-дихлорбензил                  |             |
| 3,4-дихлорбензил                  |             |
| 4-(диметиламіно)карбонілбензил    |             |
| 4-метилсульфінілбензил            | Msib        |
| 9-антриметил                      |             |
| 4-піколіл                         |             |
| гептафтор-п-толіл                 |             |
| тетрафтор-4-піридил               |             |
| триметилсиліл                     | TMS         |

|  |                |
|--|----------------|
| трет-бутилдиметилсиліл   | TBDMS          |
| трет-бутилдифенілсиліл   | TBDPS          |
| триізопропілсиліл  | TIPS           |
| складні ефіри  |                |
| арилформіат  |                |
| арилацетат   |                |
| ариллевулінат  |                |
| арилпівалоат   | ArOPv          |
| арилбензоат  |                |
| арил-9-фторкарбоксилат   |                |
| арилметилкарбонат  |                |
| 1-адамантилкарбонат  |                |
| трет-бутилкарбонат   | BOC-OAr        |
| 4-метилсульфінілбензилкарбонат   | MsZ-Oar        |
| 2,4-диметилпент-3-ілкарбонат   | DOC-Oar        |
| арил-2,2,2-трихлоретилкарбонат   |                |
| арилвінілкарбонат  |                |
| арилбензилкарбонат   |                |
| арилкарбамат   |                |
| диметилфосфініл  | Dmp-OAr        |
| диметилфосфінотіол   | Mpt-OAr        |
| дифенілфосфінотіол   | Dpt-Oar        |
| арилметансульфонат   |                |
| арилтолуолсульфонат  |                |
| арил-2-формілбензолсульфонат   |                |
| захист для групи –NH <sub>2</sub> карбамати                                | позначення     |
| метил  |                |
| етил   |                |
| 9-флуоренілметил   | Fmoc           |
| 9-(2-сульфо)флуоренілметил   |                |
| 9-(2,7-дибром)флуоренілметил   |                |
| 17-тетрабензо[a,c,g,i]флуоренілметил                                       | Tbfmoc         |
| 2-хлор-3-інденілметил  | Climoc         |
| бенз [f] інден-3-ілметил   | Bimoc          |
| 2,7-ди-трет-бутил [9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метил | DBD-Tmoc       |
| 2,2,2-трихлоретил  | Troc           |
| 2-триметилсилілетил  | Teoc           |
| 2-фенілетил  | hZ             |
| 1-(1-адамантил)-1-метил етил   | Adpoc          |
| 2-хлоретил   |                |
| 1,1-диметил-2-хлоретил   |                |
| 1,1-диметил-2-брометил   |                |
| 1,1-диметил-2,2-диброметил   | DB-t-BOC       |
| 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил  | TCBOC          |
| 1-метил-1-(4-біфеніл)етил  | Bpoc           |
| 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-1-метилетил                                   | t-Burmeoc      |
| 2-(2'- і 4'-піридил)етил   | Pyoc           |
| 2,2-біс(4'-нітрофеніл)етил   | Bnpeoc         |
| N-(2-півалоїламіно)-1,1-диметилетил  |                |
| 2-[(2-нітрофеніл)дитіо]-1-фенілетил  | NpSSPeoc       |
| 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етил                                      |                |
| трет-бутил   | BOC            |
| 1-адамантил  | 1-Adoc         |
| 2-адамантил  | 2-Adoc         |
| вініл  | Voc            |
| аліл   | Aloe або Alloc |
| 1-ізопропілаліл  | Ipaoc          |
| цинаміл  | Coc            |
| 4-нітроцинаміл   | Noc            |
| 3-(3'-піридил)проп-2-еніл  | Paloc          |
| 8-хіноліл  |                |
| N-гідроксипіперидиніл  |                |
| алкілдитіо   |                |
| бензил   | Cbz або Z      |
| p-метоксибензил  | Moz            |

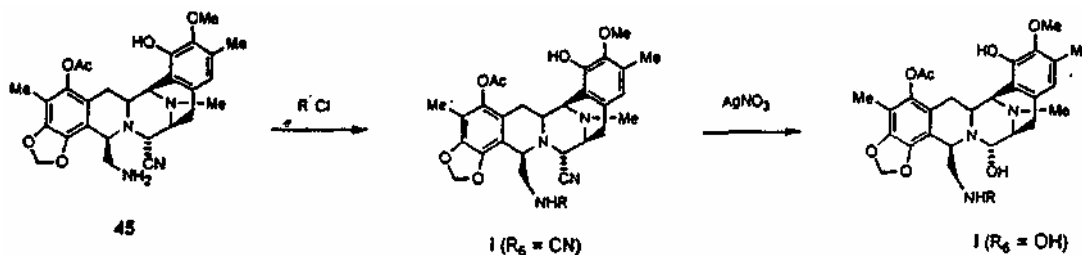
|   |  |
|---|--|
| <p>п-нітробензил<br/>п-бромбензил<br/>п-хлорбензил<br/>9,4-дихлорбензил<br/>4-метилсульфінілбензил<br/>9-антриметил<br/>дифенілметил<br/>фенотіазиніл-(10)-карбоніл<br/>N'-п-толуолсульфоніламінокарбоніл<br/>N'-феніламініотіокарбоніл<br/>аміди</p>   | <p>PNZ</p> <p>Msz</p>  |
| <p>формамід<br/>ацетамід<br/>хлорацетамід<br/>трифторацетамід<br/>фенілацетамід<br/>3-фенілпропанамід<br/>пент-4-енамід<br/>піколінамід<br/>3-піридилкарбоксамід<br/>бензамід<br/>п-фенілбензамід<br/>N-фталімід<br/>N-тетрахлорфталімід<br/>4-нітро-N-фталімід<br/>N-дитіасукцинімід<br/>N-2,3-дифенілмалеїмід<br/>N-2,5-диметилпірол<br/>N-2,5-біс(триізопропілсілоксил)пірол<br/>продукт приєднання N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазациклопентану<br/>1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаїзоіндолін<br/>спеціальні -NH-захисні групи</p>  | <p>TFA</p> <p>TCP</p> <p>Dts</p> <p>BIPSOP</p> <p>STABASE</p> <p>BSB</p>   |
| <p>N-метиламін<br/>N-трет-бутиламін<br/>N-аліламін<br/>N-[2-(триметилсиліл)етокси]метиламін<br/>N-3-ацетоксипропіл амін<br/>N-ціанометиламін<br/>N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін<br/>N-2,4-диметоксибензиламін<br/>2-азанорборнени<br/>N-2,4-динітрофеніламін<br/>N-бензиламін<br/>N-4-метоксибензиламін<br/>N-2,4-диметоксибензиламін<br/>N-2-гідроксибензиламін<br/>N-(дифенілметил)аміно<br/>N-біс(4-метоксифеніл)метиламін<br/>N-5-дибензосу берил амін<br/>N-трифенілметиламіно<br/>N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін<br/>N-9-фенілфлуореніламін<br/>N-фероценілметиламіно<br/>N-2-піколіламіну N'-оксид<br/>N-1,1-диметилтіометиленамін<br/>N-бензиліденамін<br/>N-п-метоксибензиліденамін<br/>N-дифенілметиленамін<br/>N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін<br/>N-нітроамін<br/>N-нітрозоамін<br/>дифенілфосфінамід<br/>диметилтіофосфінамід<br/>дифенілтіофосфінамід</p> | <p>SEM</p> <p>Dmb</p> <p>Bn<br/>MPM<br/>DMPM<br/>Hbn<br/>DPM</p> <p>DBS<br/>Tr</p> <p>MMTr<br/>Pf<br/>Fcm</p> <p>DPP<br/>Mpt<br/>Ppt</p> |

|  |      |
|--|------|
| дибензилфосфорамідат                           | Nps  |
| 2-нітробензолсульфенамід                       |      |
| N-1-(2,2,2-трифтор-1,1-дифеніл)етилсульфенамід | TDE  |
| 3-нітро-2-піридинсульфенамід                   | Npys |
| p-толуолсульфенамід                            | Ts   |
| бензолсульфенамід                              |      |

Приклади переважних способів даного винаходу розглядаються, головним чином, з посиланнями на вихідні сполуки 45, 43 і 25. Потрібно зазначити, що конкретні замісники, наприклад, у положеннях C-5 і C-18, можуть варіюватися відповідно до опису даного винаходу.

Переважні способи одержання сполук формул I, II і III описані нижче відповідно до наведених нижче реакційних схем, де вказані приклади типових замісних груп.

Схема 1

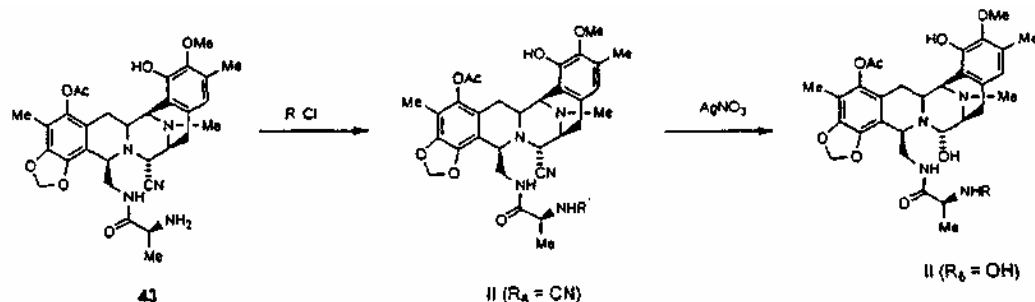


Як показано на схемі 1, перша стадія одержання переважних сполук (I) (де  $R_1=OH$ ,  $X_2=OAc$  і  $R_6=CN$  або  $OH$ ) даного винаходу зі сполуки 45 являє собою перетворення аміногрупи в амідну групу з високим виходом.

Після ацилювання аміногрупи проводять другу стадію, яка являє собою перетворення групи  $CN$  у групу  $OH$  за допомогою взаємодії з нітратом срібла в  $AcCN/H_2O$ .

Одержання інших сполук загальної формули I даного винаходу зі сполуки 17 описано нижче (схема 4).

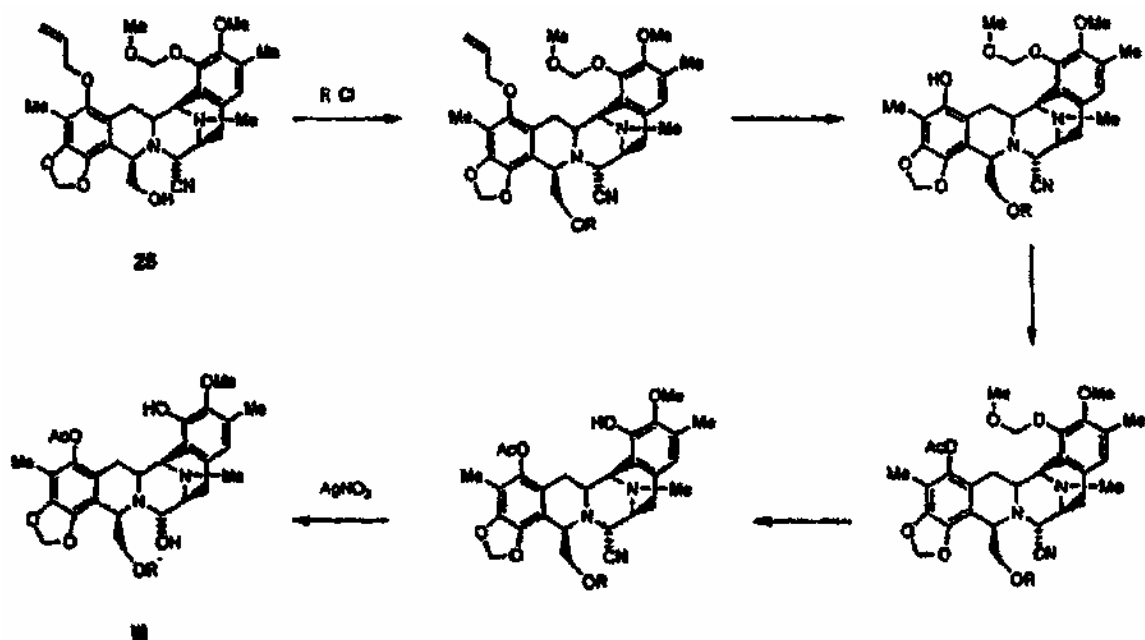
Схема 2



Як показано на схемі 2, інша група похідних формули II (де  $R_1=OH$ ,  $X_2=OAc$  і  $R_6=CN$  або  $OH$ ), що представляють інтерес, може бути одержана зі сполуки 43 відповідно до наведеної нижче послідовності реакцій. Після ацилювання аміногрупи одержують відповідний амід і групу  $CN$  в  $AcCN/H_2O$  перетворюють у групу  $OH$  за допомогою взаємодії з нітратом срібла.

Одержання інших сполук загальної формули II даного винаходу зі сполуки 17 описано нижче (схема 4).

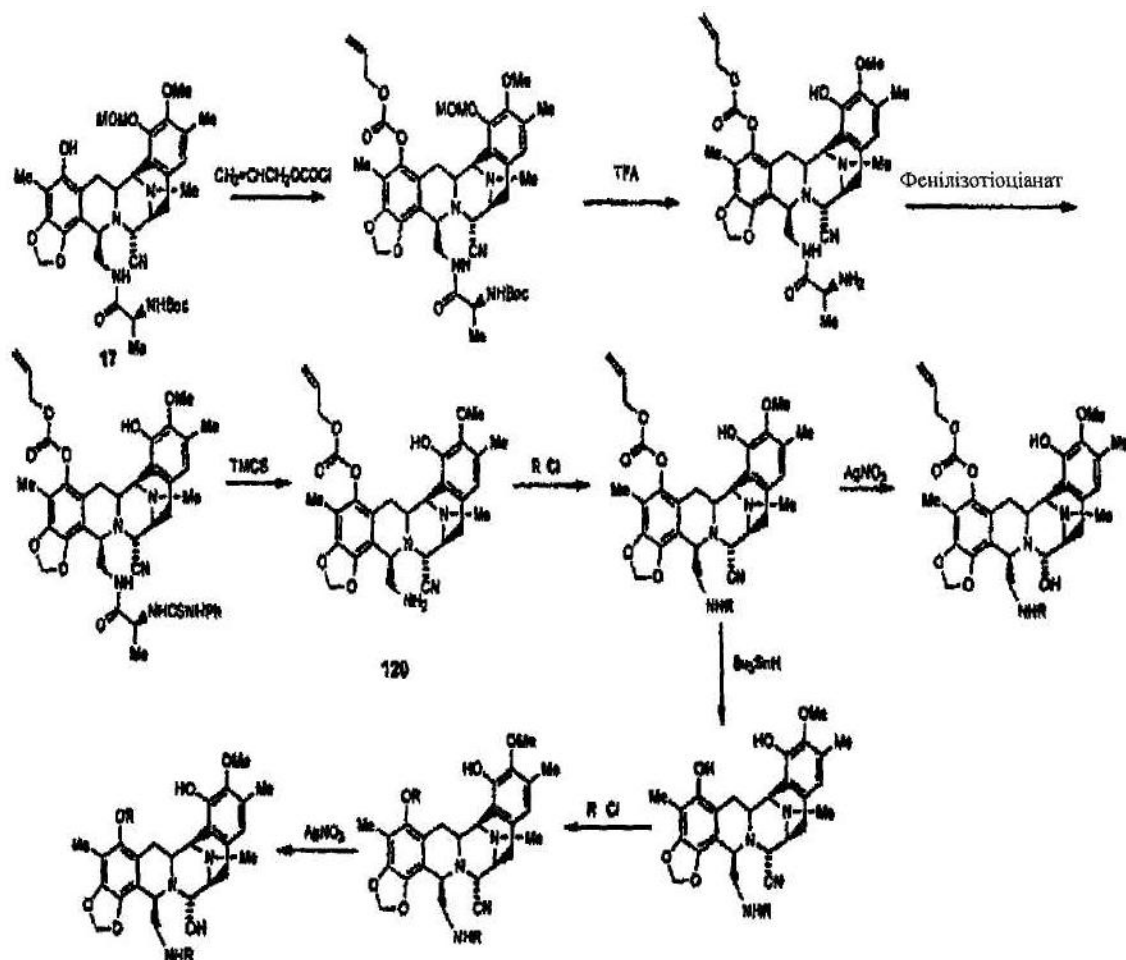
Схема 3



Переважна процедура одержання сполук формули III передбачає перетворення сполуки 25 у відповідні складноєфірні похідні шляхом ацилювання групи OH, зняття захисту з фенольної групи, потім ацилювання і зняття захисту з групи MOM з одержанням відповідного складного ефіру, і з подальшим перетворенням групи CN в AcCN/H<sub>2</sub>O у групу OH за допомогою взаємодії з нітратом срібла та одержанням сполуки формули III (де R<sub>1</sub>=OH, X<sub>2</sub>=OAc і R<sub>6</sub>=CN або OH).

Інші сполуки загальних формул I і II даного винаходу можуть бути одержані зі сполуки 17 через амінову проміжну сполуку 120, як описано на схемі 4.

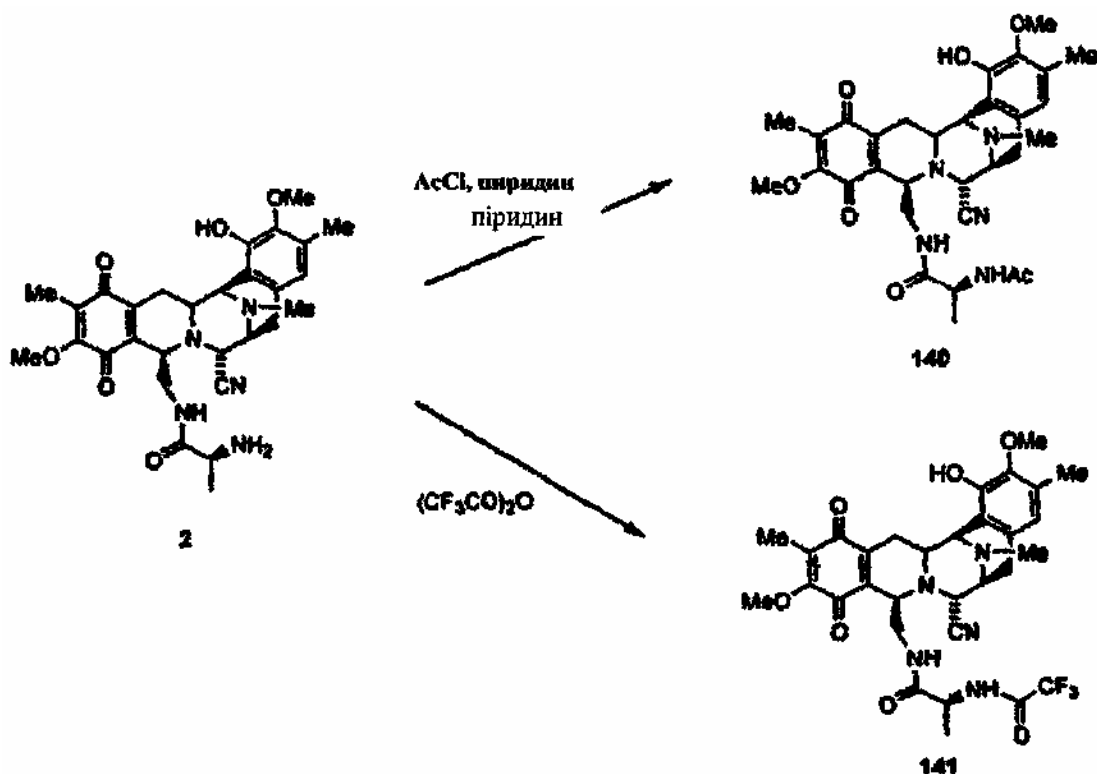
Схема 4



Наведені нижче додаткові сполуки даного винаходу (включаючи, наприклад, 140 і 141) були одержані з

ціаносафрацину В (2), як детально описано у прикладах (схема 5).

Схема 5

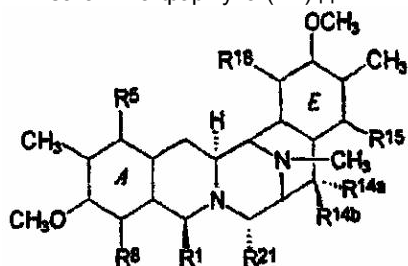


Як очевидно для кожного фахівця, описані тут реакційні схеми можуть бути модифіковані і/або скомбіновані різним чином, а тому одержані сполуки повинні розглядатися як частина даного винаходу. Зокрема, вихідна речовина і/або реагенти і реакції можуть варіюватися відповідно до інших комбінацій замінних груп у формулах I, II і III.

У відповідному аспекті свого втілення даний винахід відноситься до застосування відомої сполуки сафрацину В, що також називається хінонаміном, у напівсинтетичному способі.

У більш загальному значенні даний винахід відноситься до напівсинтетичного способу одержання проміжних сполук, похідних і споріднених структур ектейнасцидину або інших тетрагідроізохінолінфенольних сполук з природних біс(тетрагідроізохінолін)алкалоїдів. Відповідними вихідними речовинами для напівсинтетичного способу є антибіотики класу сафраміцинів і сафрацинів, що одержують з різноманітних культуральних бульйонів, та сполуки класу ренісраміцинів і ксестоміцинів, що одержують з морських губок.

Загальна формула (XV) для вихідних сполук являє собою:



де:

$\text{R}^1$  представляє амідометиленову групу, таку як  $-\text{CH}_2\text{NHCO}-\text{CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$ , де  $\text{R}^{25a}$  і  $\text{R}^5$  утворюють кетогрупу, або один з них представляє  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  або  $-\text{OCOCH}_3$ , а інший представляє  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$  або  $-\text{OCOCH}_3$ , за умови, що якщо  $\text{R}^{25a}$  представляє  $-\text{OH}$  або  $-\text{NH}_2$ , то  $\text{R}^{25b}$  не є  $-\text{OH}$ , а  $\text{R}^{25c}$  представляє  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , або  $\text{R}^1$  представляє ацилоксиметиленову групу, таку як  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-\text{R}$ , де  $\text{R}$  представляє  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_3$ ;

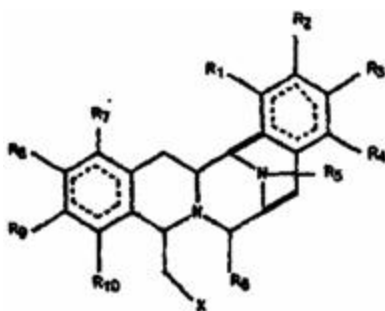
$\text{R}^5$  і  $\text{R}^8$  незалежно вибрані з  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$  або  $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$ , або, обидва  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^8$  представляють кето, а кільце А представляє п-бензохінонове кільце;

$\text{R}^{14a}$  і  $\text{R}^{14b}$  обидва представляють  $-\text{H}$ , або один з них представляє  $-\text{H}$ , а інший представляє  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  або  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , або  $\text{R}^{14a}$  і  $\text{R}^{14b}$ , взяті разом, утворюють кетогрупу;

$\text{R}^{15}$  і  $\text{R}^{18}$  незалежно вибрані з  $-\text{H}$  або  $-\text{OH}$ , або  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^8$  обидва представляють кето, а кільце А представляє п-бензохінонове кільце; і

$\text{R}^{21}$  представляє  $-\text{OH}$  або  $-\text{CN}$ .

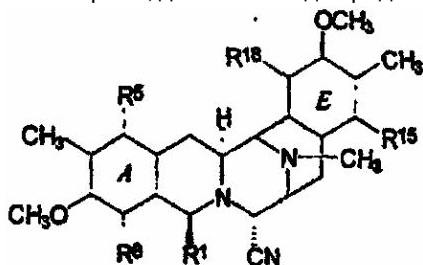
Більш загальна формула для сполук даного класу представлена нижче:



де кожна з замінних груп, визначена  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$  незалежно вибрана з групи, яка складається з  $H, OH, OCH_3, CN, =O, CH_3$ ; де  $X$  представляє інші амідні або складноєфірні функціональні групи, які містяться у згаданих вище природних продуктах; і де кожне пунктирне кільце представляє один, два або три необов'язкових подвійних зв'язки.

Таким чином, авторами даного винаходу були розроблені напівсинтетичні способи одержання проміжних сполук, включаючи проміжну сполуку 11, і способи одержання ектейнасцидинових сполук, а також фталасцидинових та інших сполук. Кожний з напівсинтетичних способів даного винаходу передбачає проведення ряду стадій перетворень з одержанням потрібного продукту. Кожна стадія, сама по собі, являє собою процес, що здійснюється відповідно до даного винаходу. Даний винахід не обмежується вказаними прикладами, і при необхідності, можуть бути використані альтернативні шляхи, які передбачають, наприклад, зміну порядку проведення стадій перетворень.

Зокрема, даний винахід передбачає одержання вихідної 21-ціаносполуки загальної формули (XVI):



де  $R^1, R^5, R^8, R^{14a}, R^{14b}, R^{15}$  і  $R^{18}$  визначені вище.

Вихідними речовинами можуть бути також інші сполуки формули (XVI) з різними замісниками у 21-положенні. У загальних рисах, кандидатом є будь-яке похідне, яке може бути одержане нуклеофільним заміщенням 21-гідроксигрупи у сполуках формули (XV), де  $R$  представляє гідроксигрупу. Прикладами відповідних 21-замісників є, але не обмежуються ними:

меркаптогрупа;

алкілігрупа (алкільна група має від 6 до 10 атомів вуглецю);

арилтігрупа (арильна група має від 1 до 6 атомів вуглецю і є незаміщеною або заміщеною 1-5 замісниками, вибраними, наприклад, з алкільної групи, яка має 1-6 атомів вуглецю; алкоксигруп, які мають 1-6 атомів вуглецю; атомів галогену; меркаптогруп і нітрогруп);

аміногрупа;

моно- або діалкіламіногрупи (кожна з алкільних груп має від 1 до 6 атомів вуглецю);

моно- або діариламіногрупи (кожна з арильних груп є такою, як вона була визначена вище для арилтігруп);

$\alpha$ -карбоніалкільна група формули  $-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c$ , де:

$R^a$  і  $R^b$  вибрані з атомів водню, алкільних груп, які мають від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (як визначені вище для арилтігруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщена арильною групою, що визначена вище для арилтігруп), за умови, що один з  $R^a$  і  $R^b$  представляє атом водню;  $R^c$  вибраний з атомів водню, алкільної групи, яка має від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (як визначені вище для арилтігруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщена арильною групою, що визначена вище для арилтігруп); алкоксигруп, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю, аміногруп або моно- або діалкіламіногруп, визначених вище.

Таким чином, у своєму більш загальному аспекті, даний винахід відноситься до способів, де першу стадію проводять для утворення 21-похідного з використанням нуклеофільного реагенту. Автори даної заявки назвали такі сполуки 21-Nuc-сполуками.

Для деяких кінцевих продуктів, а зокрема, ектейнасцидину 770 і фталасцидину необхідна присутність 21-ціаногрупи, тоді як в інших кінцевих продуктах вона діє як захисна група, яка може бути легко перетворена в інший замісник, такий як 21-гідроксигрупа ектейнасцидину 743 або 21-гідроксифталасцидину. Вибір 21-ціаносполуки як вихідної речовини дозволяє ефективно стабілізувати дану молекулу у процесі подальших стадій синтезу, після чого вона може бути, але необов'язково, видалена. Цих та інших переваг можна досягнути з використанням інших 21-Nuc-сполук.

В одному з важливих аспектів свого втілення даний винахід відноситься до застосування 21-ціаносполуки загальної формули (XVI) для одержання біс- або трис-тетрагідроізохінолінфенольних сполук. Продуктами, які можуть бути одержані таким чином є проміжні сполуки, такі як проміжна сполука 11 та ектейнасцидини і фталасцидин, а також нові та відомі сполуки зі спорідненою структурою.

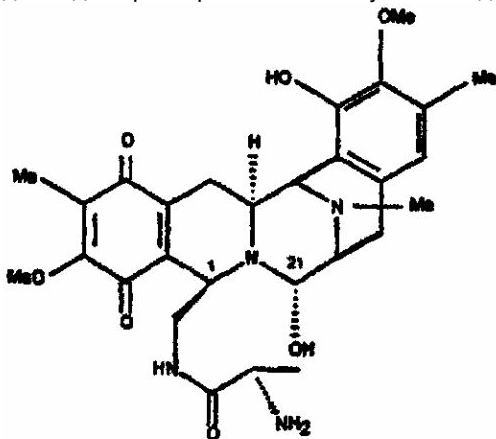
Переважними вихідними речовинами є сполуки формули (XV) або (XVI), де  $R^a$  і  $R$  обидва представляють водень. Переважними вихідними речовинами є сполуки формули (XV) або (XVI), де  $R^{15}$  представляє водень.



Крім того, переважними вихідними речовинами є сполуки формули (XV) або (XVI), де кільце E представляє фенольне кільце. Переважними вихідними речовинами також є сполуки формули (XV) або (XVI), де, принаймні, один, а краще два або три з  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{15}$  і  $R^{18}$  не є воднем.

Прикладами відповідних вихідних речовин даного винаходу є сафрамідин А, сафрамідин В, сафрамідин С, сафрамідин G, сафрамідин Н, сафрамідин S, сафрамідин Y<sub>3</sub>, сафрамідин Yd<sub>1</sub>, сафрамідин Ad<sub>1</sub>, сафрамідин Yd<sub>2</sub>, сафрамідин AH<sub>2</sub>, сафрамідин AH<sub>2</sub>Ac, сафрамідин AH<sub>1</sub>, сафрамідин AH<sub>1</sub>Ac, сафрамиин AR<sub>3</sub>, ренієрамідин А, ренієрамідин В, ренієрамідин С, ренієрамідин D, ренієрамідин Е, ренієрамідин F, ксестомідин, сафрамідин D, сафрамідин F, сафрамідин Mx-1, сафрамідин Mx-2, сафрацин А, сафрацин В і сафрамідин R. Переважні вихідні речовини мають ціаногрупу у положенні 21, для групи R<sup>21</sup>.

В особливо переважному аспекті свого втілення, даний винахід відноситься до напівсинтетичного способу, де стадії перетворення застосовують по відношенню до сафрацину В:

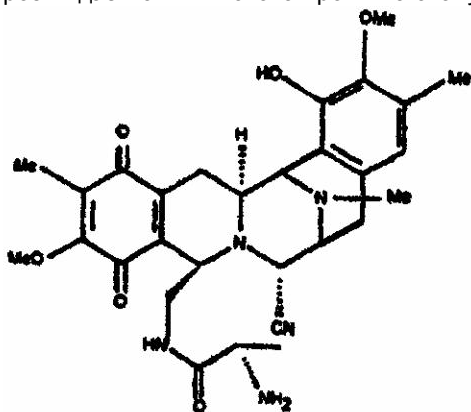


### САФРАЦИН В

Сафрацин В являє собою кільцеву систему, близькосторіднену до ектейнасцидинів. Дана сполука має ту ж саму пентациклічну структуру і той же тип заміщення у правому ароматичному кільці, кільці E. Крім того, сафрацин В має дуже велику подібність до деяких синтетичних проміжних сполук у загальному синтезі ET-743, а зокрема, до проміжної сполуки 11. Така проміжна сполука може бути перетворена у Et-743 з використанням добре відомого способу. Тому синтетичне перетворення сафрацину В у проміжну сполуку 11 пропонує напівсинтетичний спосіб одержання ET-743.

Таким чином, з вказаної сполуки сафрацину В, автори даного винаходу одержали проміжну сполуку 11, а з цієї проміжної сполуки 11, вони одержали конкретні сполуки, а зокрема, ектейнасцидини. Крім того, авторами даного винаходу був одержаний фталасцидин з сафрацину В. Даний винахід також відноситься до застосування сафрацину В для одержання проміжної сполуки 11, сполук фталасцидину, ектейнасцидину та інших проміжних сполук даного винаходу. Даний винахід також відноситься до описаних тут сполук, одержаних від інших вихідних речовин, що пропонуються, і до їх застосування для одержання вказаних сполук.

Більш переважні вихідні речовини даного винаходу мають 21-ціаногрупу. Найбільш переважною сполукою даного винаходу є сполука формули 2. Дана сполука була одержана безпосередньо з сафрацину В і розглядається як ключова проміжна сполука у напівсинтетичному способі.



### Сполука 2

У відповідному аспекті даного винаходу авторами був одержаний ціаносафрацин В шляхом ферментації штаму *Pseudomonas fluorescens*, який продукує сафрацин В, та обробки культивованого бульйону з використанням іонів ціаніду. Переважним штамом *Pseudomonas fluorescens* є штам A2-2, FERM BP-14, який використовували у процедурі, [описаний в EP055299]. Відповідним джерелом іонів ціаніду є ціанід калію. У типовій процедурі обробки, вказаний бульйон фільтрують і додають надлишок іонів ціаніду. Після перемішування протягом відповідного періоду часу, такого як 1 година, рН роблять лужним, тобто, рН9,5, а після екстракції органічним розчинником одержують неочищений екстракт, який може бути потім очищений з одержанням ціаносафрацину В.

Сафрацин В має аланільний боковий ланцюг. В одному з аспектів даного винаходу, авторами було

виявлено, що захист вільної аміногрупи групою Вос може давати значні переваги.

У загальних рисах, перетворення вихідної 21-ціаносполуки в аналог ектейнасцидину даного винаходу може бути здійснене відповідно до заявки РСТ, що одночасно розглядається, реєстраційний номер патентного повіреного wpp83894, в якій також заявляється пріоритет від дати подачі заявки РСТ, опублікованої як [WO 0069862 23 листопада 2000р.], і яка відноситься до напівсинтетичних способів і до нових сполук. Текст вказаної заявки, що одночасно розглядається, реєстраційний номер патентного повіреного wpp83894, вводиться у даний опис за допомогою посилання на ту частину опису винаходу, яка відсутня в описі даної заявки.

Звичайно напівсинтез аналога даного винаходу передбачає:

- a) перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця Е у фенольну систему;
- b) перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця А у фенольну систему;
- c) перетворення фенольної системи для кільця А у метилендіоксифенольне кільце; і
- d) дериватизацію, таку як ацилювання, якщо це необхідно.

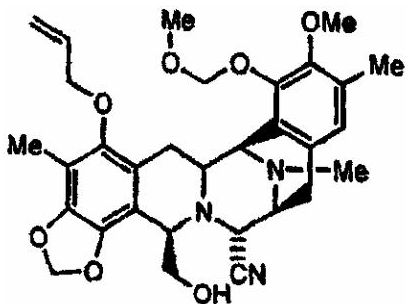
Стадія (a), перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця Е у фенольну систему, може бути здійснена стандартними методами відновлення. Відповідною системою реагентів є водень з каталізатором "паладій на вуглі", хоча можуть бути використані й інші системи відновлення.

Стадія (b), перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця А у фенольну систему, аналогічна стадії (a) і не потребує більш докладного опису.

Стадія (c), перетворення фенольної системи для кільця А у метилендіоксифенольне кільце, може бути здійснена декількома способами, можливо, разом зі стадією (b). Так, наприклад, хінонове кільце А може бути деметильоване по метокси-заміснику в 7-положенні, відновлене до дигідрохінону, та ацептоване відповідним електрофілічним реагентом, таким як  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\text{BrCH}_2\text{Cl}$  або аналогічним двовалентним реагентом з одержанням безпосередньо метилендіоксициклічної системи, або двовалентним реагентом, таким як тіокарбонілдіімідазол, з одержанням заміщеної метилендіоксициклічної системи, яка може бути перетворена у потрібне кільце.

Дериватизація на стадії (d) може включати ацилювання, наприклад, групою  $\text{R}^a\text{-CO-}$ , а також перетворення групи 12- $\text{NCH}_3$  у групу 12- $\text{NH}$  або 12- $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ . Вказане перетворення може бути здійснене до або після проведення інших стадій з використанням відповідних способів.

Як приклад можна зазначити, що для одержання нових аналогів доцільно перетворювати ціаносафрацин В більш коротким до більш прямим шляхом. Ціаносафрацин В може бути перетворений у проміжну сполуку 25:



#### Проміжна сполука-25

і з даного похідного можна одержати інші аналоги даного винаходу.

Один з способів даного винаходу передбачає перетворення ціаносафрацину В у проміжну сполуку 25 відповідно до реакційної схеми, яка включає, в основному, (1) видалення метоксигрупи, що є у кільці А, (2) відновлення кільця А і утворення метилендіоксигрупи в одній посудині, (3) гідроліз амідної функціональної групи у вуглецю 1, (4) перетворення одержаної аміногрупи у гідроксильну групу.

Перетворення 2-ціаносполуки у проміжну сполуку 25 звичайно передбачає проведення наведених нижче стадій (див. схему II):

утворення захищеної сполуки формули 14 за допомогою взаємодії сполуки 2 з трет-бутоксикарбонільним ангідридом;

перетворення сполуки 14 у ди-захищену сполуку формули 15 за допомогою її взаємодії з бромметилметиловим ефіром і діізопропілетиламіном в ацетонітрилі;

селективного видалення метоксигрупи з хінонової системи у сполуці 15 за допомогою взаємодії з метанольним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули 16;

перетворення сполуки 16 у метилендіоксисполуку формули 18 відповідно до наведеної нижче переважної послідовності реакцій: (1) відновлення хінонової групи сполуки 16 у присутності 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) перетворення гідрохінонової проміжної сполуки у метилендіоксисполуку формули 17 за допомогою взаємодії з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) перетворення сполуки 17 у сполуку формули 18 за допомогою захисту вільної гідроксильної групи як групи  $\text{OCH}_2\text{R}$ . Дану реакцію взаємодії здійснюють з використанням  $\text{BrCH}_2\text{R}$  та карбонату цезію, де R може представляти арил,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{OR}'$  і т.п.;

видалення трет-бутоксикарбонільних і метоксиметильних захисних груп сполуки 18 за допомогою її взаємодії з розчином HCl у діоксані з одержанням сполуки формули 19. Вказану реакцію взаємодії також здійснюють за допомогою змішування сполуки 18 з розчином трифтороцтової кислоти у ди-хлорметані;

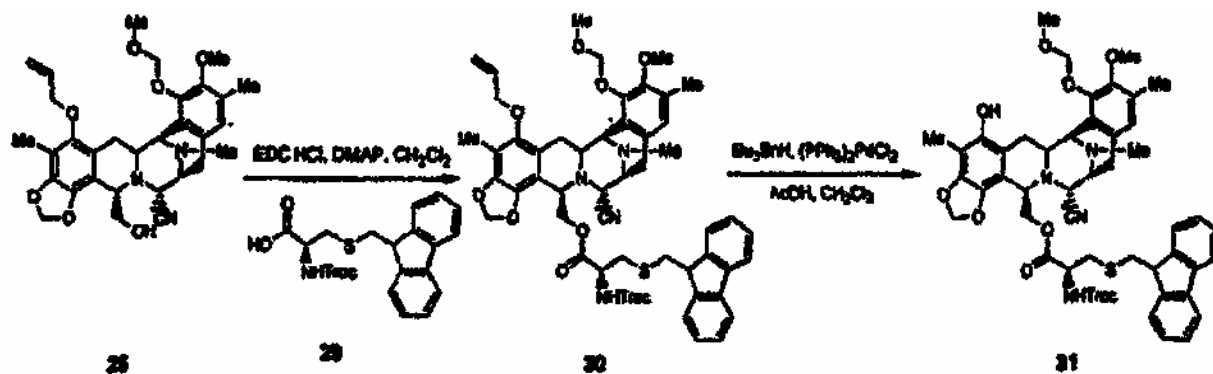
утворення тіосечовинної сполуки формули 20 за допомогою взаємодії сполуки 19 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки формули 20 в амінову сполуку формули 21 за допомогою реакції з розчином хлористого водню у діоксані;

перетворення сполуки формули 21 у N-Трос-похідне 22 за допомогою реакції з

перетворення захищеної сполуки формули 30 у похідне фенолу 31 шляхом відщеплення алільної групи з використанням гідриду трибутилолова і дихлорпаладію-біс(трифенілфосфіну);

перетворення сполуки фенолу формули 31 у сполуку формули 32 шляхом окиснення ангідридом бензолселенінової кислоти при низькій температурі;



Описаний вище спосіб перетворення проміжної сполуки 25 може бути підданий стандартній модифікації для одержання інших похідних.

Більш детально, перетворення вихідної 21-ціаносполуки у відповідний продукт даного винаходу, такий як продукт формули (XX), звичайно включає наступні стадії:

- перетворення, якщо це необхідно, жінової системи для кільця E у фенольну систему;
- утворення групи R<sup>5</sup> в 5-положенні кільця A;
- утворення групи R<sup>1</sup> в 1-положенні кільця B;
- перетворення, якщо це необхідно, жінової системи для кільця A у фенольну систему;
- перетворення вказаної фенольної системи кільця A у метилendioксифенольне кільце.

Дані стадії мають велику подібність до попередніх стадій. Стадія (с) звичайно передбачає утворення групи -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> в 1-положенні та її ацилювання.

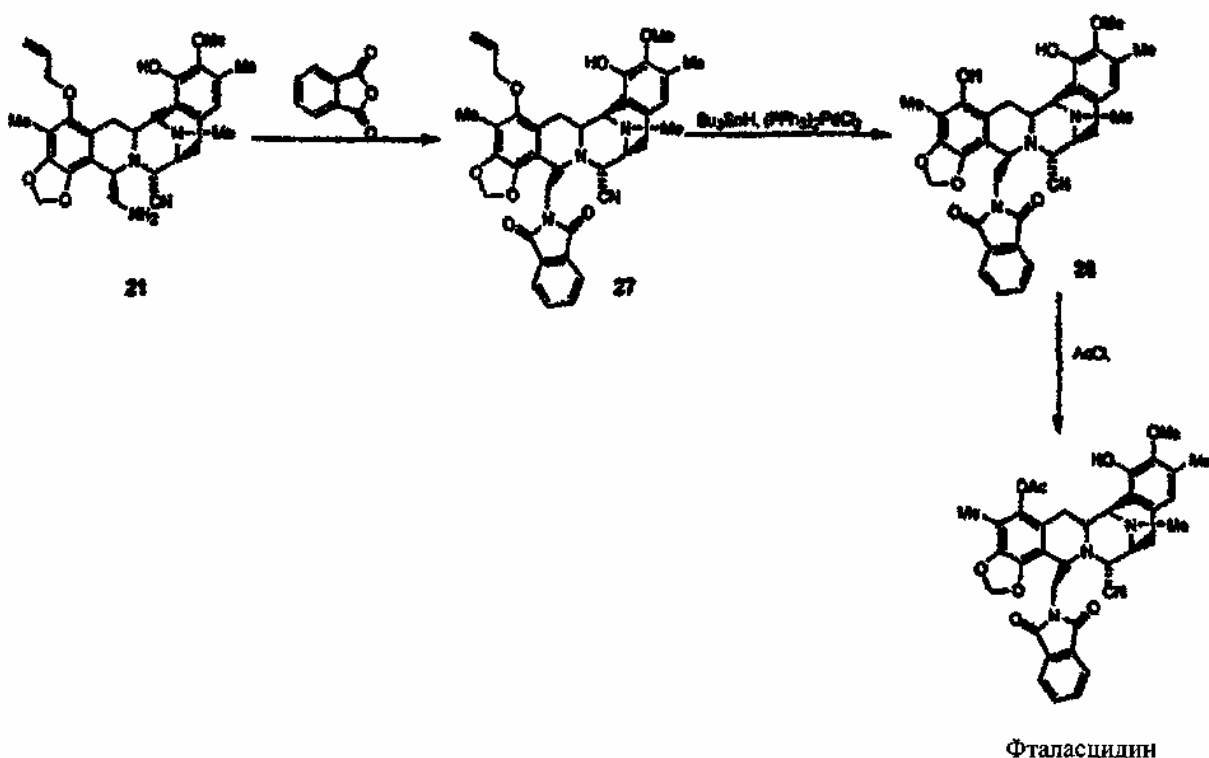
Фталасцидин може бути одержаний з використанням проміжних сполук, описаних у способі перетворення ціаносафрацину В у проміжну сполуку 25. Так, наприклад, проміжні сполуки 21 і 17 є відповідними вихідними речовинами для одержання фталасцидину та інших аналогів даного винаходу.

Як показано на схемі V, синтетичний спосіб утворення фталасцидину з проміжної сполуки 21 включає послідовні стадії:

перетворення сполуки 21 у сполуку формули 27 за допомогою реакції з ангідридом фталевої кислоти у дихлорметані і карбонілдіімідазолом;

перетворення сполуки 27 у фталасцидин за допомогою реакції з гідридом трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіном) або з основним середовищем і подальшої реакції з ацетилхлоридом.

Схема V



Як показано на схемі VI, синтетичний спосіб одержання фталасцидину з проміжної сполуки 17 включає послідовні стадії:

ацетилювання гідроксильної групи сполуки формули 17 ацетилхлоридом і піридином з одержанням ацетильованої проміжної сполуки формули 42;

видалення трет-бутоксикарбонільної і метилоксиметильної захисних груп сполуки 42 за допомогою її взаємодії з розчином HCl у діоксані з одержанням сполуки формули 43. Дана реакція може бути також здійснена шляхом змішування сполуки 42 з розчином трифтороцтової кислоти у дихлорметані;

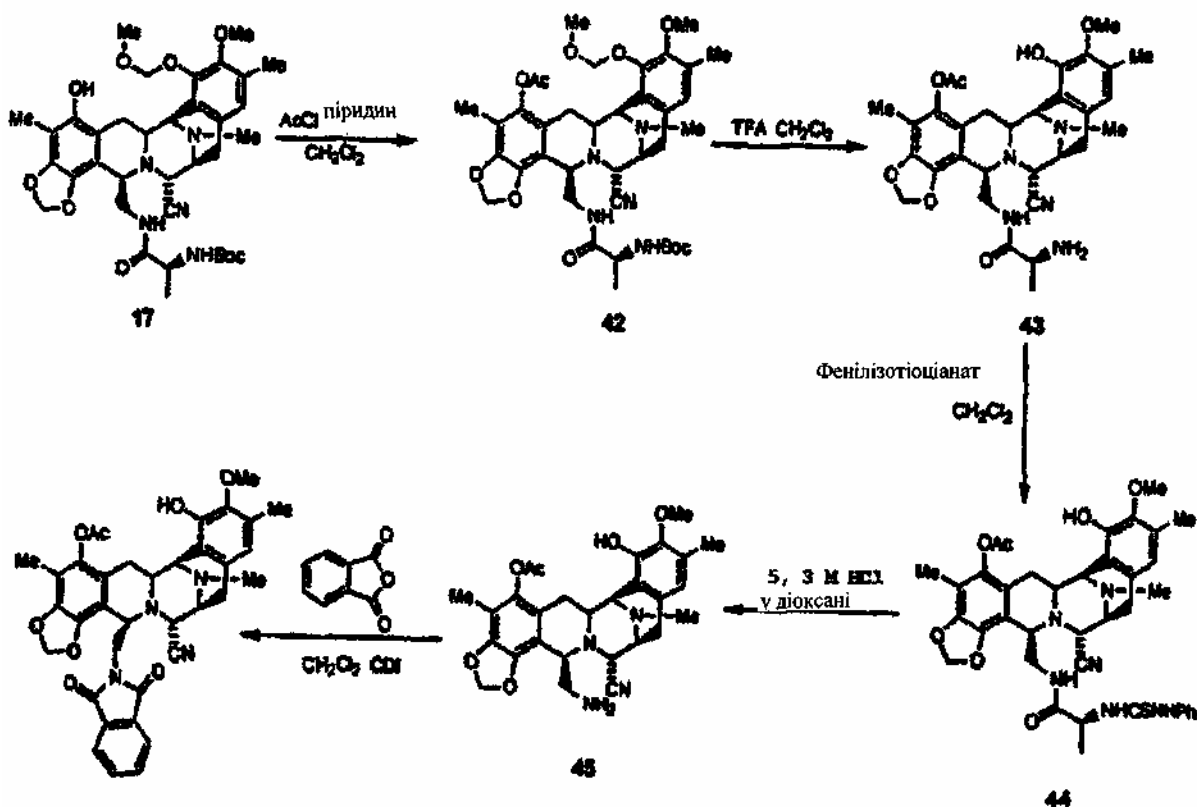
утворення сполуки тіосечовини формули 44 внаслідок взаємодії сполуки 43 з фенолізотіоціанатом;

перетворення сполуки формули 44 в амінову сполуку формули 45 за допомогою реакції з розчином хлористого водню у діоксані;

перетворення сполуки 45 у фталасцидин за допомогою реакції з ангідридом фталевої кислоти у дихлорметані і карбонілдіімідазолом.

Інші аналоги можуть бути одержані, наприклад, зі сполук 43 або 45 аналогічним способом.

Схема VI



Фталасцидин

Перетворення вихідної 21-ціаносполуки у проміжну сполуку 11 або відповідну проміжну сполуку формули (XXI) звичайно включає наступні стадії:

- перетворення, якщо це необхідно, жінової системи для кільця E у фенольну систему;
- утворення групи -ORot<sup>1</sup> у 18-положенні кільця E;
- утворення групи -CH<sub>2</sub>-ORot<sup>2</sup> у 1-положенні кільця B;
- перетворення, якщо це необхідно, жінової системи для кільця A у фенольну систему;
- перетворення вказаної фенольної системи кільця A у метилendioксифенольне кільце.

На стадії (b), утворення групи -ORot<sup>1</sup> у 18-положенні кільця E є типовою реакцією захисту для фенольної групи, і, у цьому випадку, яких-небудь конкретних коментарів не потрібно. Відповідні умови вибирають в залежності від природи захисної групи. Інші стадії аналогічні іншим реакціям.

На стадії (c), утворення групи -CH<sub>2</sub>-ORot<sup>2</sup> у 1-положенні кільця B звичайно здійснюють за допомогою утворення групи -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> у 1-положенні з подальшим перетворенням функціональної аміногрупи у функціональну гідроксигрупу та захистом. Таким чином, якщо вихідна речовина має групу R<sup>1</sup>, яка являє собою -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CR<sup>25a</sup>R<sup>25b</sup>R<sup>25c</sup>, то потрібно видалити N-ацильну групу. Якщо вихідна речовина має групу R<sup>1</sup>, яка являє собою -CH<sub>2</sub>-O-CO-R, то для одержання ектейнасцидинового продукту, в якому R<sup>1</sup> має те ж саме значення, яких-небудь змін не потрібно. Для одержання інших продуктів потрібно видалити O-ацильну групу. Для здійснення таких реакцій деацильовання існують різні способи. В одному варіанті деацильовання та перетворення у функціональну гідроксигрупу здійснюють в одну стадію. Потім, гідроксигрупа може бути ацильована або яким-небудь іншим способом перетворена у відповідну групу R<sup>1</sup>.

[У патенті США №5721362] описані синтетичні способи одержання ET-743 шляхом тривалого багатостадійного синтезу. Однією з проміжних сполук цього синтезу є проміжна сполука 11. Одержання

перетворення сполуки формули 8 у метилендіоксисполуку формули 9 відповідно до наступної переважної

послідовності реакцій: (1) відновлення хінонової групи сполуки 8 з використанням 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) перетворення гідрохінонової проміжної сполуки у метилендіоксисполуку формули 9 за допомогою взаємодії з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) перетворення сполуки формули 9 у сполуку формули 10 шляхом захисту вільної гідроксильної групи як групи  $\text{OCH}_2\text{R}$  за допомогою взаємодії з  $\text{BrCH}_2\text{R}$  і карбонатом цезію, де R може представляти арил,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , OR' і т.п.;

перетворення ацетамідної групи сполуки формули 10 у відповідну гідроксильну групу формули 11 за допомогою взаємодії з тетроксидом азоту у суміші оцтової кислоти і ацетату оцтової кислоти, з подальшою обробкою гідроксидом натрію; альтернативно, може бути використаний нітрит натрію у суміші оцтового ангідриду та оцтової кислоти, з подальшою обробкою гідроксидом натрію; альтернативно, ацетамідна група сполуки формули 10 може бути перетворена у первинну амінову групу за допомогою взаємодії з гідразином або з  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, а потім з гідразином; причому, такий первинний амін може бути перетворений у відповідну гідроксильну групу (сполука формули 11) шляхом окисного перетворення первинного аміну у відповідний альдегід з використанням бензолсульфонату 4-форміл-1-метилпіридинію або іншого іона піридинію, а потім з використанням DBU, або обробки іншою основою з подальшим гідролізом і відновленням альдегіду до відповідної гідроксильної групи з використанням алюмогідриду літію або іншого відновника;

утворення захищеної сполуки формули 26 в результаті взаємодії з трет-бутилдифенілсилілхлоридом і диметиламінопіридином у дихлорметані;

перетворення силілованої сполуки формули 26 у проміжну сполуку 11 шляхом видалення захисної групи  $\text{OCH}_2\text{R}$  і реакції в умовах відновлення або у кислотних умовах. Звичайно, ці процедури здійснюються з використанням паладієвої черні в атмосфері водню або водній TFA або гідриду трибутилолова і дихлорбіс(трифеніл фосфінпаладію).

Ще в одному переважному варіанті даного винаходу, ціаносполука формули 2 може бути перетворена у проміжну сполуку 11 з використанням розширення схеми II, що включає додаткові стадії:

утворення захищеної гідроксисполуки формули 26 за допомогою взаємодії сполуки 25 з трет-бутилдифенілсилілхлоридом у присутності основи;

кінцевого відщеплення алільної групи під дією гідриду трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіну) у сполуці 26 з утворенням проміжної сполуки 11.

Таким чином, ціаносафразин В може бути перетворений у ряд проміжних сполук і похідних з потенційною протипухлинною терапевтичною активністю. Дані проміжні сполуки можуть бути одержані з вже описаних сполук або з використанням альтернативних способів.

Описані тут проміжні сполуки включають сполуку 47 і ряд амідних похідних, одержаних з використанням сполук 45 або 43.

На схемі VIII представлено одержання сполуки 47 відповідно до наведеної нижче послідовності реакцій:

утворення сполуки тіосечовини формули 3 за допомогою взаємодії сполуки формули 2 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки тіосечовини формули 3 в ацетамід формули 5 шляхом гідролізу у кислому середовищі з подальшим доданням оцтового ангідриду; причому, проміжна амінова сполука формули 4 може бути виділена шляхом гасіння гідролізу у кислому середовищі бікарбонатом натрію, але дана проміжна сполука є дуже нестабільною і швидко перетворюється у п'ятичленний циклічний імін, що називається сполукою 6;

утворення захищеної сполуки формули 7 внаслідок взаємодії з бромметилметиловим простим ефіром і діізопропілетиламіном у дихлорметані;

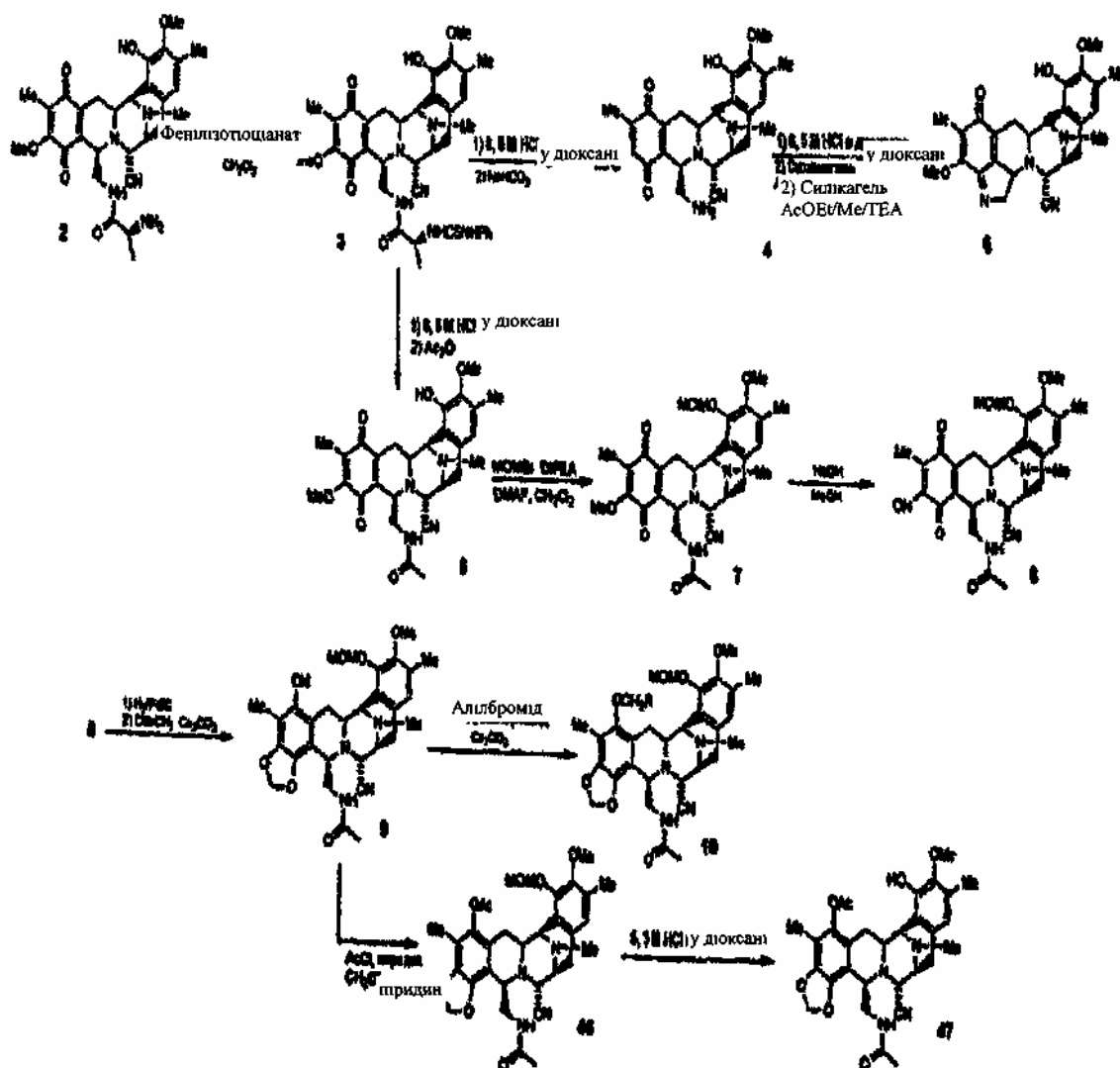
селективного деметилювання метоксигрупи хінонової системи сполуки формули 7 з одержанням сполуки формули 8 за допомогою взаємодії з метанольним розчином гідроксиду натрію;

перетворення сполуки формули 8 у метилендіоксисполуку формули 10 відповідно до наступної переважної послідовності реакцій: (1) відновлення хінонової групи сполуки 8 у присутності 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) перетворення гідрохінонової проміжної сполуки у метилендіоксисполуку формули 9 за допомогою взаємодії з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) перетворення сполуки формули 9 у сполуку формули 10 шляхом захисту вільної гідроксильної групи як алілокси групи і взаємодії з аліл бромідом і карбонатом цезію;

перетворення сполуки формули 9 в ацетильне похідне 46 за допомогою взаємодії з ацетилхлоридом у піридині;

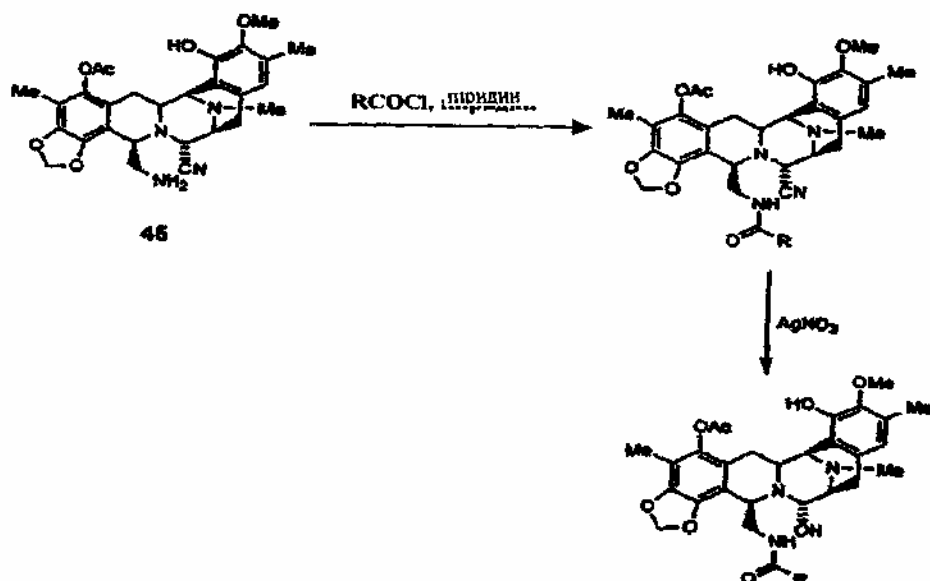
перетворення сполуки формули 46 у сполуку 47 зі знятим захистом за допомогою взаємодії з хлористоводневою кислотою у діоксані.

### Схема VIII



Інші цінні амідні проміжні похідні одержують з вже описаної проміжної сполуки 45 відповідно до наступної схеми:

### Схема IX



Друга стадія є необов'язковою. Цей спосіб є важливою частиною даного винаходу, а особливо у тому



випадку, коли група R представляє групу  $R^a$ , визначену раніше. Крім того, схема VIII може бути легко розширена для одержання сполук формули (XXIII) шляхом включення у вихідну речовину іншої групи у 5-положенні, або групи, яка повинна бути безпосередньо включена у даний продукт, або групи, яка може бути видалена або як-небудь інакше модифікована з утворенням потрібної групи.

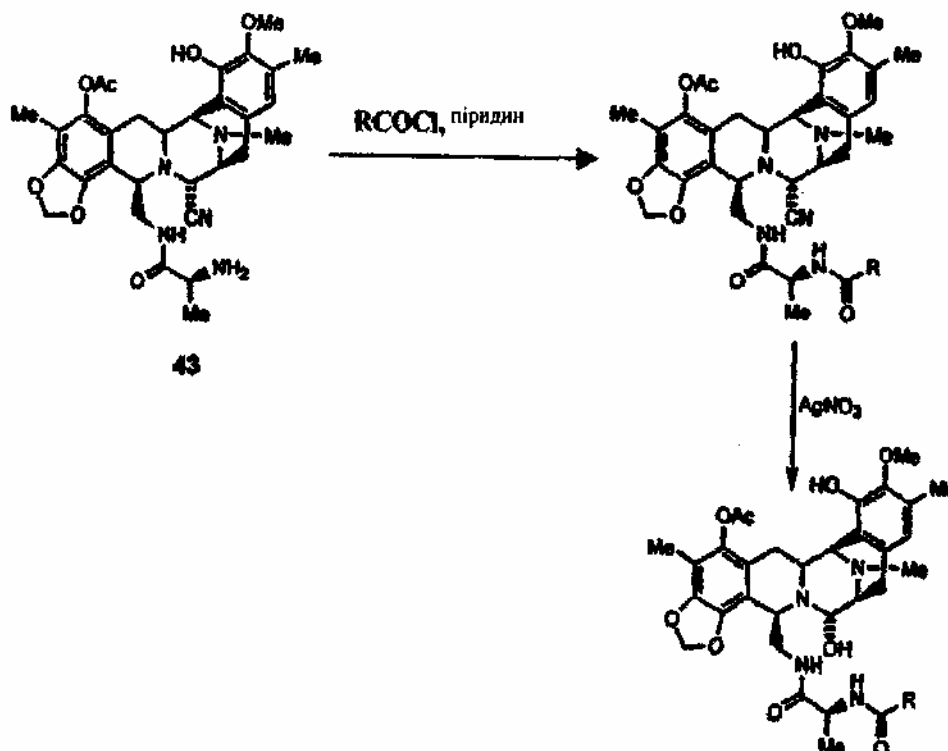
Зі сполуки 45 може бути одержана група аналогів відповідно до наведеної нижче послідовності реакцій:

ацилювання аміногрупи сполуки формули 45 ацильними похідними широкого ряду з одержанням відповідних амідів, де переважними ацильними групами є ацетил, цинамоїлхлорид, п-трифторцинамоїлхлорид, ізовалерилхлорид, фенолізотіоціанат або амінокислоти, або інші приклади раніше вказаних груп  $R^aCO-$ ,

перетворення групи CN у групу OH за допомогою взаємодії з нітратом срібла у суміші  $AcN/H_2O$ .

Інші цінні амідні проміжні похідні одержують з вже описаної проміжної сполуки 43 відповідно до наступної схеми:

## Схема X

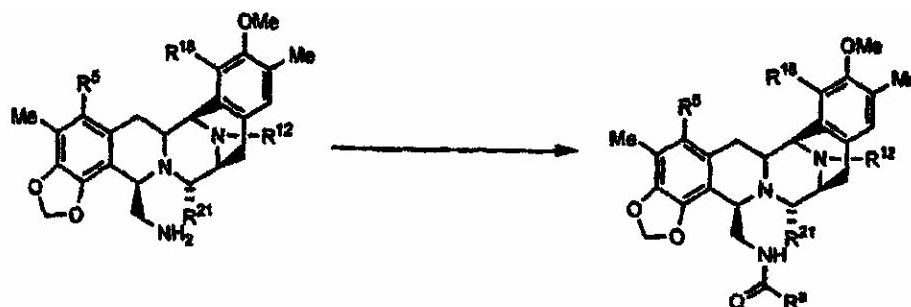


Зі сполуки 43 може бути одержана інша група похідних, що представляють інтерес, відповідно до наведеної нижче послідовності реакцій:

(а) ацилювання аміногрупи сполуки формули 43 ацильними похідними широкого ряду з одержанням відповідних амідів, де переважними ацильними групами є ацетил, цинамоїлхлорид, п-трифторцинамоїлхлорид, ізовалерилхлорид або амінокислоти, або інші приклади раніше вказаних груп  $R^aCO-$ ,

(б) перетворення групи CN у групу OH за допомогою взаємодії з нітратом срібла у суміші  $AcN/H_2O$ .

Що стосується активних сполук, то важливий спосіб їх одержання відповідно до даного винаходу описаний нижче:



де  $R^5$  у кінцевому продукті представляє групу, визначену для сполуки (XXII), але, у вихідній речовині, він може бути іншим і перетворений у вказану групу у ході даного процесу,

$R^{18}$  представляє гідроксигрупу у кінцевому продукті, але у вихідній речовині, він може бути захищеною гідроксигрупою і перетворений у вказану групу у ході даного процесу,

$R^{12}$  у кінцевому продукті може бути такою ж групою, як і у вихідній речовині, або він може бути

перетворений в неї у ході вказаного процесу,

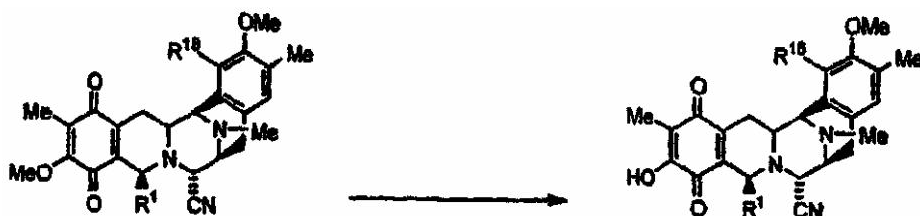
$R^{21}$  у кінцевому продукті є таким, як він був визначений вище, і якщо він представляє гідроксигрупу, то вона може бути утворена з ціаногрупи у ході даного процесу,

$R^a$  визначений вище і може бути потім ацильований у ході даного процесу з одержанням кінцевого продукту, що має ацильовану групу  $R^a$ , як вказувалося вище.

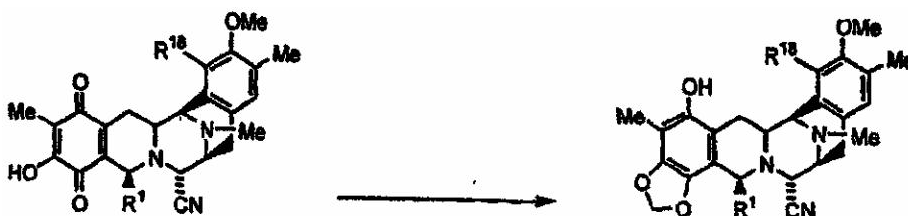
$R^5$ , переважно, представляє оксіацетильну або іншу невелику оксіацетильну групу у вихідній речовині, і не змінюється у процесі реакції.  $R^{18}$ , переважно, представляє гідроксигрупу у вихідній речовині, і не змінюється у процесі реакції.

$R^{12}$ , переважно, представляє  $-NCH_3$  у вихідній речовині, і не змінюється у процесі реакції.  $R^{21}$  у кінцевому продукті є таким, як він був визначений вище, і якщо він представляє гідроксигрупу, то вона може бути утворена з ціаногрупи у ході даного процесу.  $R^a$  у кінцевому продукті переважно є таким, як він визначений для сполуки формули (XIII).

Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:

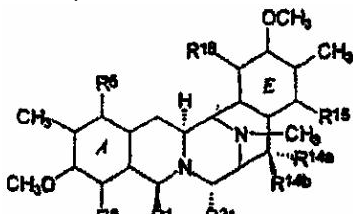


Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:



Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію, де групу  $R^1$ , яка представляє амінометилен, перетворюють у гідроксиметиленову групу.

Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію для одержання 21-ціаносполуки формули (XVI), яка передбачає взаємодію сполуки формули (XV):



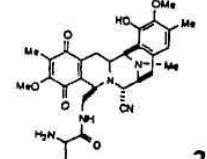
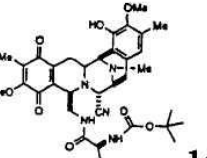
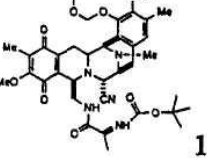
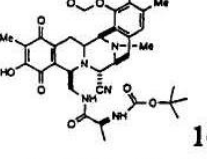
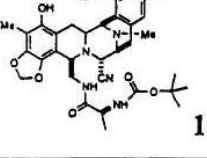
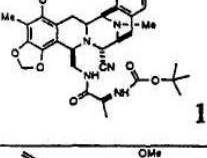
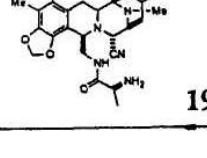
де  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{18}$  визначені вище, а  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з джерелом іонів ціаніду, з одержанням потрібної 21-ціаносполуки.

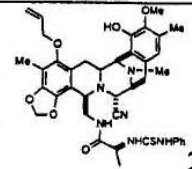
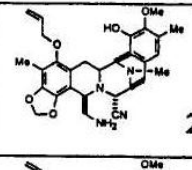
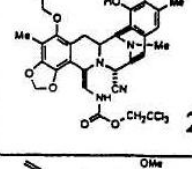
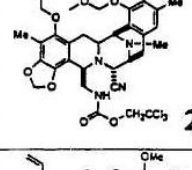
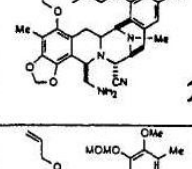
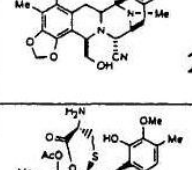
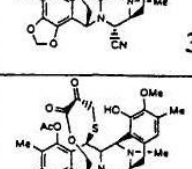
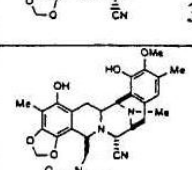
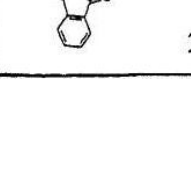
Крім того, також розглядаються способи з використанням інших сполук, що містять нуклеофіл, для одержання аналогічних сполук формули (XVI), де 21-положення захищене іншою нуклеофільною групою, групою 21-Nuc. Так, наприклад, 21-Nuc-сполука формули (XVI) з алкіламіновим замісником у 21-положенні може бути одержана за допомогою взаємодії сполуки формули (XV), де  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з відповідним алкіламіном. 21-Nuc-сполука формули (XVI) з алкілтіозамісником у 21-положенні може бути одержана за допомогою взаємодії сполуки формули (XV), де  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з відповідним алкантіолом. Альтернативно, 21-Nuc-сполука формули (XVI) з  $\alpha$ -карбоніалкільним замісником у 21-положенні може бути одержана за допомогою взаємодії сполуки формули (XV), де  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з відповідною карбонільною сполукою, звичайно у присутності основи. Для одержання інших 21-Nuc-сполук існують інші способи синтезу.

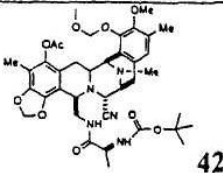
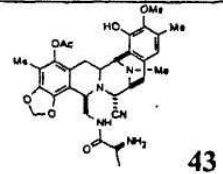
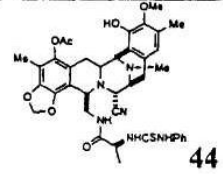
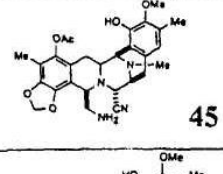
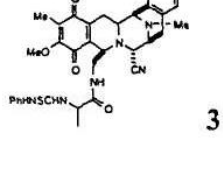
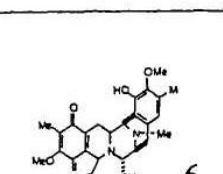

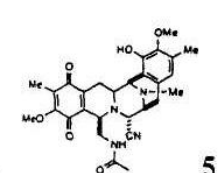
Інша важлива реакція даного винаходу включає обробку 21-ціанопродукту даного винаходу для одержання 21-гідроксисполуки. Такі сполуки представляють інтерес з точки зору їх властивостей *in vivo*.

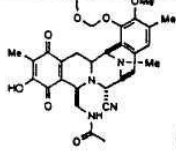
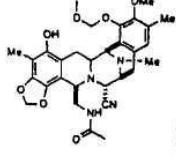
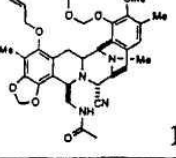
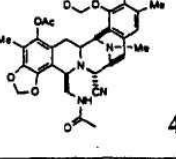
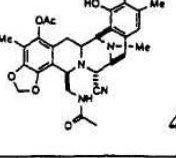
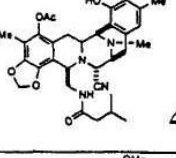
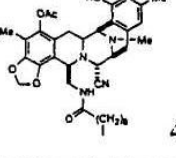
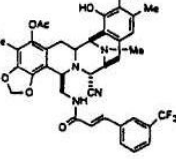
Щоб виключити будь-які сумніви, потрібно зазначити, що стереохімічні структури, вказані в описі даної патентної заявки, базуються на авторському представленні точної стереохімії природних продуктів. Якщо брати до уваги той факт, що була виявлена помилка у відношенні стереохімії, то необхідно внести відповідну поправку у формули, представлені в описі даної заявки. Крім того, якщо врахувати, що вказані способи синтезу можуть бути модифіковані, то даний винахід розповсюджується і на стереоізомери.

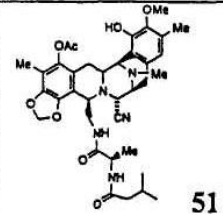
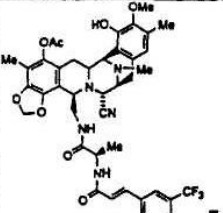
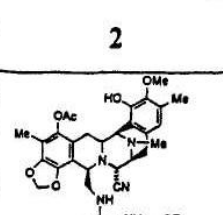
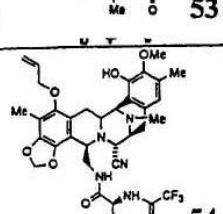
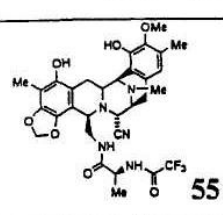
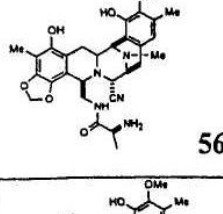
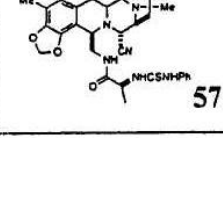
ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ

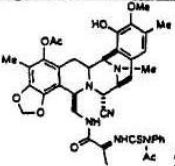
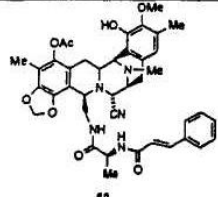
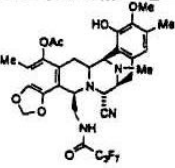
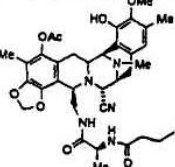
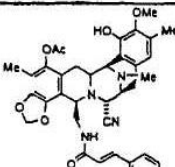
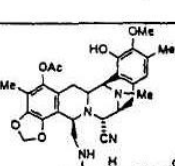
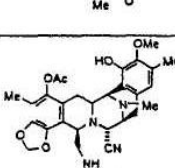
| Сполука   | IC <sub>50</sub> (μM) |       |       |        |       |        |
|---|-----------------------|-------|-------|--------|-------|--------|
|   | P-388                 | A-549 | HT-29 | MEL-28 | CV-1  | DU-145 |
|  <p>2</p>    | 0.009                 | 0.018 | 0.018 | 0.018  | 0.023 |        |
|  <p>14</p>   | 0.15                  | >0.15 | 0.15  | >0.15  |       |        |
|  <p>15</p>   | 1.44                  | 1.44  | 1.44  | 1.44   |       |        |
|  <p>16</p>  | >1.5                  | >1.5  | >1.5  | >1.5   |       |        |
|  <p>17</p> | 1.4                   | 1.4   | 1.4   | 1.4    |       |        |
|  <p>18</p> | 0.01                  | 0.01  | 0.01  | 0.01   |       |        |
|  <p>19</p> | 0.08                  | 0.16  | 0.01  | 0.16   |       |        |

|   |       |       |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <br>20   | 0.01  | 0.01  | 0.01  | 0.01  |       |       |
| <br>21   | 0.019 | 0.019 | 0.019 | 0.019 |       |       |
| <br>22   | 0.014 | 0.014 | 0.014 | 0.014 | 0.014 | 0.014 |
| <br>23   | 0.13  | 0.13  | 0.13  | 0.13  | 0.13  | 0.13  |
| <br>24  | 0.18  | 1.8   | 1.8   | 1.8   | 1.8   | 1.8   |
| <br>25 | 0.2   | 0.2   | 0.2   | 0.2   |       | 0.2   |
| <br>35 | 0.008 | 0.008 | 0.008 | 0.008 |       |       |
| <br>36 | 0.01  | 0.01  | 0.01  | 0.01  |       |       |
| <br>28 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |

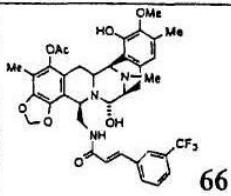
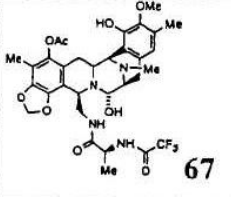
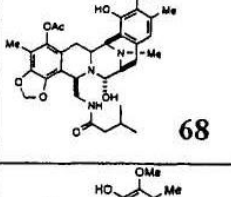
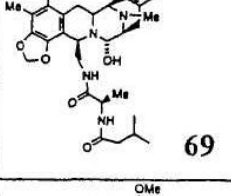
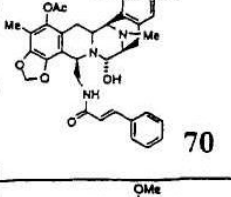
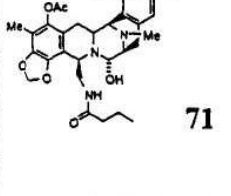
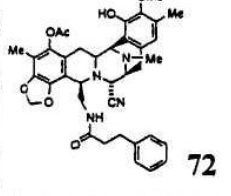
|  |       |       |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  <p>42</p>  | 0.13  | 0.13  | 0.13  | 0.13  |       | 0.13  |
|  <p>43</p>  | 0.008 | 0.016 | 0.008 | 0.008 |       | 0.016 |
|  <p>44</p>  | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |       | 0.001 |
|  <p>45</p>  | 0.01  | 0.01  | 0.01  | 0.01  |       | 0.01  |
|  <p>3</p>  | 0.015 | 0.015 | 0.015 | 0.015 | 0.018 |       |
|  <p>6</p> | 2.171 | 2.171 | 2.171 | 2.171 | 2.171 |       |
|  <p>5</p> | 0.005 | 0.005 | 0.005 | 0.005 |       |       |
|  <p>7</p> | 0.22  | 0.22  | 0.22  | 0.22  | 0.22  |       |

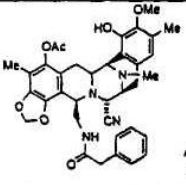
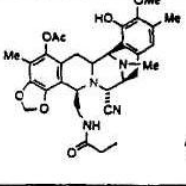
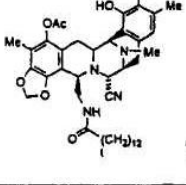
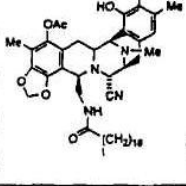
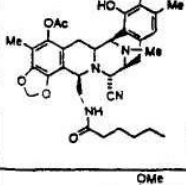
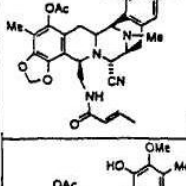
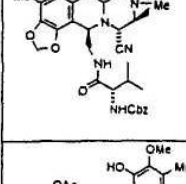
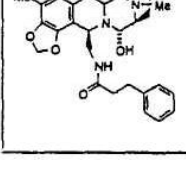
|   |    |        |        |        |        |       |        |
|---|----|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
|    | 8  | >9     | >18.1  | >18.1  | >18.1  | >18.1 |        |
|    | 9  | >1.77  | >1.77  | >1.77  | >1.77  |       | >1.77  |
|    | 10 | >1.65  | >1.65  | >1.65  | >1.65  |       | >1.65  |
|    | 46 | 0.016  | 0.016  | 0.016  | 0.016  |       | 0.016  |
|   | 47 | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |       | 0.001  |
|  | 48 | 0.0008 | 0.001  | 0.0008 | 0.0008 |       | 0.001  |
|  | 49 | 0.007  | 0.007  | 0.007  | 0.007  |       | 0.007  |
|  | 50 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |       | 0.0001 |

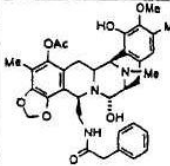
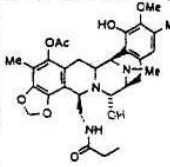
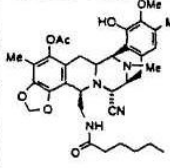
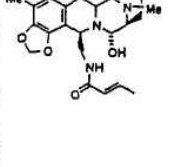
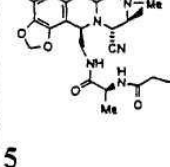
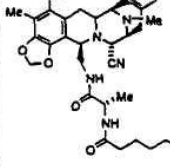
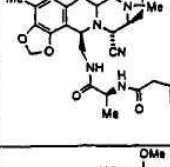
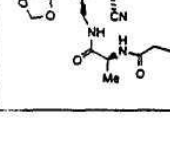
|   |        |        |        |        |  |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--|--------|
|  <p>51</p>         | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
|  <p>5</p> <p>2</p> | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
|  <p>53</p>         | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
|  <p>54</p>        | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
|  <p>55</p>       | 0.01   | 0.01   | 0.01   | 0.01   |  | 0.01   |
|  <p>56</p>       | 0.18   | 0.9    | 0.18   | 0.8    |  | 0.9    |
|  <p>57</p>       | 0.14   | 0.14   | 0.14   | 0.14   |  | 0.14   |

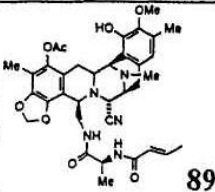
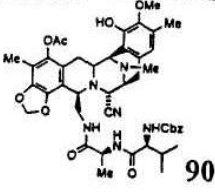
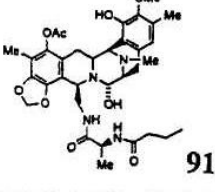
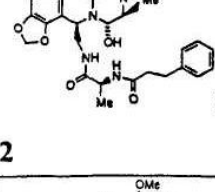
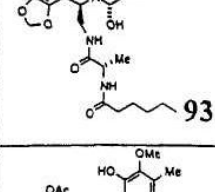
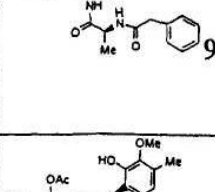
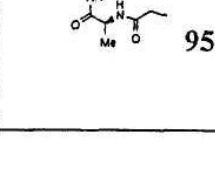
|   |        |        |        |        |  |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--|--------|
| <br>58   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
| <br>60   | 0.001  | 0.001  | 0.0001 | 0.001  |  | 0.0005 |
| <br>61   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
| <br>62   | 0.001  | 0.001  |        | 0.0005 |  | 0.001  |
| <br>63 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
| <br>64 | 0.001  | 0.001  |        | 0.001  |  | 0.001  |
| <br>65 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |

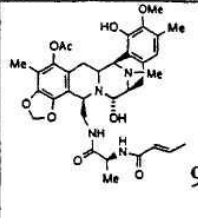
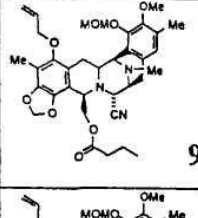
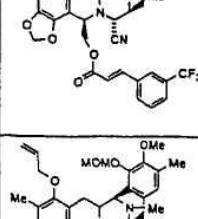
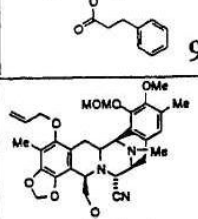
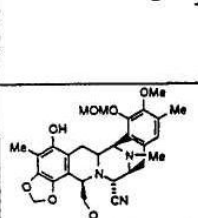
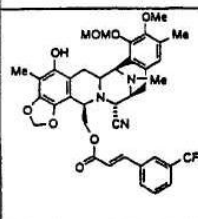



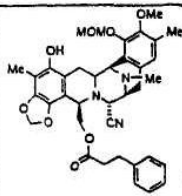
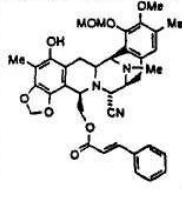
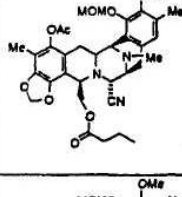
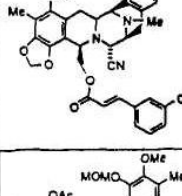
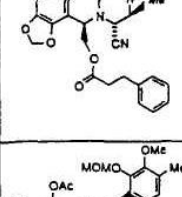
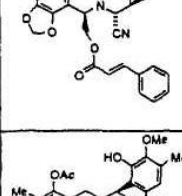
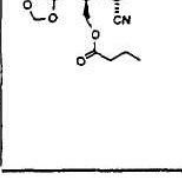
|   |        |        |        |        |  |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--|--------|
|  <b>66</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
|  <b>67</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
|  <b>68</b>   | 0.0008 | 0.001  | 0.0008 | 0.0008 |  | 0.001  |
|  <b>69</b>   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
|  <b>70</b> | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |
|  <b>71</b> | 0.0008 | 0.0008 | 0.0001 | 0.0008 |  | 0.0001 |
|  <b>72</b> | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |

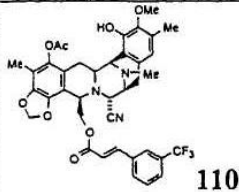
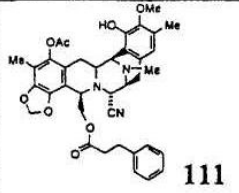
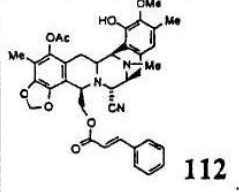
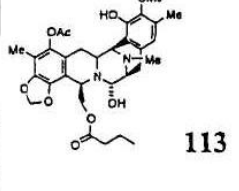
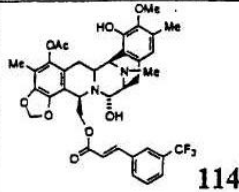
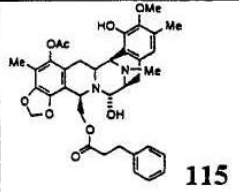
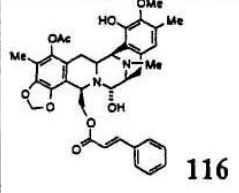
|   |        |        |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  <b>73</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0001 |
|  <b>74</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0001 |
|  <b>75</b>   | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |        | 0.1    |
|  <b>76</b>   | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |        | 0.1    |
|  <b>77</b>  | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
|  <b>78</b> | 0.0001 | 0.0008 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0008 |
|  <b>79</b> | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |        | 0.001  |
|  <b>80</b> | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0001 |

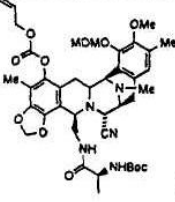
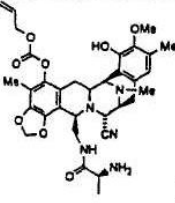
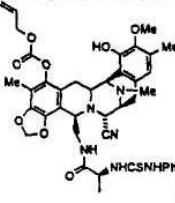
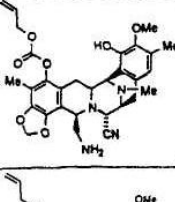
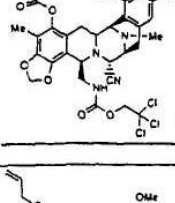
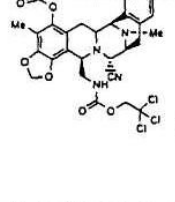
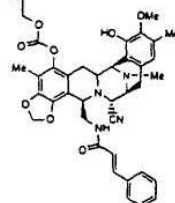
|   |        |        |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  <b>81</b>   | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 |        | 0.0007 |
|  <b>82</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0001 |
|  <b>83</b>   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
|  <b>84</b>  | 0.0001 | 0.0008 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0008 |
|  <b>85</b> | 0.0006 | 0.001  | 0.0006 | 0.001  |        | 0.0006 |
|  <b>86</b> | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |
|  <b>87</b> | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |        | 0.0001 |
|  <b>88</b> | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 |        | 0.0007 |

|   |        |        |        |        |       |        |
|---|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| <br>89   | 0.001  | 0.007  | 0.001  | 0.001  |       | 0.007  |
| <br>90   | 0.01   | 0.01   | 0.01   | 0.01   |       | 0.01   |
| <br>91   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |       | 0.001  |
| <br>9   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |       | 0.0001 |
| 2   |        |        |        |        |       |        |
| <br>93 | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001 | 0.001  |
| <br>94 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 |       | 0.0007 |
| <br>95 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |       | 0.0001 |

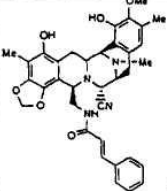
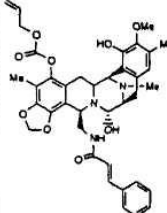
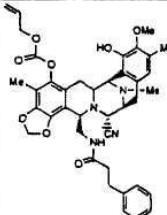
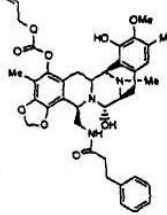
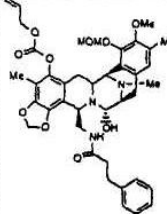
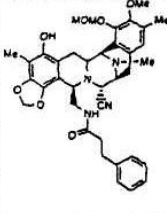
|  |       |       |       |       |     |       |
|--|-------|-------|-------|-------|-----|-------|
|  <p>96</p>    | 0.001 | 0.007 | 0.001 | 0.001 |     | 0.007 |
|  <p>97</p>    | >1    | >1    | >1    | >1    |     | >1    |
|  <p>98</p>    | >1    | >1    | >1    | >1    |     | >1    |
|  <p>99</p>   | 0.7   | 0.7   | 0.7   | 0.7   | 0.7 | 0.7   |
|  <p>100</p> | 0.1   | 0.1   | 0.1   | 0.1   |     | 0.1   |
|  <p>101</p> | 0.1   | 0.1   | 0.1   | 0.1   |     | 0.1   |
|  <p>102</p> | 0.1   | 0.1   | 0.1   | 0.1   |     | 0.1   |

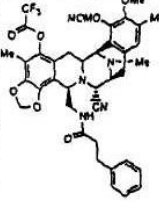
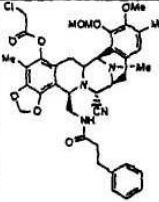
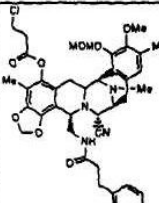
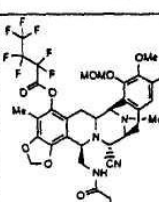
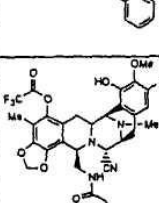
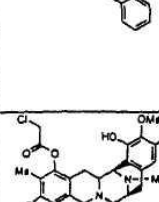
|  |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
|  <b>103</b>   | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
|  <b>104</b>   | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
|  <b>105</b>   | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
|  <b>106</b>  | 0.6    | 0.6    | 0.6    | 0.6    | 0.6    |
|  <b>107</b> | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
|  <b>108</b> | 0.01   | 0.07   | 0.07   | 0.07   | 0.07   |
|  <b>109</b> | 0.0001 | 0.0008 | 0.0008 | 0.0008 | 0.0008 |

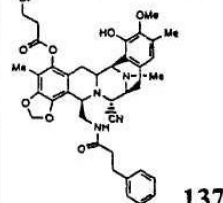
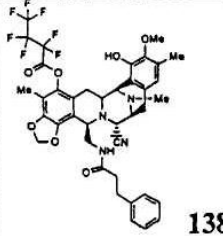
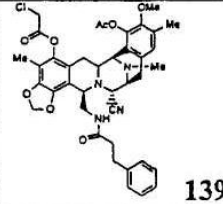
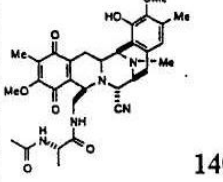
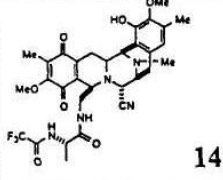
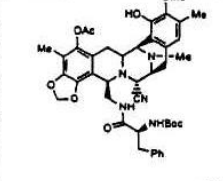
|  |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| <br>110   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |
| <br>111   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>112   | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 |
| <br>113   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>114 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>115 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>116 | 0.0001 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0007 |

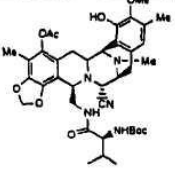
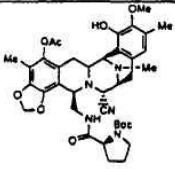
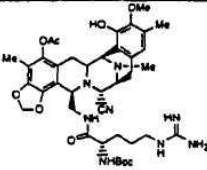
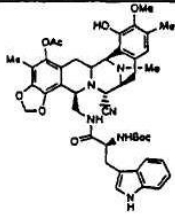
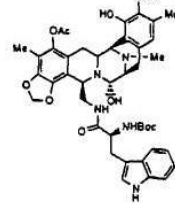
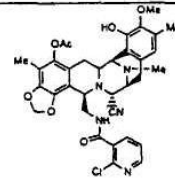
|   |        |        |        |        |  |        |
|---|--------|--------|--------|--------|--|--------|
| <br><b>117</b>   | 0.06   | 0.06   | 0.06   | 0.06   |  | 0.06   |
| <br><b>118</b>   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
| <br><b>119</b>   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |  | 0.001  |
| <br><b>120</b>  | 0.06   | 0.06   | 0.06   | 0.06   |  | 0.06   |
| <br><b>121</b> | 0.006  | 0.006  | 0.006  | 0.006  |  | 0.006  |
| <br><b>122</b> | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |  | 0.1    |
| <br><b>124</b> | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |  | 0.0001 |

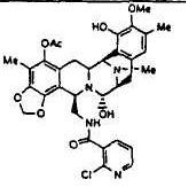
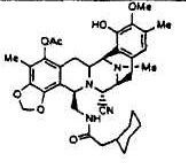
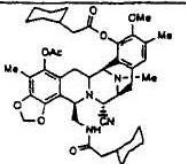
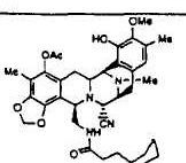
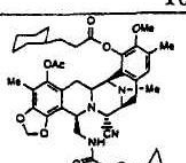
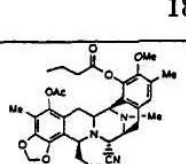


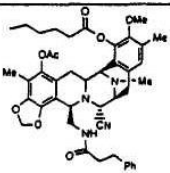
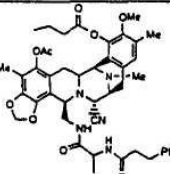
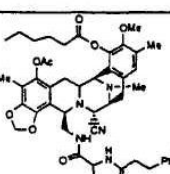
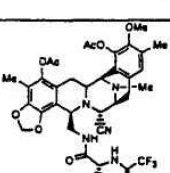
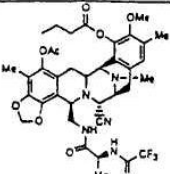
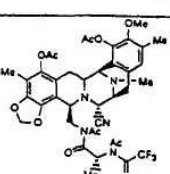
|  |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| <br>125   | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  | 0.001  |
| <br>126   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>127   | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>128  | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 | 0.0001 |
| <br>129 | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
| <br>130 | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.1    |

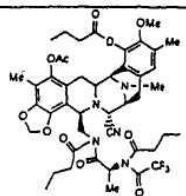
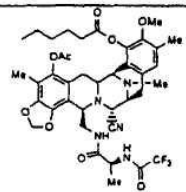
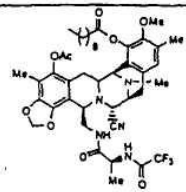
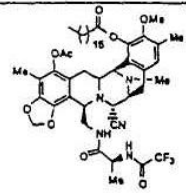
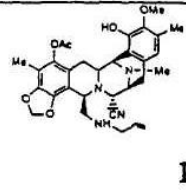
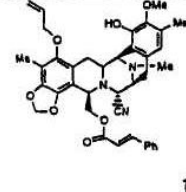
|  |       |       |       |       |     |       |
|--|-------|-------|-------|-------|-----|-------|
| <br>131   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   |     | 0.5   |
| <br>132   | 0.1   | 0.1   | 0.1   | 0.1   |     | 0.1   |
| <br>133   | 0.05  | 0.05  | 0.05  | 0.05  |     | 0.05  |
| <br>134  | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5 | 0.5   |
| <br>135 | 0.01  | 0.01  | 0.01  | 0.01  |     | 0.01  |
| <br>136 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |     | 0.001 |

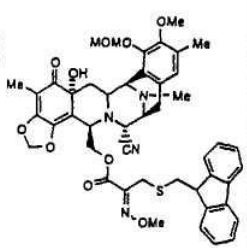
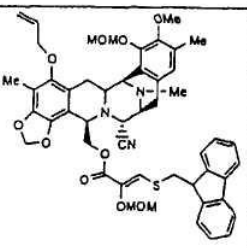
|  |       |        |        |       |      |       |
|--|-------|--------|--------|-------|------|-------|
| <br>137   | 0.01  | 0.01   | 0.01   | 0.01  |      | 0.01  |
| <br>138   | 0.006 | 0.006  | 0.006  | 0.006 |      | 0.006 |
| <br>139   | 0.01  | 0.01   | 0.01   | 0.01  |      | 0.01  |
| <br>140  | 0.08  | 0.08   | 0.08   | 0.08  |      | 0.08  |
| <br>141 | 0.01  | 0.01   | 0.01   | 0.01  | 0.01 | 0.01  |
| <br>174 |       | 0.0013 | 0.0013 |       |      |       |

|  |  |         |         |  |  |  |
|--|--|---------|---------|--|--|--|
|  <p>175</p>   |  | 0.007   | 0.007   |  |  |  |
|  <p>176</p>   |  | 0.014   | 0.014   |  |  |  |
|  <p>177</p>   |  | >1      | >1      |  |  |  |
|  <p>178</p>  |  | 0.00012 | 0.00012 |  |  |  |
|  <p>179</p> |  | 0.012   | 0.012   |  |  |  |
|  <p>180</p> |  | 0.00015 | 0.00015 |  |  |  |

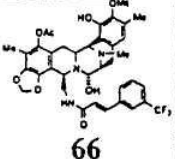
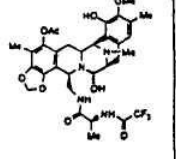
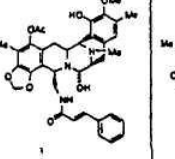
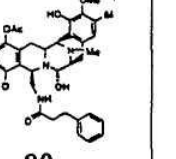
|  |  |         |         |  |  |  |
|--|--|---------|---------|--|--|--|
|  <p>181</p>   |  | 0.00015 | 0.00015 |  |  |  |
|  <p>182</p>   |  | 0.0015  | 0.0015  |  |  |  |
|  <p>183</p>   |  | 0.013   | 0.013   |  |  |  |
|  <p>184</p>  |  | 0.0015  | 0.0015  |  |  |  |
|  <p>185</p> |  | 0.12    | 0.12    |  |  |  |
|  <p>186</p> |  | 0.0014  | 0.0014  |  |  |  |

|  |  |       |       |  |  |  |
|--|--|-------|-------|--|--|--|
|  <p>187</p>   |  | 0.013 | 0.013 |  |  |  |
|  <p>188</p>   |  | 0.012 | 0.012 |  |  |  |
|  <p>189</p>   |  | 0.06  | 0.06  |  |  |  |
|  <p>190</p>  |  | 0.013 | 0.013 |  |  |  |
|  <p>191</p> |  | 0.13  | 0.13  |  |  |  |
|  <p>192</p> |  | 0.12  | 0.12  |  |  |  |

|  |   |        |        |  |  |  |
|--|---|--------|--------|--|--|--|
|  <p>193</p>   |   | 0.11   | 0.11   |  |  |  |
|  <p>194</p>   |   | 0.012  | 0.012  |  |  |  |
|  <p>195</p>   | 2 | 0.012  | 0.012  |  |  |  |
|  <p>196</p>  |   | 0.1    | 0.1    |  |  |  |
|  <p>197</p> |   | 0.0018 | 0.0018 |  |  |  |
|  <p>198</p> |   | 0.0015 | 0.0015 |  |  |  |

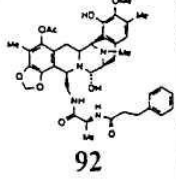
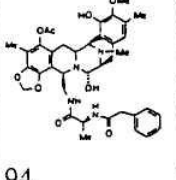
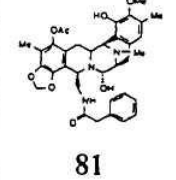
|  |  |       |       |  |  |  |
|--|--|-------|-------|--|--|--|
|  <p>199</p> |  | >1    | >1    |  |  |  |
|  <p>202</p> |  | 0,056 | 0,056 |  |  |  |

### ЦИТОТОКСИЧНА АКТИВНІСТЬ (М)

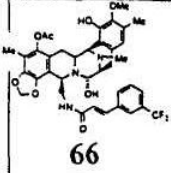
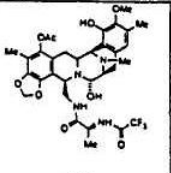
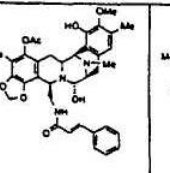
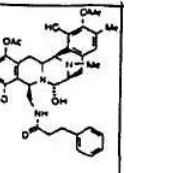
| СОЛІДНІ<br>ПУХЛИНИ      | ЛІНІЯ    |  <p>66</p> |  <p>67</p> |  <p>70</p> |  <p>80</p> |
|-------------------------|----------|--|---|--|--|
| Сечовий міхур           | 5637     | 6.02E-10   | 3.42E-10  | 1.91E-10   | 2.04E-11   |
| Молочна залоза          | MX-1     | 1.65E-06   | NA  | 2.38E-09   | NA   |
| Товста кишка            | HT-29    | 7.84E-10   | 1.97E-08  | 2.12E-09   | 8.44E-12   |
| Шлунок                  | Hs746t   | 7.90E-12   | 2.18E-09  | 7.10E-11   | 2.21E-09   |
| Печінка                 | SK-HEP-1 | 1.79E-12   | 6.01E-11  | 3.15E-09   | 9.91E-11   |
| NSCL                    | A549     | 3.25E-09   | 7.68E-06  | NA   | NA   |
| Яєчник                  | SK-OV-3  | 4.39E-11   | 1.02E-07  | 8.74E-09   | NA   |
| Підшлункова<br>залоза   | PANC-1   | 7.22E-11   | 4.17E-09  | 1.29E-10   | 1.19E-10   |
| Глотка                  | FADU     | 5.41E-11   | 1.58E-09  | 3.71E-10   | 5.98E-09   |
| Передміхурова<br>залоза | PC-3     | 6.65E-09   | 2.15E-09  | 4.70E-09   | 1.52E-10   |
| Передміхурова           | DU-145   | 5.73E-10   | 1.83E-07  | 2.22E-09   | NA   |

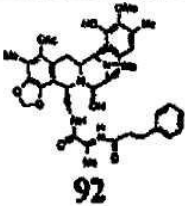
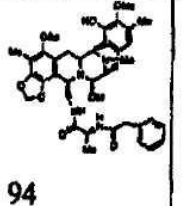
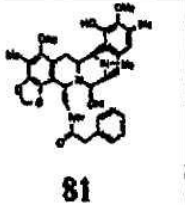


|                      |          |          |          |          |          |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| залоза               |          |          |          |          |          |
| Передміхурова залоза | LNCAP    | 5.45E-10 | 2.17E-10 | 3.94E-11 |          |
| Нирки                | 786-O    | 6.58E-12 | 1.59E-09 | 1.72E-09 | 1.03E-10 |
| SCL                  | NCI-H187 | 7.14E-14 | 9.57E-10 | 7.78E-14 |          |
| Ретинобластома       | Y-79     | 7.14E-14 | 7.36E-10 | 8.85E-11 |          |
| Меланома             | Mel-28   | 2.60E-10 | 3.17E-09 | 2.18E-09 | 1.23E-10 |
| Фібросаркома         | SW-694   | 9.91E-10 | NA       | 1.39E-06 | NA       |
| Хондросаркома        | CHSA     | 3.24E-10 | 6.77E-09 | 1.39E-09 | 2.30E-10 |
| Остеосаркома         | OSA-FH   | 1.94E-09 | 1.39E-09 | 1.09E-09 | 1.11E-10 |

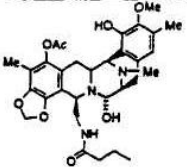
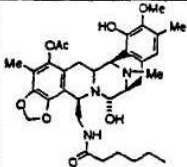
| СОЛІДНІ ПУХЛИНИ      | ЛІНІЯ    |  |  |  |
|----------------------|----------|---|--|---|
| Сечовий міхур        | 5637     | 1.65E-10  | 7.85E-10   | 3.18E-09  |
| Молочна залоза       | MX-1     | NA  | 2.85E-06   | NA  |
| Товста кишка         | HT-29    | 7.43E-10  | 1.2E-10  | NA  |
| Шлунок               | Hs746t   | 9.35E-10  | 6.25E-09   | 1.37E-07  |
| Печінка              | SK-HEP-1 | 1.40E-09  | 9.03E-10   | 9.50E-09  |
| NSCL                 | A549     | NA  | NA   | NA  |
| Яєчник               | SK-OV-3  | NA  | NA   |   |
| Підшлункова залоза   | PANC-1   | 8.93E-10  | 2.58E-9  | 1.03E-08  |
| Глотка               | FADU     | 8.41E-10  | 3.77E-08   | 1.14E-09  |
| Передміхурова залоза | PC3      | 8.13E-10  |  | 9.34E-09  |
| Передміхурова залоза | DU-145   | NA  | NA   | NA  |
| Передміхурова залоза | LNCAP    |   | NA   |   |
| Нирки                | 786-O    | 7.88E-10  | 2.90E-09   | 1.00E-08  |
| SCL                  | NCI-H187 |   | 2.07E-12   |   |
| Ретинобластома       | Y-79     |   | 1.31E-11   | 7.78E-09  |
| Меланома             | Mel-28   | 1.08E-09  | 1.13E-09   | 4.48E-09  |

|               |        |          |          |          |
|---------------|--------|----------|----------|----------|
| Фібросаркома  | SW-694 | NA       |          |          |
| Хондросаркома | CHSA   | 1.08E-09 | 2.25E-09 | 1.09E-08 |
| Остеосаркома  | OSA-FH | 8.84E-10 | 1.35E-08 | 9.50E-09 |

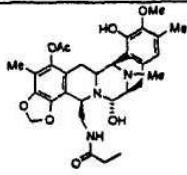
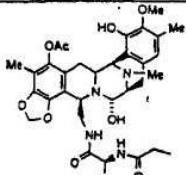
| ЛЕЙКОЗИ ТА ЛІМФОМИ               | ЛІНІЯ  | <br>66 | <br>67 | <br>70 | <br>80 |
|----------------------------------|--------|---|--|---|---|
| Всі промієлоцитарні лейкози      | HL60   |   |  |   | 9.38E-09  |
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 6.13E-10  | 7.8E-09  | 5.66E-10  | 1.55E-14  |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   |   |  |   | 2.33E-07  |
| Лейкемічний ретикульоз           | Mo-B   |   |  |   |   |
| Т-клітинна лімфома               | H9     |   |  |   | 1.99E-11  |
| Шкірна Т-клітинна лімфома        | Hut 78 | 5.50E-11  | 2.75E-10   | 4.62E-9   | 6.21E-11  |
| Недиференційована лімфома        | MC116  | 2.15E-10  | 2.65E-10   | 3.8E-09   | NA  |
| В-клітинна лімфома Беркіта       | RAMOS  |   |  |   | 7.77E-13  |
| Гістіоцитарна лімфома            | U-937  | 1.77E-10  | 5.27E-11   | 3.28E-11  | 3.06E-11  |

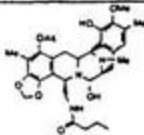
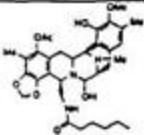
| ЛЕЙКОЗИ ТА ЛІМФОМИ          | ЛІНІЯ | <br>92 | <br>94 | <br>81 |
|-----------------------------|-------|---|---|---|
| Всі промієлоцитарні лейкози | HL60  | 5.92E-09  | 1.23E-10  | 3.97E-10  |

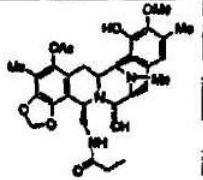
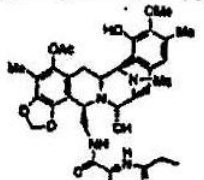
|                                  |        |          |          |          |
|----------------------------------|--------|----------|----------|----------|
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 7.53E-12 | 8.85E-10 | 2.54E-09 |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   | 1.09E-08 | 4.45E-08 |          |
| Лейкемічний ретикульоз           | Mo-B   |          |          |          |
| Т-клітинна лімфома               | H9     | 4.48E-09 | 1.14E-08 |          |
| Шкірна Т-клітинна лімфома        | Hut 78 | 9.9E-10  | 1.06E-08 | 7.46E-09 |
| Недиференційована лімфома        | MC116  | NA       | 1.41E-09 | 1.13E-08 |
| В-клітинна лімфома Беркіта       | RAMOS  | 5.26E-11 | 8.85E-10 | 7.15E-09 |
| Гістіоцитарна лімфома            | U-937  | 5.15E-10 |          |          |

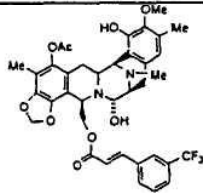
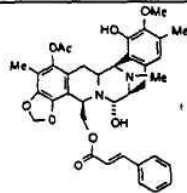
| СОЛІДНІ ПУХЛИНИ      | ЛІНІЯ    |  |  |
|----------------------|----------|---|--|
|                      |          | 71  | 93   |
| Сечовий міхур        | 5637     | 2.81E-09  | 2.84E-10   |
| Молочна залоза       | MX-1     | 2.50E-06  | NA   |
| Товста кишка         | HT-29    | NA  | 8.97E-09   |
| Шлунок               | Hs746t   | 2.97E-08  | 9.19E-09   |
| Печінка              | SK-HEP-1 | 5.07E-09  | 1.08E-09   |
| NSCL                 | A549     | NA  | 9.41E-09   |
| Яєчник               | SK-OV-3  | 2.21E-07  | NA   |
| Підшлункова залоза   | PANC-1   | 2.90E-09  | 1.00E-09   |
| Глотка               | FADU     | 7.94E-09  | 1.39E-08   |
| Передміхурова залоза | PC3      | 1.46E-08  | 9.32E-10   |
| Передміхурова залоза | DU-145   | NA  | NA   |
| Передміхурова залоза | LNCAP    | 5.93E-09  |  |

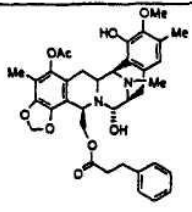
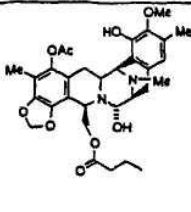
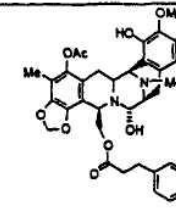
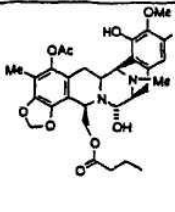
|                |          |          |          |
|----------------|----------|----------|----------|
| Нирки          | 786-O    | 6.55E-09 | 1.72E-09 |
| SCL            | NCI-H187 | 3.98E-11 |          |
| Ретинобластома | Y-79     | 3.14E-09 |          |
| Меланома       | Mel-28   | 3.05E-08 | 1.15E-09 |
| Фібросаркома   | SW-694   | NA       | NA       |
| Хондросаркома  | CHSA     | 1.73E-08 | 2.10E-09 |
| Остеосаркома   | OSA-FH   | 8.56E-08 | 1.30E-09 |

| СОЛІДНІ ПУХЛИНИ      | ЛІНІЯ    | <br>82 | <br>95 |
|----------------------|----------|--|---|
| Сечовий міхур        | 5637     | 9.91E-10   | 1.17E-09  |
| Молочна залоза       | MX-1     | NA   | 1.92E-09  |
| Товста кишка         | HT-29    | NA   | NA  |
| Шлунок               | Hs746t   | 1.36E-09   | 8.15E-09  |
| Печінка              | SK-HEP-1 | 1.17E-09   | 6.21E-09  |
| NSCL                 | A549     | NA   | NA  |
| Яєчник               | SK-OV-3  | 2.90E-08   | NA  |
| Підшлункова залоза   | PANC-1   | 1.37E-09   | 8.61E-09  |
| Глотка               | FADU     | 3.05E-08   | 4.38E-08  |
| Передміхурова залоза | PC3      |  |   |
| Передміхурова залоза | DU-145   | NA   | NA  |
| Передміхурова залоза | LNCAP    | 2.38E-08   | 1.77E-08  |
| Нирки                | 786-O    | 2.27E-09   | 1.54E-08  |
| SCL                  | NCI-H187 | 2.41E-11   | 9.89E-11  |
| Ретинобластома       | Y-79     | 3.08E-10   | 7.45E-10  |
| Меланома             | Mel-28   | 2.85E-09   | 1.42E-08  |
| Фібросаркома         | SW-694   |  |   |
| Хондросаркома        | CHSA     | 1.63E-09   | 2.91E-08  |
| Остеосаркома         | OSA-FH   | 4.37E-09   | 1.15E-08  |

| ЛЕЙКОЗИ ТА<br>ЛІМФОМИ            | ЛІНІЯ  | <br>71 | <br>93 |
|----------------------------------|--------|--|---|
| Всі промієлоцитарні лейкози      | HL-60  |  | 1.50E-08  |
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 1.62E-09   | 3.87E-09  |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   |  | 6.89E-08  |
| Т-клітинна лімфома               | H9     |  | 1.08E-08  |
| Шкірна Т-клітинна лімфома        | Hut 78 | 7.33E-09   | 1.97E-09  |
| Недиференційована лімфома        | MC116  | 1.62E-08   | 3.81E-09  |
| В-клітинна лімфома Беркіта       | RAMOS  |  | 1.1E-09   |
| Гістіоцитарна лімфома            | U-937  | 1.92E-09   | 1.08E-09  |

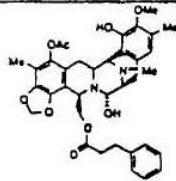
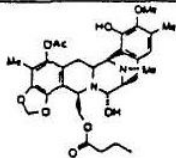
| ЛЕЙКОЗИ ТА<br>ЛІМФОМИ            | ЛІНІЯ  | <br>82 | <br>95 |
|----------------------------------|--------|--|---|
| Всі промієлоцитарні лейкози      | HL60   | 4.93E-10   | 7.36E-09  |
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 9.86E-10   | 9.86E-10  |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   | 1.87E-08   | 1.18E-08  |
| Т-клітинна лімфома               | H9     | 1.20E-08   | 2.43E-08  |

|                            |              |   |  |
|----------------------------|--------------|---|--|
| Шкірна Т-клітинна лімфома  | Hut 78       |   |  |
| Недиференційована лімфома  | MC116        | 1.04E-09  | 1.49E-09   |
| В-клітинна лімфома Беркіта | RAMOS        |   | 5.01E-09   |
| Гістіоцитарна лімфома      | U-937        |   |  |
| <b>СОЛІДНІ ПУХЛИНИ</b>     | <b>ЛІНІЯ</b> | <br>114 | <br>116 |
| Сечовий міхур              | 5637         | 1.14E-08  | 1.71E-08   |
| Молочна залоза             | MX-1         | 2.81E-08  | 7.25E-13   |
| Товста кишка               | HT-29        | 4.08E-07  | 2.96E-07   |
| Шлунок                     | Hs746t       | 3.57E-08  | 1.24E-09   |
| Печінка                    | SK-HEP-1     | 1.63-08   | 1.94E-09   |
| NSCL                       | A549         | 2.81E-06  | 1.56-05  |
| Яєчник                     | SK-OV-3      | 7.03E-06  | 7.78E-08   |
| Підшлункова залоза         | PANC-1       | 1.03E-08  | 9.47E-09   |
| Глотка                     | FADU         | 4.59E-07  | 2.46E-08   |
| Передміхурова залоза       | PC3          | 7.88E-08  |  |
| Передміхурова залоза       | DU-145       | 7.03E-08  | 1.56E-06   |
| Передміхурова залоза       | LNCAP        | 5.98E-07  | 6.83E-08   |
| Нирки                      | 786-O        | 1.46E-08  | 5.26E-12   |
| SCL                        | NCI-H187     | 8.02E-10  | 7.78E-14   |
| Ретинобластома             | Y-79         | 8.85E-10  | 7.78E-14   |
| Меланома                   | Mel-28       | 1.76E-08  | 5.89E-08   |
| Фібросаркома               | SW-694       | 3.38E-06  | 6.69E-06   |
| Хондросаркома              | CHSA         | 2.53E-08  | 4.49E-08   |
| Остеосаркома               | OSA-FH       | 6.34E-08  | 5.26E-07   |

| СОЛІДНІ ПУХЛИНИ       | ЛІНІЯ    | <br>115 | <br>113 |
|-----------------------|----------|---|--|
| Сечовий міхур         | 5637     | 7.88E-10  | 3.02E-08   |
| Молочна залоза        | MX-1     | NA  | 4.75E-08   |
| Товста кишка          | HT-29    | 8.99E-09  | 1.34E-08   |
| Шлунок                | Hs746t   | 2.95E-08  | 7.05E-07   |
| Печінка               | SK-HEP-1 | 1.29E-09  | 6.12E-08   |
| NSCL                  | A549     | 8.22E-06  | 8.49E-09   |
| Яєчник                | SK-OV-3  |   | 3.55E-08   |
| Підшлункова залоза    | PANC-1   | 5.68E-10  | 1.28E-08   |
| Глотка                | FADU     | 5.40E-11  | 2.47E-08   |
| Передміхурова залоза  | PC3      | 7.71E-10  | 6.18E-10   |
| Передміхурова залоза  | DU-145   | NA  | 1.17E-08   |
| Передміхурова залоза  | LNCAP    |   | 3.29E-07   |
| Нирки                 | 786-O    | 9.23E-10  | 1.13E-08   |
| SCL                   | NCI-H187 |   | 2.33E-10   |
| Ретинобластома        | Y-79     | 1.03E-08  | 2.64E-09   |
| Меланома              | Me1-28   | 2.23E-08  | 1.25E-08   |
| Фібросаркома          | SW-694   | 8.53E-06  | NA   |
| Хондросаркома         | CHSA     | 1.55E-05  | 2.95E-08   |
| Остеосаркома          | OSA-FH   | 1.29E-09  | 5.01E-08   |
| ЛЕЙКОЗИ ТА<br>ЛІМФОМИ | ЛІНІЯ    | <br>114 | <br>116 |



|                                  |        |          |          |
|----------------------------------|--------|----------|----------|
| Всі промієлоцитарні лейкози      | HL60   |          | 1.34E-08 |
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 1.44E-08 | 2.48E-09 |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   | 1.56E-07 | 6.13E-08 |
| Т-клітинна лімфома               | H9     | 1.56E-07 | 1.91E-08 |
| Шкірна Т-клітинна лімфома        | Hut 78 | 6.47E-08 | 7.31E-09 |
| Недиференційована лімфома        | MC116  | 1.69E-08 | 6.38E-09 |
| В-клітинна лімфома Беркіта       | RAMOS  | 8.86E-09 | 7.35E-10 |
| Гістіоцитарна лімфома            | U-937  | 7.6E-08  |          |

| ЛЕЙКОЗИ ТА ЛІМФОМИ               | ЛІНІЯ  | <br>115 | <br>113 |
|----------------------------------|--------|--|---|
| Всі промієлоцитарні лейкози      | HL60   | 3.1E-09  |   |
| Всі гострі лімфобластні лейкози  | Molt 3 | 8.69E-11   | 4.63E-08  |
| Хронічний мієлоїдний лейкоз, ХМЛ | K562   |  | 2.11E-08  |
| Т-клітинна лімфома               | H9     | 2.17E-08   | 6.76E-08  |
| Шкірна Т-клітинна лімфома        | Hut 78 | 4.81E-08   | 2.06E-08  |
| Недиференційована лімфома        | MC116  | 5.27E-11   | 1.51E-08  |

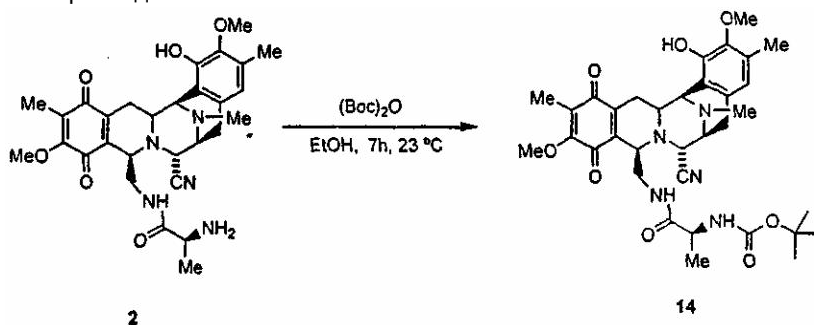


|                       |       |          |          |
|-----------------------|-------|----------|----------|
| В-клітинна лімфома    | RAMOS | 1.86E-09 | 9.09E-09 |
| Беркіта               |       |          |          |
| Гістіоцитарна лімфома | U-937 |          | 1.03E-08 |

Приклади даного винаходу

Даний винахід проілюстрований наведеними нижче прикладами.

Приклад 1



До розчину сполуки 2 (21,53г, 39,17моль) в етанолі (200мл) додають трет-бутоксикарбонілангідрид (7,7г, 35,25моль) і суміш перемішують протягом 7 год. при 23°C. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 6:4) з одержанням сполуки 14 (20,6г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.

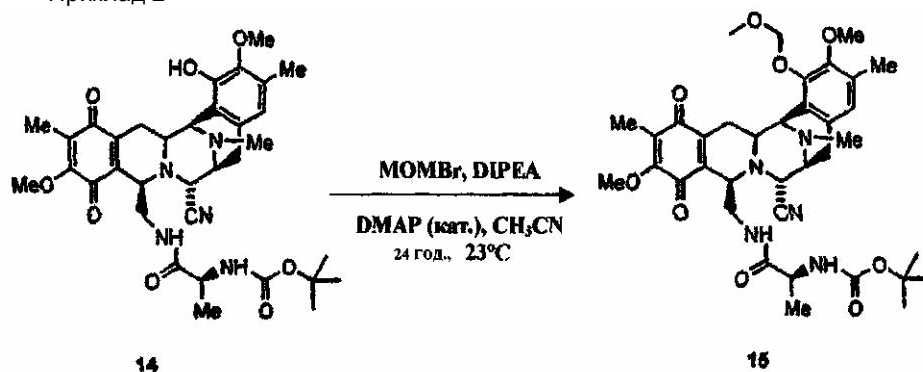
Rf: 0,52 (етилацетат:CHCl<sub>3</sub>, 5:2).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,49 (с, 1H), 6,32 (шир.с, 1H), 5,26 (шир.с, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,05 (д, J 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,34 (шир.д, J=7,2 Гц, 1H), 3,18–3,00 (м, 5H), 2,44 (д, J=18,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,80–1,65 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,86 (д, J=5,7 Гц, 3H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 185,5, 180,8, 172,7, 155,9, 154,5, 147,3, 143,3, 141,5, 135,3, 130,4, 129,2, 127,5, 120,2, 117,4, 116,9, 80,2, 60,7, 60,3, 58,5, 55,9, 55,8, 54,9, 54,4, 50,0, 41,6, 40,3, 28,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 649,7. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 650,3.

Приклад 2



До розчину сполуки 14, що перемішується, (20,6г, 31,75моль) у CH<sub>3</sub>CN (159мл) додають діізопропілетиламін (82,96мл, 476,2моль), метокси-метиленбромід (25,9мл, 317,5моль) і диметиламінопіридин (155мг, 1,27моль) при 0°C. Суміш перемішують при 23°C протягом 24 год. Реакцію гасять при 0°C водною 0,1 н HCl (750мл) (pH=5) та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×400мл). Органічну фазу сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт суміші гексан:етилацетат, 4:1 гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 15 (17,6г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.

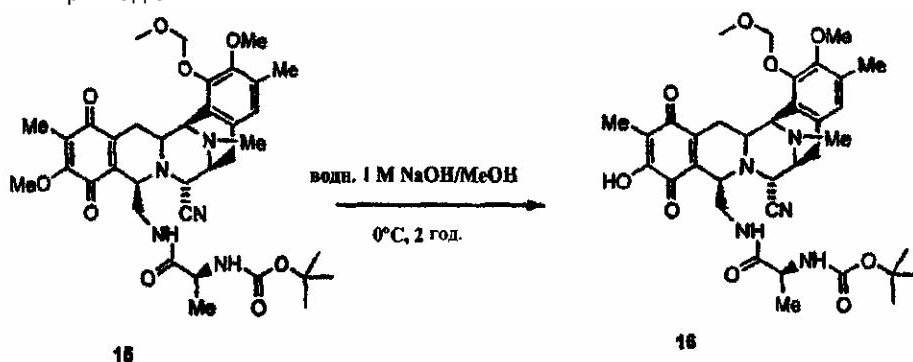
Rf: 0,38 (гексан:етилацетат, 3:7).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,73 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,25 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,84 (шир.с, 1H), 3,82-3,65 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 5H), 2,46 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,29 (с, 9H), 0,93 (д,  $J=5,1$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,4, 180,9, 172,4, 155,9, 154,5, 149,0, 148,4, 141,6, 135,1, 131,0, 129,9, 127,6, 124,4, 123,7, 117,3, 99,1, 79,3, 60,7, 59,7, 58,4, 57,5, 56,2, 55,9, 55,0, 54,2, 50,0, 41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$ : 693,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 694,3.

Приклад 3



У колбу, яка містить сполуку 15 (8г, 1,5моль) у метанолі (1,6л) додають водний розчин 1 М гідроксиду натрію (3,2л) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при тій же температурі, а потім реакцію гасять 6М  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=5$ . Суміш екстрагують етилацетатом (3 $\times$ 1л) та об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт суміші  $\text{CHCl}_3$  -  $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 16 (5,3мг, 68%).

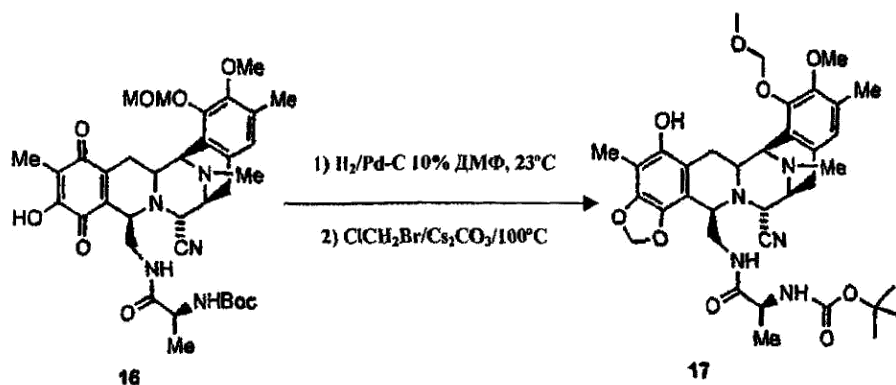
Rf: 0,48 ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 7:3, RP-C18).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,73 (с, 1H), 5,43 (шир.с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,54 (шир.с, 1H), 4,26 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,04 (д,  $J=2,7$  Гц 1H), 3,84 (шир.с, 1H), 3,80-3,64 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,41-3,39 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 5H), 2,49 (д,  $J=18,6$  Гц 1H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,45-1,33 (м, 1H), 1,19 (с, 9H), 1,00 (шир. д,  $J=6,6$  Гц 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184,9, 180,9, 172,6, 154,7, 151,3, 149,1, 148,6, 144,7, 132,9, 131,3, 129,8, 124,5, 123,7, 117,3, 116,8, 99,1, 79,4, 59,8, 58,6, 57,7, 56,2, 55,6, 54,9, 54,5, 50,1, 41,6, 40,1, 28,0, 25,3, 24,4, 18,1, 15,7, 8,0.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9$ : 679,7. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 680,3.

Приклад 4



До дегазованого розчину сполуки 16 (1,8г, 2,64моль) у ДМФ (221мл) додають 10% Pd/C (360мг) і перемішують в атмосфері  $\text{H}_2$  (при атмосферному тиску) протягом 45 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через целіт в атмосфері аргону у колбу, яка містить безводний  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (2,58г, 7,92моль). Потім додають бромхлорметан (3,40мл, 52,8моль), пробірку герметично закривають і перемішують при  $100^\circ\text{C}$  протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар концентрують і сушать (над безводним сульфатом натрію), внаслідок чого одержують сполуку 17 у вигляді коричневої олії, яку використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

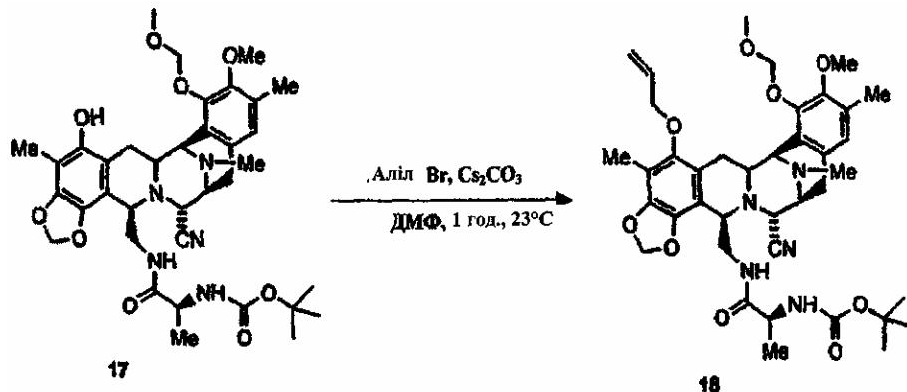
Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5,  $\text{SiO}_2$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,68 (с, 1H), 6,05 (шир.с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,31-5,24 (м, 2H), 4,67 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,19 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,07 (шир.с, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,64-2,96 (м, 5H), 2,65 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,28 (с, 9H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,1, 162,6, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 130,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,8, 76,6, 59,8, 59,2, 57,7, 57,0, 56,7, 55,8, 55,2, 49,5, 41,6, 40,1, 36,5, 31,9, 31,6, 29,7, 28,2, 26,3, 25,0, 22,6, 18,2, 15,8, 14,1, 8,8.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{O}_9$ : 693,34. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 694,3.

Приклад 5



У колбу, яка містить сполуку 17 (1,83г, 2,65моль) у ДМФ (13мл), додають при  $0^\circ\text{C}$   $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (2,6г, 7,97моль) та алілбромід (1,15мл, 13,28моль). Одержану суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 1год. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать і концентрують (сульфатом натрію). Залишок очищають флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 1:4) з одержанням сполуки 18 (1,08мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

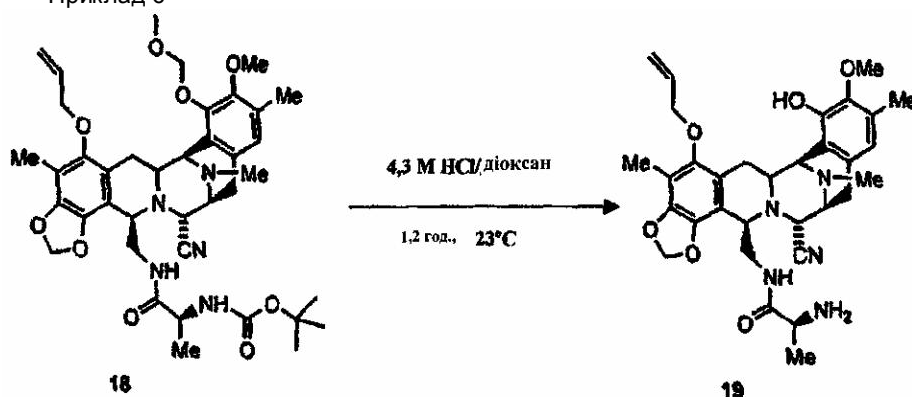
Rf: 0,36 ( $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 1:3).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,27–6,02 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,37 (дд,  $J_1=1,0$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,25 (дд,  $J_1=1,0$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,91 (шир.с, 1H), 4,25–4,22 (м, 1H), 4,21 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,14–4,10 (м, 1H), 4,08 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,56–3,35 (м, 2H), 3,26–3,20 (м, 2H), 3,05–2,96 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,91–1,80 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,94 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,0, 154,8, 148,8, 148,6, 148,4, 144,4, 138,8, 133,7, 130,9, 130,3, 125,1, 124,0, 120,9, 117,8, 117,4, 112,8, 112,6, 101,1, 99,2, 73,9, 59,7, 59,3, 57,7, 56,9, 56,8, 56,2, 55,2, 40,1, 34,6, 31,5, 28,1, 26,4, 25,1, 22,6, 18,5, 15,7, 14,0, 9,2.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$ : 733,4. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 734,4.

Приклад 6



До розчину сполуки 18 (0,1г, 0,137моль) у діоксані (2мл) додають 4,2М НСІ/діоксан (1,46мл) і суміш перемішують протягом 1,2год. при 23°C. Потім реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) та екстрагують етилацетатом (2×70мл). Органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 19 (267мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних реакціях без додаткового очищення.

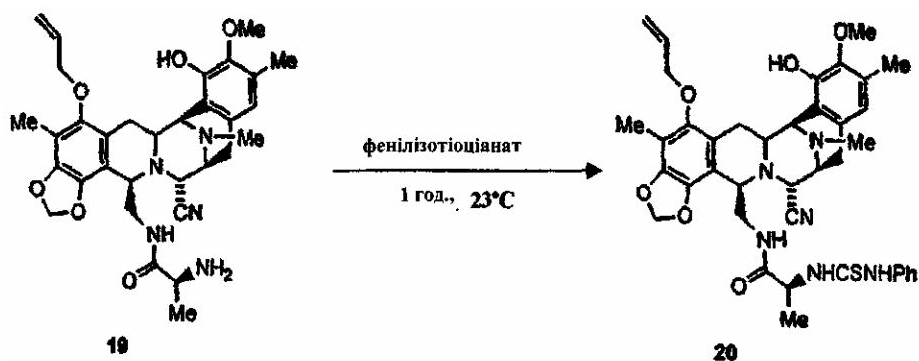
Rf: 0,17 (етилацетат:метанол, 10:1,  $\text{SiO}_2$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,12–6,00 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,34 (дд,  $J=1,0$  Гц,  $J=17,4$  Гц, 1H), 5,25 (дд,  $J=1,0$  Гц,  $J=10,2$  Гц, 1H), 4,18–3,76 (м, 5H), 3,74 (с, 3H), 3,71–3,59 (м, 1H), 3,36–3,20 (м, 4H), 3,01–2,90 (м, 1H), 2,60 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,97–1,86 (м, 1H), 0,93 (д,  $J=8,7$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,5, 148,4, 146,7, 144,4, 142,4, 138,9, 133,7, 131,3, 128,3, 120,8, 117,9, 117,4, 113,8, 112,4, 101,1, 74,2, 60,5, 59,1, 56,5, 56,1, 56,3, 56,0, 55,0, 50,5, 41,6, 39,5, 29,5, 26,4, 24,9, 21,1, 15,5, 9,33.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$ : 589. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 590.

Приклад 7



До розчину сполуки 19 (250мг, 0,42моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5мл) додають фенілізотіоціанат (0,3мл, 2,51моль) та суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан гексан:етилацетат, 5:1) з одержанням сполуки 20 (270мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

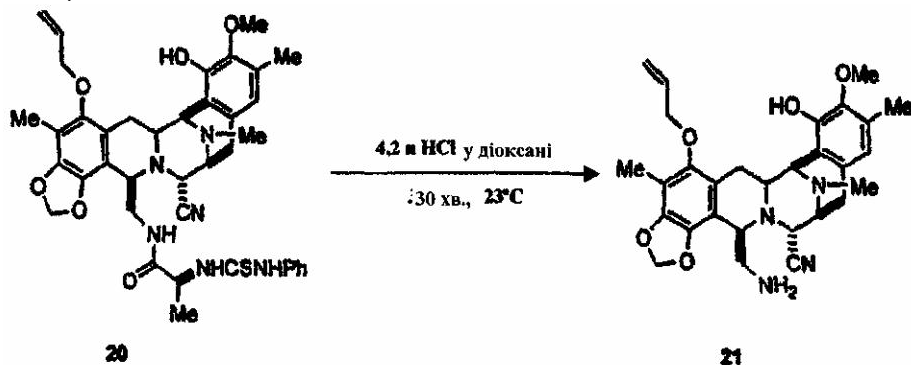
Rf: 0,56 ( $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 1:4).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (шир.с, 1H), 7,45–6,97 (м, 4H), 6,10 (с, 1H), 6,08–6,00 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,40 (дд,  $J=1,5$  Гц,  $J=17,1$  Гц, 1H), 3,38 (шир.с, 1H), 5,23 (дд,  $J=1,5$  Гц,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,42–4,36 (м, 1H), 4,19–4,03 (м, 5H), 3,71 (с, 3H), 3,68–3,17 (м, 4H), 2,90 (дд,  $J=7,8$  Гц,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,90 (дд,  $J=12,3$  Гц,  $J=16,5$  Гц, 1H), 0,81 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,0, 74,0, 60,6, 59,0, 57,0, 56,2, 56,1, 55,0, 53,3, 41,4, 39,7, 26,3, 24,8, 18,3, 15,5, 9,2.

ESI-МС  $m/z$  Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_8$ : 724,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 725,3.

Приклад 8



До розчину сполуки 20 (270мг, 0,37моль) у діоксані (1мл) додають 4,2N HCl/діоксан (3,5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 23°C. Потім додають етилацетат (20мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл), і органічний шар декантують. Водну фазу підлогувають насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) (pH=8) при 0°C, а потім екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , етилацетат:метанол, 5:1) з одержанням сполуки 21 (158мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

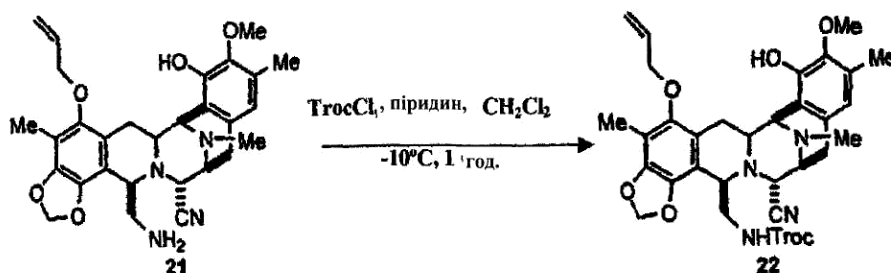
Rf: 0,3 (етилацетат:метанол, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,12–6,03 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,38 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,24 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 4,23–4,09 (м, 4H), 3,98 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,90 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,36–3,02 (м, 5H), 2,72–2,71 (м, 2H), 2,48 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,4, 146,7, 144,4, 142,8, 138,8, 133,8, 130,5, 128,8, 121,5, 120,8, 118,0, 117,5, 116,9, 113,6, 112,2, 101,1, 74,3, 60,7, 59,9, 58,8, 56,6, 56,5, 55,3, 44,2, 41,8, 29,7, 26,5, 25,7, 15,7, 9,4.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ : 518,3. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 519,2.

Приклад 9



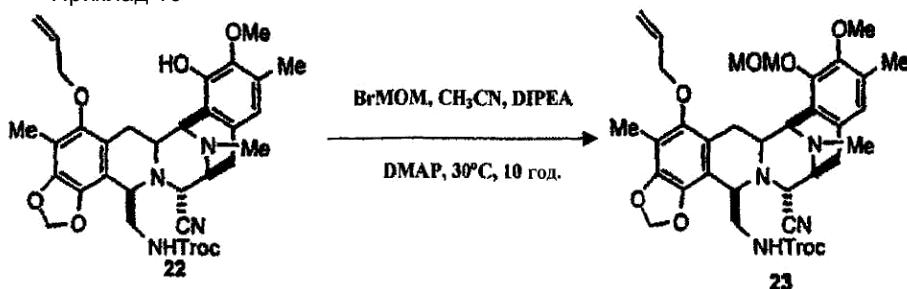
До розчину сполуки 21 (0,64г, 1,22моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,13мл) додають піридин (0,104мл, 1,28моль) та 2,2,2-трихлоретилхлорформіат (0,177мл, 1,28моль) при  $-10^\circ\text{C}$ . Суміш перемішують при цій температурі протягом 1 год., а потім реакцію гасять доданням 0,1н  $\text{HCl}$  (10мл) та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 10$ мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 22 (0,84г, 98%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,10–6,00 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,37 (дкв,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,26 (дкв,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 4,60 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,22–4,10 (м, 4H), 4,19 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,37–3,18 (м, 5H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,3, 148,5, 146,7, 144,5, 142,8, 139,0, 133,8, 130,7, 128,7, 121,3, 120,8, 117,8, 117,7, 116,8, 112,7, 101,2, 77,2, 74,3, 60,7, 59,9, 57,0, 56,4, 55,3, 43,3, 41,7, 31,6, 26,4, 25,3, 22,6, 15,9, 14,1, 9,4.

Приклад 10



До розчину сполуки 22 (0,32г, 0,46моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,33мл) додають діізопропілетиламін (3,62мл, 9,34моль), бромметил метиловий ефір (0,57мл, 7,0моль) і диметиламінопіридин (6мг, 0,046моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш нагрівають при  $30^\circ\text{C}$  протягом 10год. Потім реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (30мл) і виливають у водний розчин  $\text{HCl}$  при  $\text{pH}=5$  (10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують залишок, який очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 23 (0,304г, 88%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

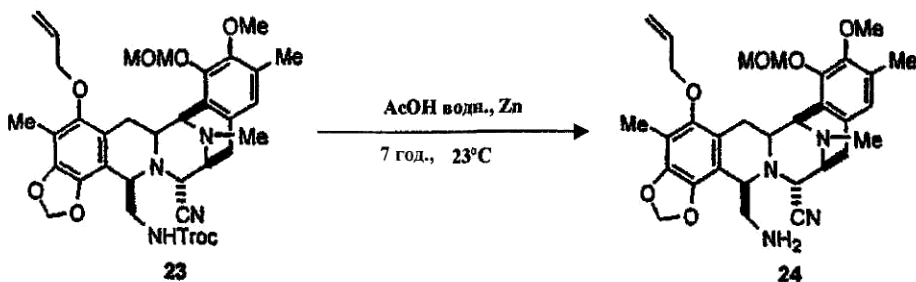
Rf: 0,62 (гексан:етилацетат, 1:3).

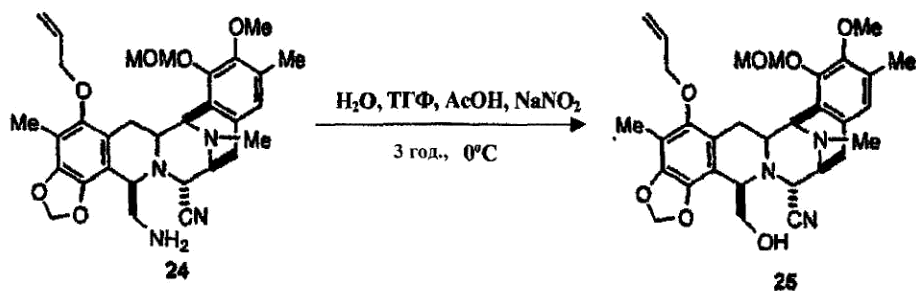
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,73 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,39 (дкв,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,26 (дкв,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,61 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,55 (т,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,25 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,22-4,11 (м, 4H), 4,03 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,38-3,21 (м, 5H), 3,05 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,65 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,3, 148,6, 148,4, 144,5, 139,0, 133,6, 130,6, 130,1, 125,07, 124,7, 124,0, 121,1, 117,7, 112,6, 101,2, 99,2, 77,2, 74,4, 74,1, 59,8, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 56,68, 55,3, 43,2, 41,5, 26,4, 25,2, 15,9, 9,3.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_8$ : 738,20. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 739,0.

Приклад 11





До розчину сполуки 24 (20мг, 0,035моль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (0,7мл) і ТГФ (0,7мл) додають  $\text{NaNO}_2$  (12мг, 0,17моль) та 90% водний  $\text{AcOH}$  (0,06мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 3год. Після розбавлення  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл), органічний шар промивають водою (1мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 25 (9,8мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

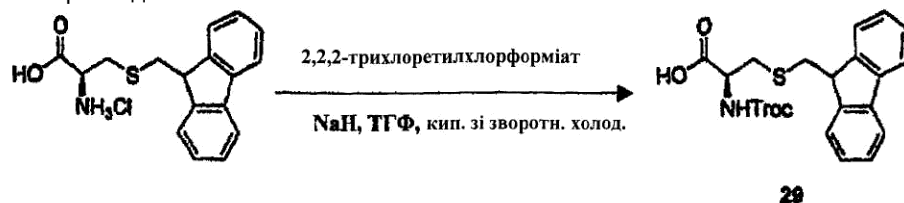
Rf: 0,34 (гексан:етилацетат, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,71 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,42 (дкв,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,28 (дкв,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,26–4,09 (м, 3H), 4,05 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,97 (т,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67–3,32 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 3,12 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,51 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,83 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$ : 563,64. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 564,1.

Приклад 13



Вихідну речовину (2,0г, 5,90моль) додають до суспензії гідриду натрію (354мг, 8,86моль) у ТГФ (40мл) при  $23^\circ\text{C}$ , а потім суспензію обробляють алілхлорформіатом (1,135мл, 8,25моль) при  $23^\circ\text{C}$  і кип'ять з зворотним холодильником протягом 3год. Суспензію охолоджують, відфільтровують, тверду речовину промивають етилацетатом (100мл) і фільтрат концентрують. Неочищену олію розтирають з гексаном (100мл) і витримують протягом ночі при  $4^\circ\text{C}$ . Потім розчинник декантують, і світло-жовту суспензію обробляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл), після чого осаджують гексаном (100мл). Через 10 хвилин, розчинник знову декантують. Дану операцію повторюють до утворення білої твердої речовини. Цю білу тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням сполуки 29 (1,80г, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

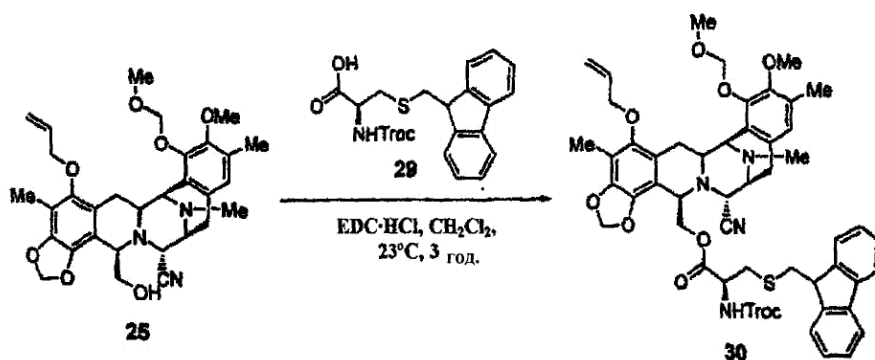
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,71 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,11 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,17 (дд,  $J=6,0$  Гц,  $J=2,7$  Гц, 2H), 3,20 (дд,  $J=5,4$  Гц,  $J=2,1$  Гц, 2H);

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,6, 152,7, 144,0, 139,7, 137,8, 126,0, 125,6, 123,4, 118,3, 73,4, 52,4, 45,5, 35,8, 33,7.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$ : 474,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{Na})^+$ : 497,8.

Приклад 14





Суміш сполуки 25 (585мг, 1,03моль) і сполуки 29 (1,47мг, 3,11моль) піддають азеотропній перегонці з безводним толуолом (3×10мл). До розчину сполуки 25 і 29 у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) додають DMAP (633мг, 5,18моль) і EDC·HCl (994мг, 5,18моль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 3 годин. Суміш розділяють між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і шари розділяють. Водний шар промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан, 1:3) з одержанням сполуки 30 (1,00г, 95%) у вигляді світлої кремово-жовтої твердої речовини.

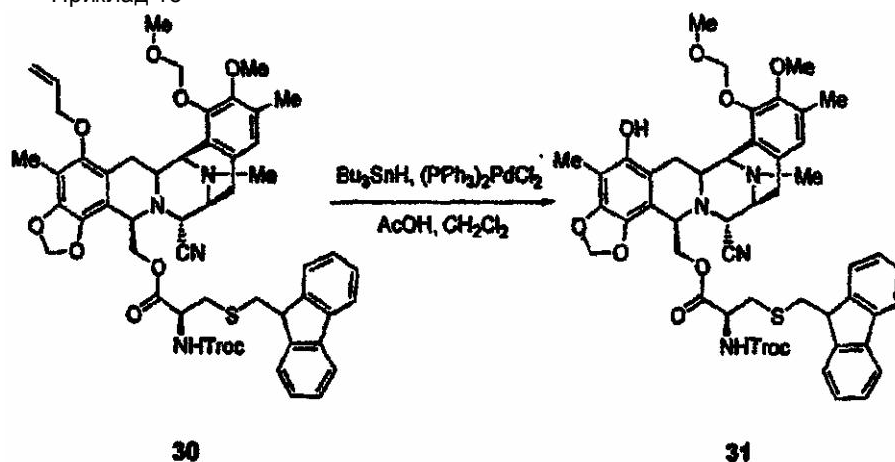
$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,03 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,79 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,39 (м, 1H), 5,29 (дкв,  $J=10,3$  Гц,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,73 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,66 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,36–3,96 (м, 9H), 3,89 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,94 (м, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,83 (дд,  $J=16,0$  Гц,  $J=11,9$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7, 154,0, 148,8, 148,4, 145,7, 144,5, 140,9, 139,0, 133,7, 130,9, 130,6, 127,6, 127,0, 124,8, 124,6, 124,1, 120,8, 119,9, 118,2, 117,7, 117,3, 112,7, 112,1, 101,3, 99,2, 74,7, 73,9, 64,4, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 55,4,

53,3, 46,7, 41,4, 36,5, 34,7, 31,5, 26,4, 24,9, 22,6, 15,7, 14,0, 9,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 1020,4. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 1021,2.

Приклад 15



До розчину сполуки 30 (845мг, 0,82моль), оцтової кислоти (500мг, 8,28моль) та  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (29мг, 0,04моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) при 23°C по краплях додають  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (650мг, 2,23моль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 15 хвилин, і при цьому спостерігається виділення бульбашок. Неочищену суміш гасять водою (50мл) та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан у градієнті від 1:5 до 1:3) з одержанням сполуки 31 (730мг, 90%) у вигляді

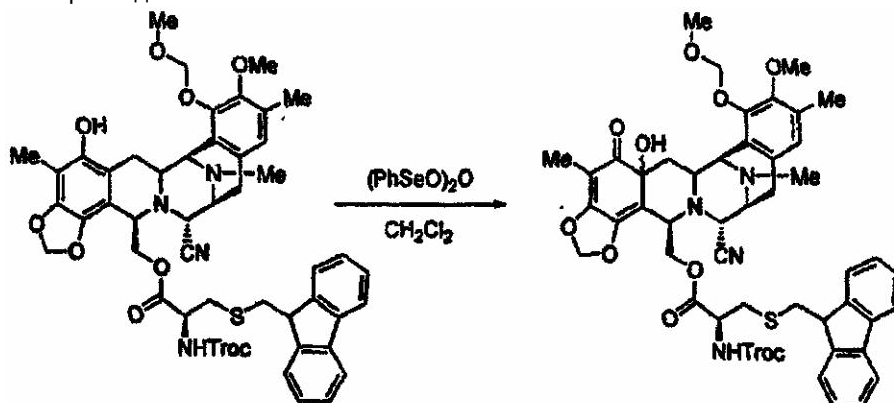
світлої кремово-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,36 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,32 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 5,20 (д,  $J=9,0$ , 1H), 4,75 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,48 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,08 (м, 4H), 3,89 (м, 1H), 3,86, (т,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,38 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,02–2,89 (м, 4H), 2,67 (с, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,51 (дд,  $J=14,3$  Гц,  $J=4,5$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,63 (м, 1H);

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,2, 152,5, 148,1, 146,2, 144,4, 144,3, 143,3, 139,6, 134,6, 129,7, 129,6, 126,2, 125,6, 123,4, 123,3, 121,6, 118,5, 116,3, 110,7, 110,2, 105,1, 99,4, 98,5, 75,2, 73,3, 61,7, 58,4, 57,9, 56,3, 56,1, 55,1, 54,7, 53,9, 51,9, 45,2, 40,1, 35,6, 33,3, 24,8, 23,3, 14,5, 7,3.

ESI-МС  $m/z$  Обчислено для  $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 980,3. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 981,2.

Приклад 16



31

32

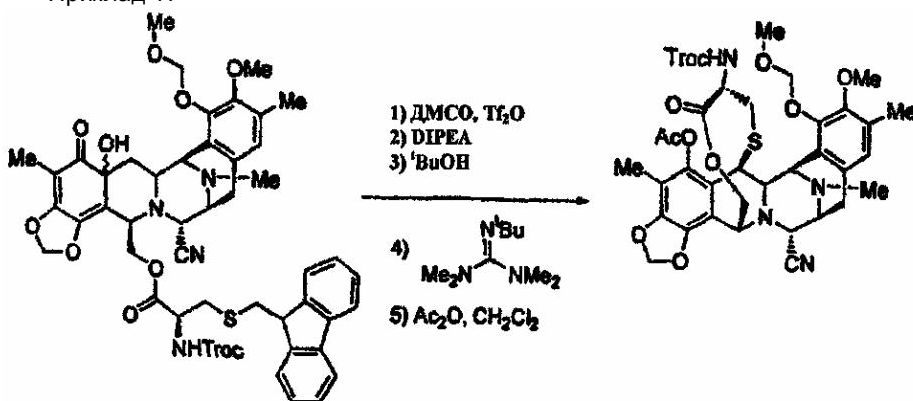
До розчину сполуки 31 (310мг, 0,32моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) при  $-10^\circ\text{C}$  через канюлю додають розчин 70% ангідриде бензолселенінової кислоти (165мг, 0,32моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7мл), підтримуючи при цьому температуру при  $-10^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при  $-10^\circ\text{C}$  протягом 5 хвилин. Потім, при цій температурі додають насичений розчин бікарбонату натрію (30мл). Водний шар промивають додатковою кількістю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан у градієнті від 1:5 до 1:1) з одержанням сполуки 32 (267мг, 91%, ВЕРХ: 91,3%) у вигляді світлої кремово-жовтої твердої речовини і у вигляді суміші двох ізомерів (65:35), яка була використана у наступній стадії.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (суміш ізомерів) 7,76 (м, 4H), 7,65 (м, 4H), 7,39 (м, 4H), 7,29 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,79–5,63 (м, 6H), 5,09 (с, 1H), 5,02 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,99 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,80–4,63 (м, 6H), 4,60 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,38 (д,  $J=12,8$  Гц,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,27 (дд,  $J=12,8$  Гц,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,16–3,90 (м, 10H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,33–2,83 (м, 14H), 2,45–2,18 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,17 (с, 6H), 1,77 (с, 6H), 1,67 (м, 2H);

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (суміш ізомерів) 168,6, 168,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,1, 137,1, 129,8, 129,3, 128,4, 128,7, 126,5, 125,5, 123,7, 123,6, 123,5, 123,4, 122,2, 121,3, 118,3, 115,8, 115,5, 110,2, 106,9, 103,5, 103,2, 100,1, 99,6, 97,9, 97,7, 93,8, 73,4, 70,9, 69,2, 64,9, 62,5, 59,3, 58,9, 58,4, 56,7, 56,3, 56,2, 55,4, 55,2, 55,1, 54,9, 54,7, 54,3, 54,1, 53,8, 52,8, 45,5, 40,5, 40,0, 39,8, 35,8, 35,5, 33,9, 33,7, 30,1, 28,8, 24,2, 24,1, 21,2, 14,5, 14,4, 12,7, 6,0, 5,7.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 996,3. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 997,2.

Приклад 17



32

33

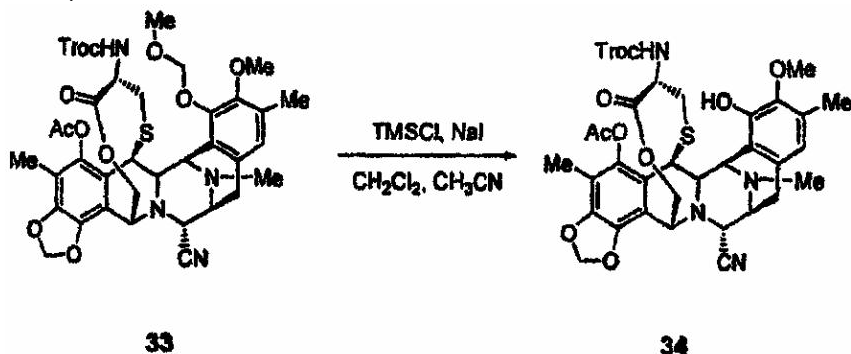
Реакційну колбу двічі прожарюють полум'ям, декілька разів продувають аргонном у вакуумі та витримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (39,1мл, 0,55моль, 5 еквівалентів) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5мл) по краплях додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (37,3мл, 0,22моль, 2 еквіваленти) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, а потім через канюлю додають розчин сполуки 32 (110мг, 0,11моль, ВЕРХ: 91,3%) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл для основного додання і 0,5мл для промивки) при  $-78^\circ\text{C}$ . У процесі додавання, температуру підтримують при  $-78^\circ\text{C}$  в обох колбах і колір міняється з жовтого на коричневий. Реакційну суміш перемішують при  $-40^\circ\text{C}$  протягом 35 хвилин. За цей час, колір розчину міняється з жовтого на темно-зелений. Після цього по краплях додають  $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (153мл, 0,88моль, 8 еквівалентів), і реакційну суміш витримують при  $0^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин, при цьому, колір розчину міняється на коричневий. Потім по краплях додають трет-бутанол (41,6мл, 0,44моль, 4 еквіваленти) і 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідин (132,8мл, 0,77моль, 7 еквівалентів) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу по краплях додають оцтовий ангідрид (104,3мл, 1,10моль, 10 еквівалентів), і реакційну суміш витримують при  $23^\circ\text{C}$  протягом ще 1 години. Потім реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і промивають водним насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50мл), бікарбонатом натрію (50мл) та хлоридом натрію (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (елюент: градієнт етилацетату/гексану, 1:3→1:2) з одержанням сполуки 33 (54мг, 58%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,20 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,14 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,82 (д,  $J=12,2$ , 1H), 4,63 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,35–4,17 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,03 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5, 161,2, 152,7, 148,1, 147,1, 144,5, 139,6, 139,1, 130,5, 129,0, 123,7, 123,5, 123,3, 118,8, 116,5, 112,1, 100,6, 97,8, 73,3, 60,5, 59,4, 59,2, 58,3, 57,6, 57,4, 56,1, 53,3, 53,1, 40,6, 40,0, 31,0, 22,2, 18,9, 14,4, 8,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 842,1. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 843,1.

Приклад 18

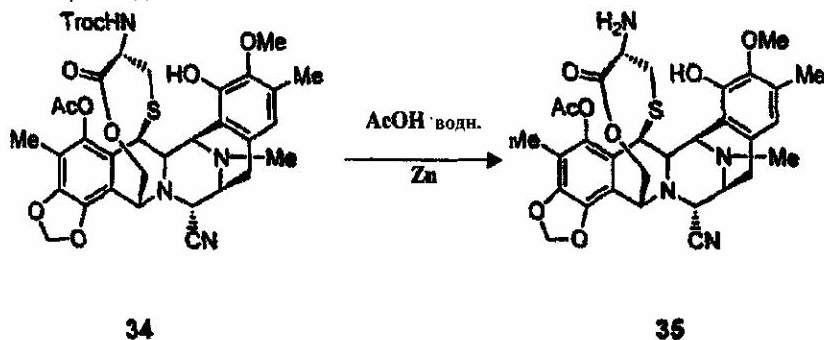


До розчину сполуки 33 (12мг, 0,014моль) у сухому дихлорметані (1,2мл) і ацетонітрилі ВЕРХ-чистоти (1,2мл) при 23°C додають йодид натрію (21мг, 0,14моль) та свіжоперегнаний (над гідридом кальцію при атмосферному тиску) триметилсилілхлорид (15,4мг, 0,14моль). Колір реакційної суміші стає оранжевим. Через 15 хвилин, розчин розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають свіжим водним насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3×10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. У результаті одержують сполуку 34 (13мг, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,27 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,14 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,03 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,82 (д,  $J=12,2$ , 1H), 4,63 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,27 (шир.с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 798,1. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 799,1.

Приклад 19



До розчину сполуки 34 (13мг, 0,016моль) у суміші оцтової кислоти/ $\text{H}_2\text{O}$  (90:10, 1мл) додають цинковий порошок (5,3мг, 0,081моль) при 23°C. Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 6 год. Потім суміш охолоджують до 23°C, розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і промивають водним насиченим розчином бікарбонату

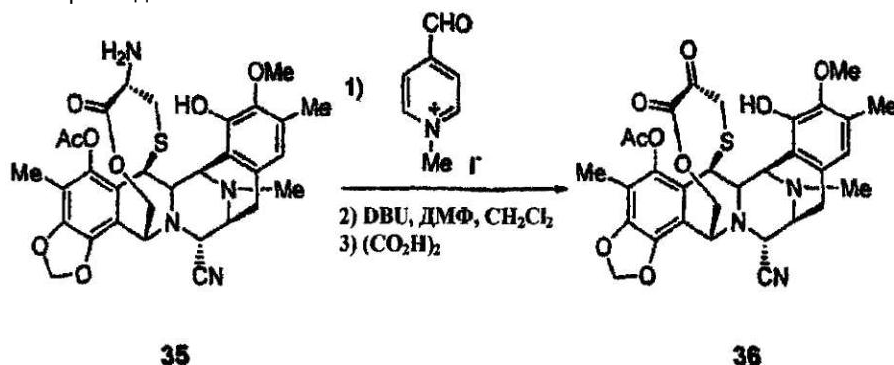
натрію (15мл) і водним розчином Et<sub>3</sub>N (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на двоокисі кремнію-NH<sub>2</sub> (елюент: градієнт етилацетату/гексану, 0:100→50:50) з одержанням сполуки 35 (6,8мг, 77% для двох стадій) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,51 (с, 1H), 6,03 (дд, J=1,3 Гц, J=26,5 Гц, 2H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,02 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=1,9 Гц, J=11,5 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,26 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,30–2,10 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);

<sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,1, 168,4, 147,8, 145,4, 142,9, 140,8, 140,1, 131,7, 130,2, 129,1, 128,3, 120,4, 118,3, 117,9, 113,8, 111,7, 101,7, 61,2, 59,8, 59,2, 58,9, 54,4, 53,8, 54,4, 41,3, 41,5, 34,1, 23,6, 20,3, 15,5, 9,4.

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S: 622,7. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 623,2.

Приклад 20



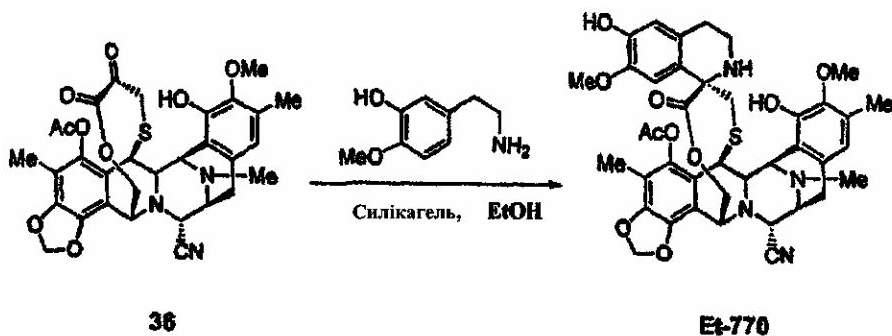
Розчин йодиду N-метилпіридин-4-карбоксальдегіду (378мг, 1,5моль) у безводному ДМФ (5,8мл) обробляють безводним толуолом (2×10мл) для видалення певної кількості води шляхом азеотропного видалення з толуолом. Потім до цього оранжевого розчину через канюлю при 23°C додають розчин сполуки 35 (134мг, 0,21моль), заздалегідь обробленої безводним толуолом (2×10мл) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (що перегнаний над CaH<sub>2</sub>, 7,2мл). Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 4 годин. Потім по краплях при 23°C додають DBU (32,2мкл, 0,21моль) і перемішують протягом 15 хвилин при 23°C. До реакційної суміші додають свіжий водний насичений розчин щавлевої кислоти (5,8мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин при 23°C. Після цього реакційну суміш охолоджують до 0°C, порціями додають NaHCO<sub>3</sub>, а потім додають водний насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>. Суміш екстрагують Et<sub>2</sub>O. До водного шару додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагують Et<sub>2</sub>O. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (AcOEt/гексан, від 1/3 до 1/1) з одержанням сполуки 36 (77мг, 57%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,48 (с, 1H), 6,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,02 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,70 (шир.с, 1H), 5,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,16 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H),



ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S: 621,7. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 622,2.

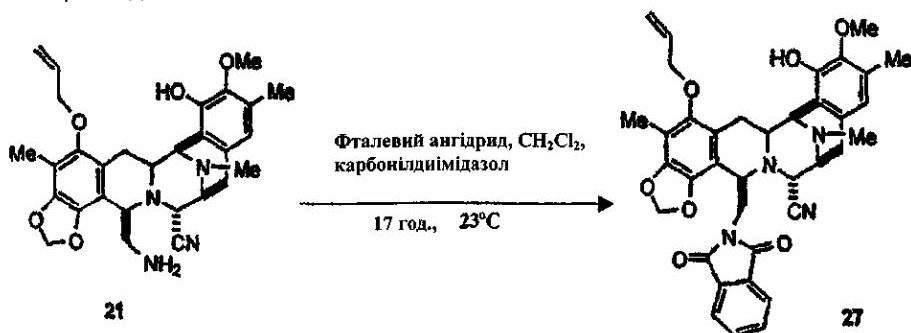
Приклад 21



До розчину сполуки 36 (49мг, 0,08моль) і 2-[3-гiдрокси-4-метокси-фенiл] етил аміну (46,2мг, 0,27моль) в етанолі (2,5мл) додають силікагель (105мг) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 14год. Потім, суміш розбавляють гексаном і виливають на хроматографічну колонку (етилацетат/гексан, від 1/3 до 1/1), внаслідок чого одержують сполуку Et-770 (55мг, 90%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,60 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,02 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,28 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 4,12 (дд,  $J=2,1$  Гц,  $J=11,5$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,10 (ддд,  $J=4,0$  Гц,  $J=10,0$  Гц,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 2,04 (с, 3H);  
ESI-MS  $m/z$  Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 770,7. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 771,2.

Приклад 22



До розчину сполуки 21 (22мг, 0,042моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8мл) додають фталевий ангiдрид (6,44мг, 0,042моль) і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при 23°C. Потім додають карбонiлдiмiдазол (1мг, 0,006моль) і суміш перемішують при 23°C протягом 7год. Потім знову додають карбонiлдiмiдазол (5,86мг, 0,035моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом ще 17год. Розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 27 (26,4мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

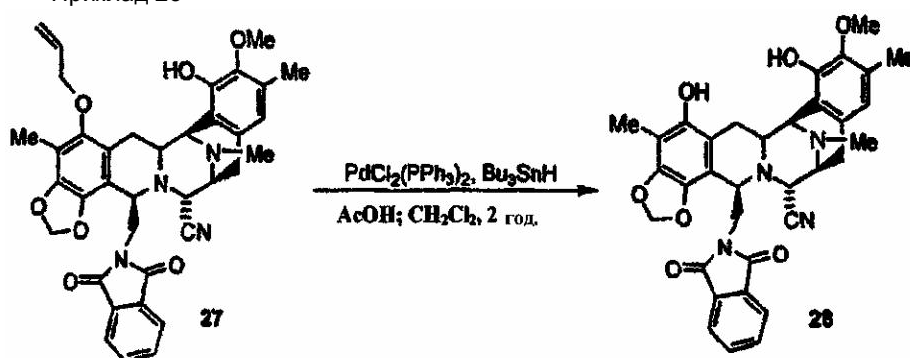
Rf: 0,58 (етилацетат).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,73–7,64 (м, 4H), 6,40 (с, 1H), 6,12–6,01 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,58 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,37 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц), 5,23 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 5,12 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,22–4,15 (м, 3H), 4,08 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,59–3,55 (м, 2H), 3,35 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,27–3,16 (м, 2H), 3,05 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,64 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=15$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,7, 148,9, 146,4, 144,2, 142,6, 139,5, 134,0, 133,5, 132,0, 131,0, 128,3, 123,0, 121,3, 120,9, 118,1, 117,5, 116,8, 113,6, 112,4, 100,8, 74,5, 60,6, 60,5, 57,7, 56,6, 55,6, 55,5, 42,3, 41,7, 26,6, 25,5, 15,9, 9,46.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7$ : 648,79. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 649,3.

Приклад 23



До розчину сполуки 27 (26мг, 0,041моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11мл) додають оцтову кислоту (11мл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (2,36мг) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (28мл, 0,10моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Після перемішування при цій температурі протягом 2год., реакційну суміш виливають на шар флеш-колонки ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 28 (24,7мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

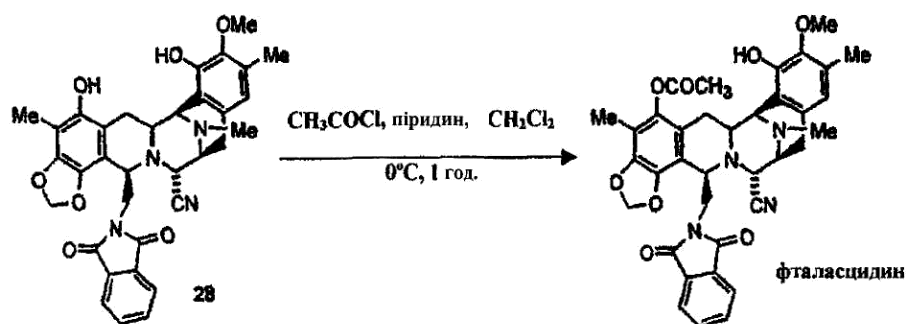
Rf: 0,33 (гексан:етилацетат, 2:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75–7,70 (м, 2H), 7,69–7,65 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,82 (шир.с, 1H), 5,50 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,0 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,23–4,19 (м, 2H), 4,10–4,09 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,60–3,48 (м, 2H), 3,36–3,33 (м, 1H), 3,26–3,20 (м, 1H), 3,14–3,08 (м, 1H), 3,98 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,61 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,8, 146,4, 145,1, 143,9, 142,7, 137,1, 133,5, 131,9, 130,8, 128,4, 122,9, 120,8, 118,0, 116,8, 114,0, 113,4, 106,4, 100,4, 60,6, 60,5, 57,8, 56,6, 55,5, 55,2, 42,6, 41,5, 25,6, 25,5, 15,8, 8,9.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7$ : 608,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 609,2.

Приклад 24



До розчину сполуки 28 (357мг, 0,058моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) додають ацетилхлорид (41,58мл, 0,58моль) і піридин (47,3мл, 0,58моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1 до  $\text{HCl}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 60:40) з одержанням фталасцидину (354мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

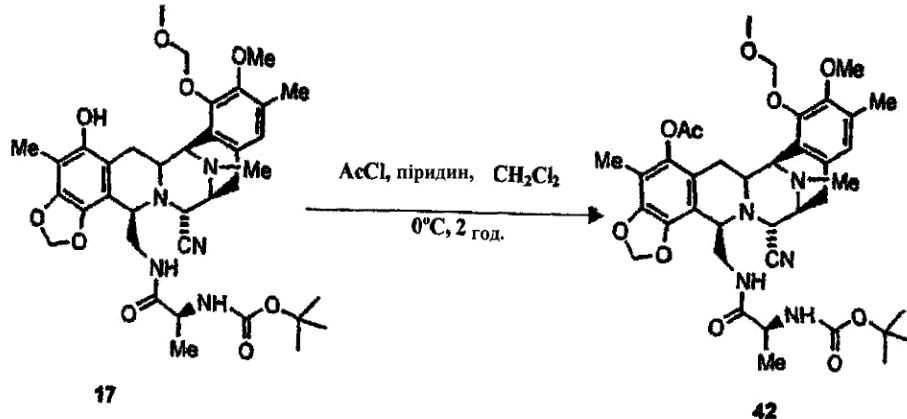
Rf: 0,37 ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 7:3, RP-18).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72–7,68 (м, 2H), 7,67–7,63 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 5,69 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,25–4,21 (м, 2H), 4,02 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,64–3,62 (м, 5H), 3,33 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,21–3,16 (м, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,76 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,73 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5, 167,6, 146,2, 144,2, 142,5, 141,0, 140,5, 133,4, 131,8, 130,7, 128,2, 120,9, 120,8, 117,9, 116,4, 113,6, 101,1, 60,4, 60,0, 57,0, 56,3, 55,6, 55,4, 41,6, 41,5, 26,5, 25,2, 20,2, 15,7, 9,4.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8$ : 650. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 651,2.

Приклад 25



До розчину сполуки 17 (300мг, 0,432моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) додають ацетилхлорид (30,7мл, 0,432моль) і піридин (34,9мл, 0,432моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при цій температурі, а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 42 (318мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних реакціях без додаткового очищення.

Rf: 0,5 (етилацетат:метанол, 5:1).

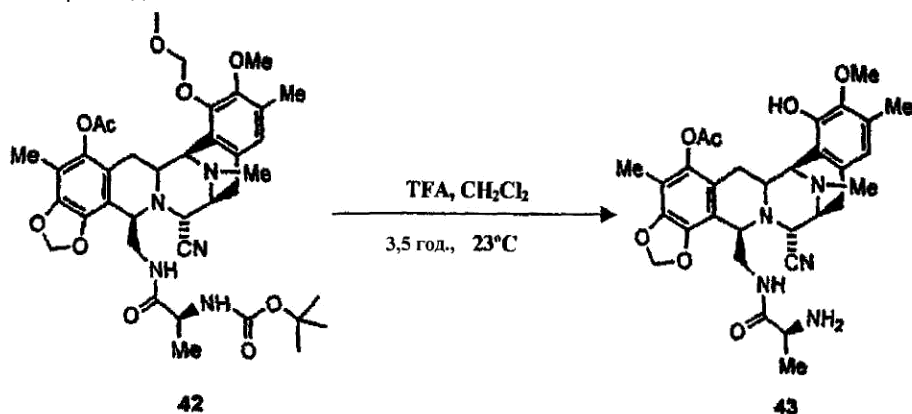


$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,66 (с, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,42 (т,  $J=6,6$  Гц, 1H), 5,07 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,16 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,11 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,73-3,61 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,33 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,75-2,70 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,70 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,33 (с, 9H), 0,59 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,0, 168,3, 162,3, 148,2, 144,4, 140,4, 140,2, 130,9, 130,5, 125,3, 123,4, 120,8, 117,6, 112,7, 111,7, 101,4, 99,1, 79,2, 59,5, 58,8, 57,5, 57,4, 56,4, 55,5, 55,0, 41,3, 39,0, 28,2, 26,4, 24,6, 19,9, 18,4, 15,4, 9,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}$ : 735,82. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 736,3.

Приклад 26



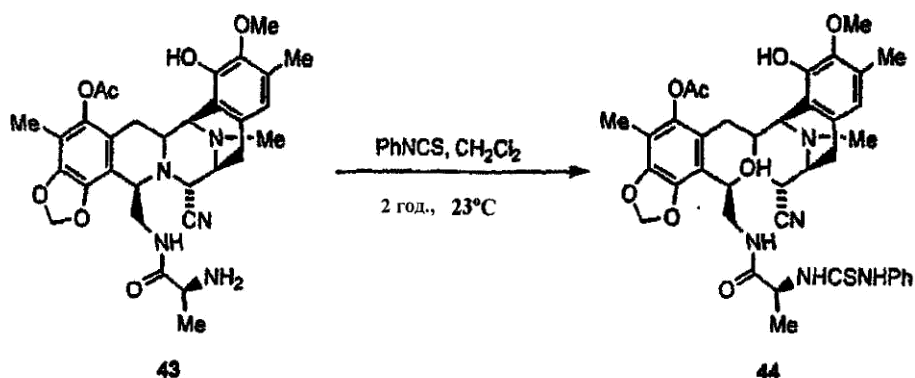
До розчину сполуки 42 (318мг, 0,432моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,16мл) додають трифтороцтову кислоту (1,33мл, 17,30моль) і реакційну суміш перемішують протягом 3,5год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 70\text{мл}$ ). Об'єднані органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , етилацетат:метанол, 20:1) з одержанням сполуки 43 (154мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,22 (етилацетат:метанол, 5:1).



ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$ : 591,65. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 592,3.

Приклад 27



До розчину сполуки 43 (154мг, 0,26моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,3мл) додають фенілізотіоціанат (186мл, 1,56моль) і суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 2год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 44 (120мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

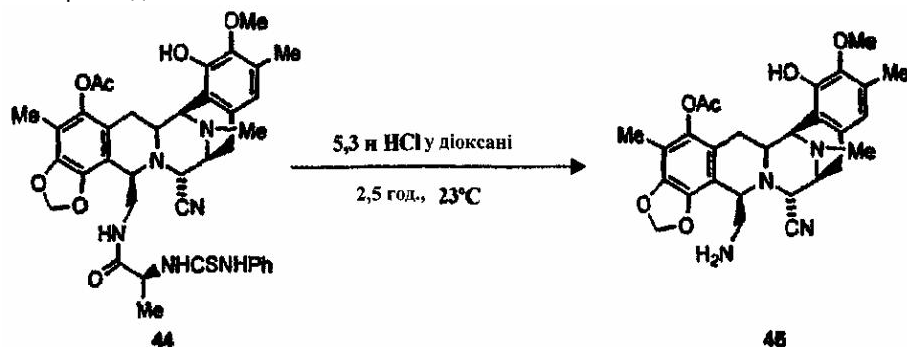
Rf: 0,41 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,05 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,52 (шир.с, 1H), 4,54 (т,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,15 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,7$  Гц, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,40 (шир.с, 1H), 3,32 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,16 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,82-2,61 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 0,62 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,5, 171,9, 168,7, 146,7, 144,5, 142,6, 140,6, 140,3, 136,3, 131,0, 129,9, 128,9, 126,7, 124,4, 120,9, 120,6, 117,7, 116,6, 112,7, 111,9, 101,4, 60,4, 58,7, 57,5, 56,1, 55,7, 55,1, 53,3, 41,4, 38,8, 26,3, 24,4, 20,2, 18,1, 15,3, 9,2.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ : 726,3. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 727,3.

Приклад 28

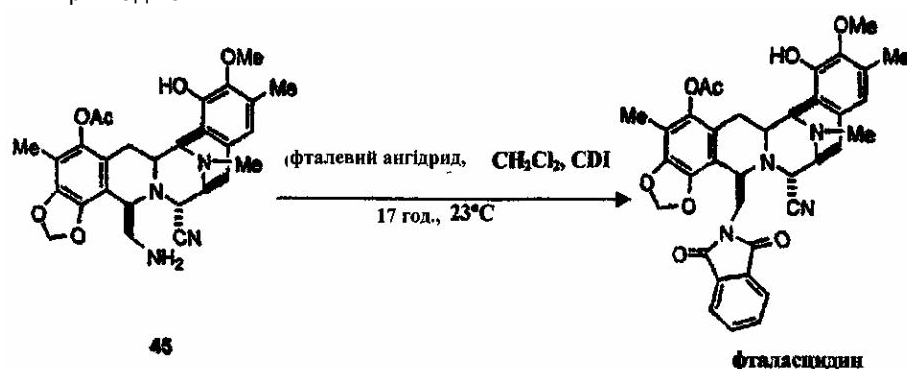


До розчину сполуки 44 (120мг, 0,165моль) у діоксані (0,9мл) додають 5,3 н  $\text{HCl}$ /діоксан (1,8мл) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 2,5год. Потім до цієї реакційної суміші додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл) і органічний шар декантують. Водну фазу підлогувають насиченим водним бікарбонатом натрію (20мл) ( $\text{pH}=8$ ) при  $0^\circ\text{C}$ , а потім екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 15\text{мл}$ ). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 45 (75мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних реакціях без додаткового очищення.

Rf: 0,23 (етилацетат:метанол, 5:1).



ESI-MS m/z: Обчислено для  $C_{28}H_{32}N_4O_6$ : 520,58. Знайдено  $(M+H)^+$ : 521,3.  
Приклад 29



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,02моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,4мл) додають фталевий ангідрид (2,84мг, 0,02моль) і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при  $23^\circ C$ . Потім додають карбонілдіімідазол (0,5мг, 0,003моль) і суміш перемішують при  $23^\circ C$  протягом 7год. Потім знову додають карбонілдіімідазол (2,61мг, 0,016моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ C$  протягом ще 17год. Розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) і промивають 0,1 н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $CH_3CN:H_2O$ , 60:40) з одержанням фталасцидину (11,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

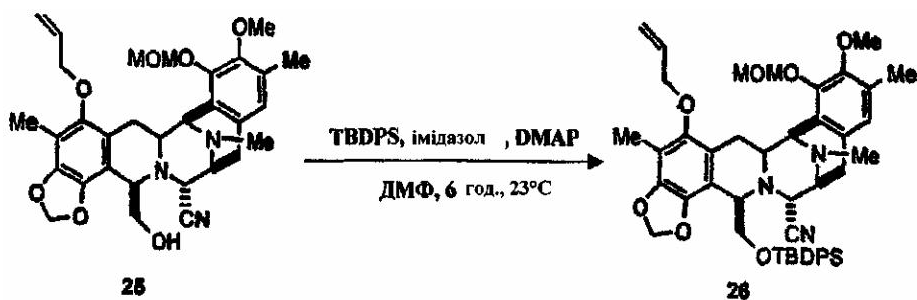
Rf: 0,37 ( $CH_3CN:H_2O$ , 7:3, RP-18).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,72–7,68 (м, 2H), 7,67–7,63 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 5,69 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,25–4,21 (м, 2H), 4,02 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,64–3,62 (м, 5H), 3,33 (ц,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,21–3,16 (м, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,76 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,73 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H));

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168,5, 167,6, 146,2, 144,2, 142,5, 141,0, 140,5, 133,4, 131,8, 130,7, 128,2, 120,9, 120,8, 117,9, 116,4, 113,6, 101,1, 60,4, 60,0, 57,0, 56,3, 55,6, 55,4, 41,6, 41,5, 26,5, 25,2, 20,2, 15,7, 9,4.

ESI-MS m/z: Обчислено для  $C_{36}H_{34}N_4O_8$ : 650. Знайдено  $(M+H)^+$ : 651,2.

Приклад 30



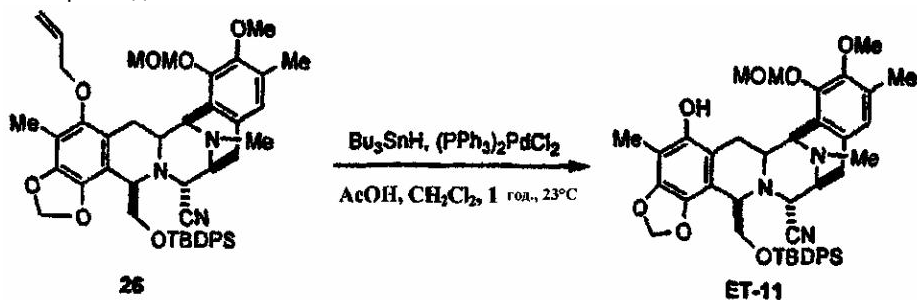
До розчину сполуки 25 (18мг, 0,032моль) у ДМФ (0,05мл) додають кат. DMAP (0,5мг, 0,004моль), імідазол (5мг, 0,08моль) і трет-бутил-дифенілсилілхлорид (12,5мл, 0,048моль) при 0°C і реакційну суміш перемішують протягом 6год. при 23°C. Потім додають воду (10мл) при 0°C і водну фазу екстрагують сумішню гексан:етилацетат, 1:10 (2×10мл). Органічний шар сушать (сульфатом натрію), фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 3:1) з одержанням сполуки 26 (27мг, 881) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,29 (гексан:етилацетат, 3:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61–7,58 (м, 2H), 7,42–7,28 (м, 8H), 6,71 (с, 1H), 6,19–6,07 (м, 1H), 5,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,40 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=17,1 Гц, 1H), 5,27 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=10,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,17–4,06 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,64 (дд, J<sub>1</sub>=2,4 Гц, J<sub>2</sub>=9,9 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,42–3,21 (м, 4H), 3,10 (дд, J<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=17,7 Гц, 1H), 2,70 (д, J=17,7 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,08–1,89 (м, 1H), 0,87 (с, 9H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 148,5, 148,3, 148,1, 144,0, 139,0, 135,6, 135,4, 133,8, 133,1, 132,6, 130,5, 130,3, 129,6, 129,4, 127,5, 127,4, 125,1, 124,3, 121,6, 118,5, 117,5, 112,9, 111,7, 100,8, 99,2, 74,0, 67,7, 61,5, 59,6, 59,0, 57,7, 57,1, 55,4,

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>47</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si: 801,3. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 802,3.  
Приклад 31.



До розчину сполуки 26 (7мг, 0,0087моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,15мл) додають оцтову кислоту (2,5мл, 0,044моль), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0,5мг, 6,96×10<sup>-4</sup>моль) і Bu<sub>3</sub>SnH (3,5мл, 0,013моль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1год. Розчин розбавляють сумішню гексан:етилацетат, 5:1 (0,5мл) і виливають на шар флеш-колонки (SiO<sub>2</sub>, градієнт гексан:етилацетат, 5:1 - 1:1) з одержанням сполуки Et-11 (5мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини.

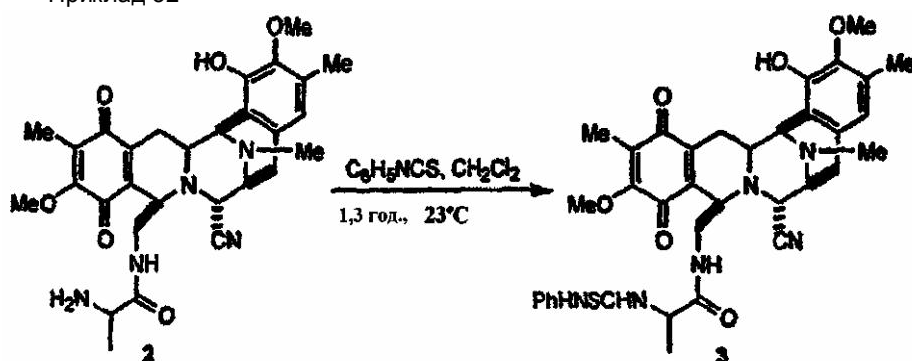
Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5, двоокис кремнію).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56 (м, 2H), 7,41-7,25 (м, 8H), 6,67 (с, 1H), 5,72 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 5,58 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,38 (д,  $J=5,75$  Гц, 1H), 5,16 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,68 (дд,  $J_1=2,1$  Гц,  $J_2=10,4$  Гц, 1H), 3,38-3,26 (м, 3H), 3,11 (дд,  $J_1=2,5$  Гц,  $J_2=15,7$  Гц, 1H), 3,01 (дд,  $J_1=8,9$  Гц,  $J_2=17,9$  Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=17,9$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (дд,  $J_1=12,1$  Гц,  $J_2=15,7$  Гц, 1H), 0,9 (с, 9H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 118,6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 68,5, 61,5, 59,7, 58,8, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 18,9, 15,8, 14,2, 8,7.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$ : 761. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 762.

Приклад 32



Розчин сполуки 2 (3,0г, 5,46моль) і фенілізотіоціанату (3,92мл, 32,76моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27мл) перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 1,5год. Реакційну суміш розділяють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 2:3) з одержанням сполуки 3 (3,29г, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Ff: 0,27 ( $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ , 3:2, RP-C18).

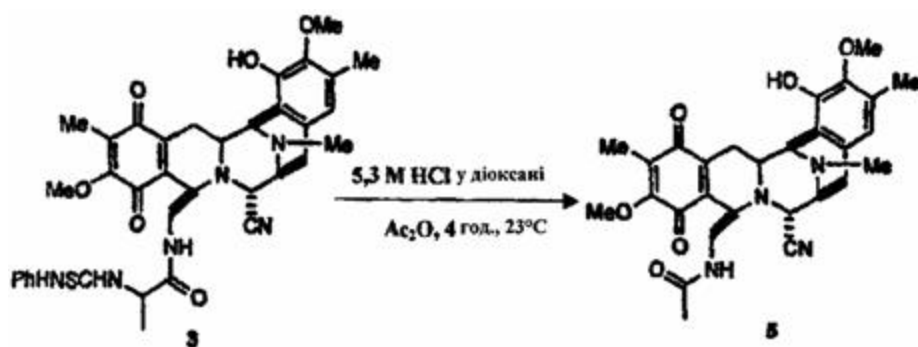
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (шир.с, 1H), 7,42-7,11 (м, 5H), 6,65 (д, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,6-5,5 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,08 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,87-3,65 (м, 6H), 3,77 (с, 3H), 3,37-2,98 (м, 8H), 2,50 (д, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,81-1,75 (м, 1H), 0,96 (д, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,7, 180,9, 178,9, 172,0, 155,7, 147,1, 143,2, 142,4, 136,0, 135,1, 130,5, 129,9, 129,3, 128,5, 126,9, 124,4, 120,2, 117,4, 116,3, 77,1, 60,9, 58,6, 56,2, 55,8, 55,0, 54,6, 53,5, 41,7, 40,3, 25,1, 24,5, 18,4, 15,8, 8,7.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ : 684,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 685,2.

Приклад 33





До розчину сполуки 3 (2,38г, 3,47моль) у діоксані (5мл) додають 5,3М НСl у діоксані (34мл) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 45 хвилин. Потім додають  $\text{Ac}_2\text{O}$  (51мл, 539,5моль) і суміш перемішують протягом 4год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і розділяють між водним насиченим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (300мл) та етилацетатом (300мл) при цій же температурі. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 5 (1,75г, 97%) у вигляді жовтої твердої речовини.

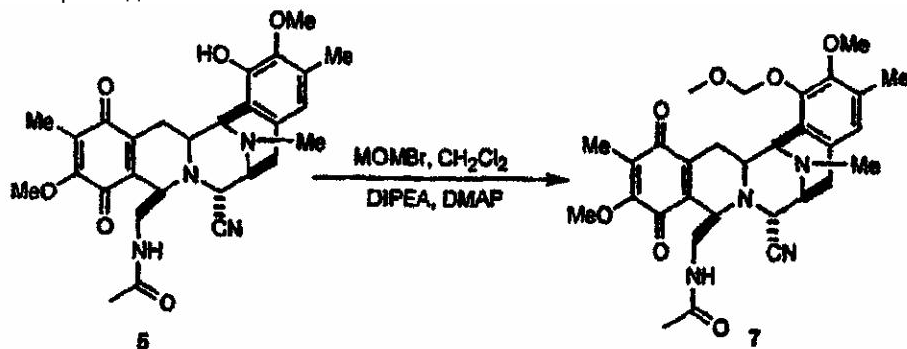
Rf: 0,53 ( $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ , 3:2, RP-C18).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 5,98 (шир.с, 1H), 4,84 (дд, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (шир.с, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (д, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,11 (дд, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,93 (м, 2H), 2,44 (д, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,60–1,50 (м, 2H), 1,29 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,9, 180,8, 169,9, 160,2, 156,2, 147,0, 143,1, 140,4, 136,1, 130,6, 129,6, 127,9, 120,4, 117,2, 61,0, 60,7, 58,6, 56,1, 55,7, 55,1, 54,3, 41,8, 41,1, 25,7, 23,9, 22,2, 15,7, 8,7.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ : 520,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 521,1.

Приклад 36



До розчину сполуки 5 (1,75г, 3,36моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11мл) додають дізопропілетиламін (11,71мл, 67,23моль), DMAP (20мг, 0,17моль) та бромметилметильовий ефір (4,11мл, 50,42моль) при 0°C. Після витримання протягом 6год. при 23°C, реакційну суміш розділяють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію (25мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-L8,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 7 (1,32г, 70%) у вигляді жовтої твердої речовини.

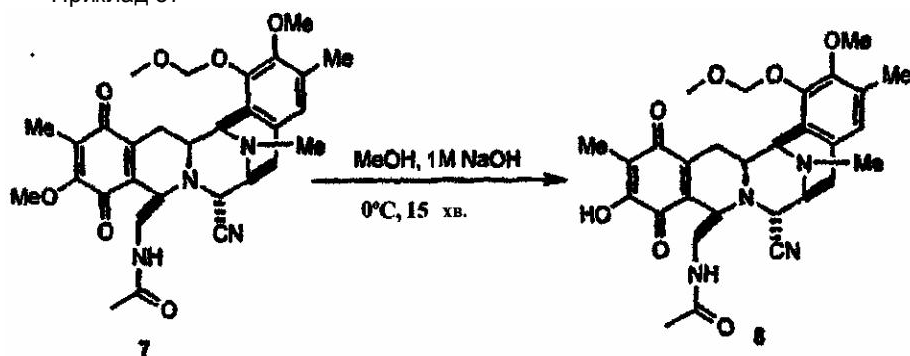
Rf: 0,34 ( $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ , 2:3, RP-C18).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,74 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,0 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,4 (м, 1H), 3,2–2,95 (м, 6H), 2,43 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,5–1,4 (м, 2H), 1,31 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,9, 180,7, 169,6, 156,2, 148,9, 148,5, 140,3, 136,2, 131,3, 130,1, 127,7, 124,6, 123,7, 117,3, 99,5, 99,2, 60,9, 59,7, 58,8, 57,7, 56,4, 55,7, 55,0, 54,2, 51,0, 41,6, 41,0, 40,5, 25,5, 23,9, 22,3, 19,3, 15,6, 14,6, 8,6.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ : 564,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 565,3.

Приклад 37



До розчину сполуки 7 (0,37г, 0,65моль) у метанолі (74мл) при 0°C додають 1М гідроксид натрію (130мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин, а потім гасять при 0°C 6М  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}=5$ . Суміш екстрагують етилацетатом (3×50мл) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{RP-18}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 8 (232г, 65%) у вигляді жовтої олії.

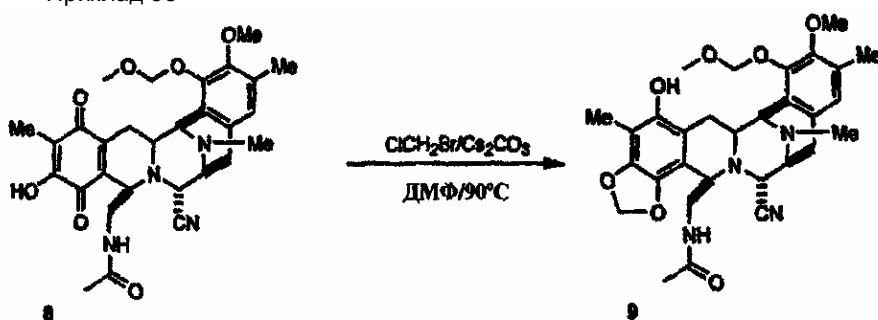
Rf: 0,5 ( $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ , 3:2,  $\text{RP-C18}$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,75 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,88–3,81 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (м, 1H), 3,27–3,21 (м, 1H), 3,18–3,08 (м, 2H), 3,03–2,97 (м, 1H), 2,47 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,57–1,46 (м, 2H), 1,33 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,3, 180,6, 175,9, 170,1, 151,5, 148,9, 148,6, 143,3, 133,7, 131,5, 129,9, 124,7, 123,5, 117,1, 117,0, 99,2, 59,8, 58,7, 57,8, 56,3, 55,3, 54,9, 54,3, 41,5, 40,7, 29,6, 25,5, 24,4, 22,2, 20,7, 15,7, 8,0.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ : 550,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 551,2.

Приклад 38



До дегазованого розчину сполуки 8 (240мг, 0,435моль) у ДМФ (30мл) додають 10%  $\text{Pd/C}$  (48мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері  $\text{H}_2$  (при атмосферному тиску) протягом 1год. Реакційну суміш у вигляді



безбарвного розчину фільтрують через шар целіту в атмосфері аргону у пробірку Шлейка, яка містить безводний  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (240мг, 0,739моль). Потім додають бромхлорметан (0,566мл, 8,71моль). Пробірку герметично закривають і перемішують при 90°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через целіт і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар концентрують і сушать (над сульфатом натрію), внаслідок чого одержують сполуку 9 у вигляді коричневої олії, яку використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

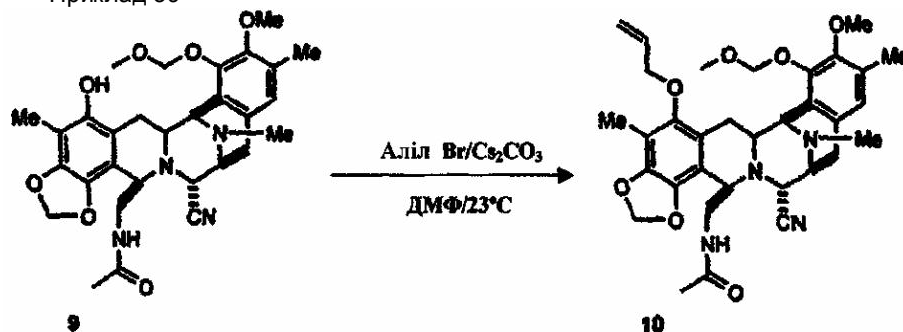
Rf: 0,36 (SJ0<sub>2</sub>, гексан: етилацетат, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,71 (с, 3H), 5,89 (д, 1H), 5,81 (д, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 5,33 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,68 (м, 1H),



ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{SiN}_4\text{O}_7$ : 564,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 565,3.

Приклад 39



У колбу, яка містить сполуку 9 (245мг, 0,435моль) у ДМФ (4мл), додають при 0°C карбонат цезію (425мг, 1,30моль) та алілбромід (376мл, 4,35моль) і суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і розділяють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл). Органічну фазу сушать (сульфатом натрію) і концентрують при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 10 у вигляді жовтої олії (113мг, 43%).

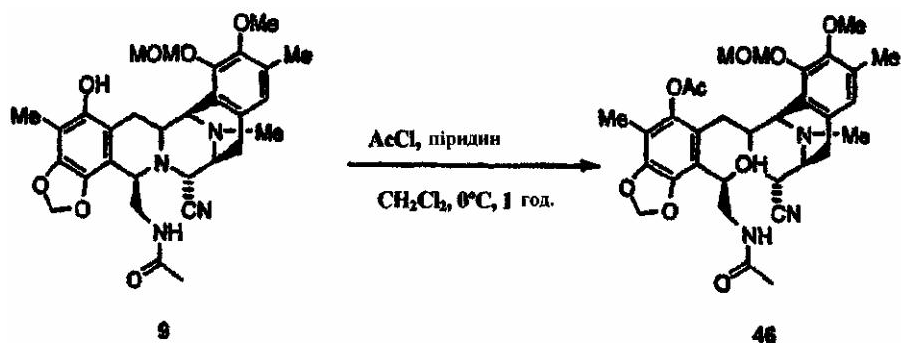
Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,74 (с, 1H), 6,3–6,0 (м, 1H), 5,94 (д, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,43–5,36 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 5,00 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,17–4,01 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,71–3,67 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,62–3,51 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39–3,37 (м, 1H), 3,31–3,26 (м, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,56 (д, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,24–2,10 (м, 1H), 1,82–1,73 (м, 1H), 1,24 (шир.с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,4, 148,8, 148,3, 139,1, 133,7, 130,9, 130,3, 125,2, 120,2, 117,7, 113,1, 112,6, 101,3, 99,3, 74,1, 59,7, 59,3, 57,8, 57,0, 56,1, 56,1, 55,2, 41,6, 41,0, 40,9, 29,7, 26,3, 22,5, 15,6, 9,3.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ : 604,7. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 605,3.

Приклад 40



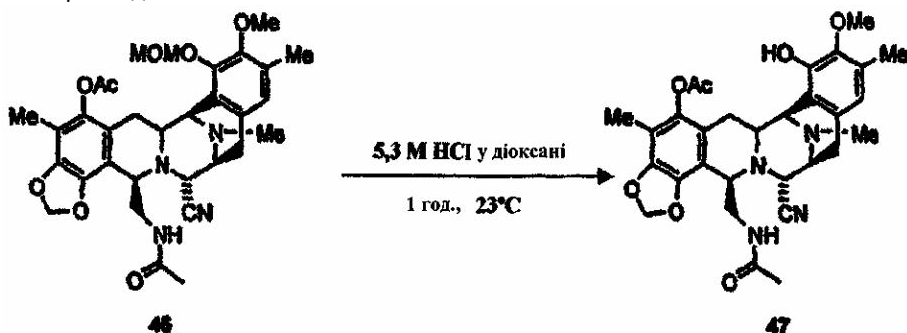
До розчину сполуки 9 (22мг, 0,039моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають ацетилхлорид (2,79мл, 0,039моль) та піридин (3,2мл, 0,039моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 46 (22мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,74 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,12 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 5,04 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,90 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,17 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,50–3,44 (м, 2H), 3,38–3,36 (м, 1H), 3,30–3,26 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 2,60 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,68 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H);

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$ : 606,67. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 607,3.

Приклад 41



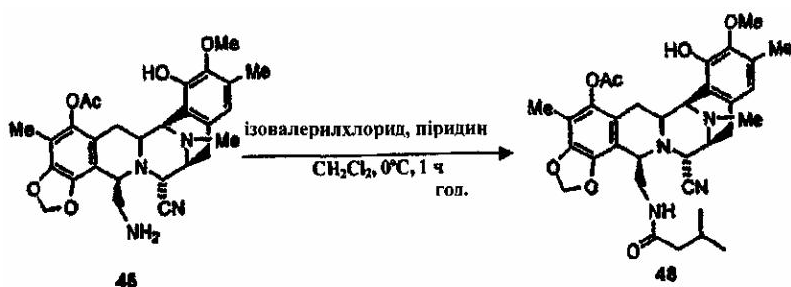
До розчину сполуки 46 (8мг, 0,013моль) у діоксані (0,1мл) додають 5,3н  $\text{HCl}$ /діоксан (0,5мл) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 1год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 47 (5мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 4,97 (шир.с, 1H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,04–4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,65 (д,  $J=2,1$  Гц, 2H), 3,56–3,30 (м, 2H), 3,04 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,59 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,76 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ : 562,61. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 563,3.

Приклад 42



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3мл) додають ізовалерилхлорид (2,34мл, 0,0192моль) та піридин (1,55мл, 0,0192моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 48 (11мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,12 (гексан:етилацетат, 1:2).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,50 (с, 1H), 5,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,02 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,06 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,86-3,28 (м, 3H), 3,04 (дд, J<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=18,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,55 (д, J=15 Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,84-1,68 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,2 Гц, 2H), 0,69 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,62 (д, J=6,6 Гц, 3H).

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 604,69. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 605,3.

Приклад 43



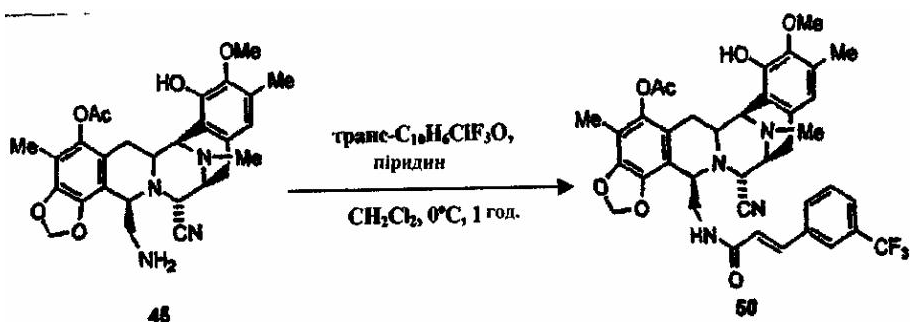
До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3мл) додають ізовалерилхлорид (3,98мл, 0,0192моль) та піридин (1,55мл, 0,0192моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 49 (12,4мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,7 (етилацетат:метанол, 10:1).



ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 674,83. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 675,5.

Приклад 44



До розчину сполуки 45 (14,5мг, 0,0278моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають транс-3-триформетилцинамоїлхлорид (4,76мл, 0,0278моль) та піридин (2,25мл, 0,0278моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 50 (18,7мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

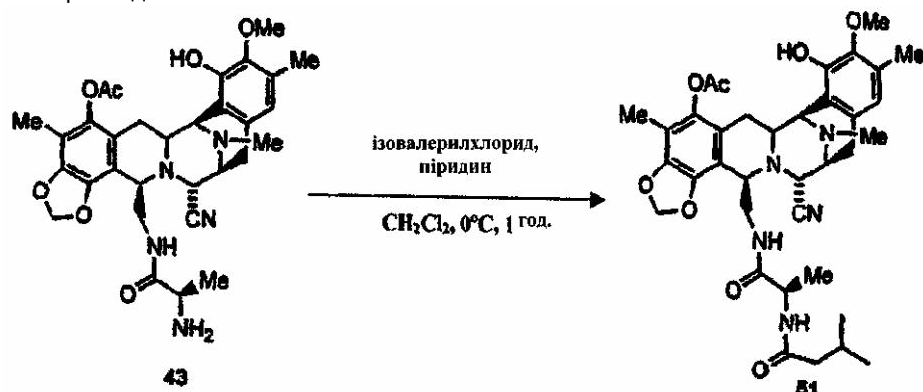
Rf: 0,64 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CH}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,74–7,55 (м, 4H), 7,23 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,12 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 4,39 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,07–4,05 (м, 1H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,46–3,51 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,09 (шир.д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,94–2,85 (м, 2H), 2,74 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,84–1,75 (м, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,7, 165,3, 146,5, 144,7, 142,6, 140,6, 138,0, 135,9, 131,0, 130,9, 129,1, 128,6, 125,8, 125,7, 124,5, 124,4, 122,7, 121,2, 117,8, 116,5, 113,0, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 56,5, 56,4, 55,6, 55,3, 41,8, 40,3, 26,6, 25,1, 20,3, 15,4, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ : 718,72. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 719,3.

Приклад 45



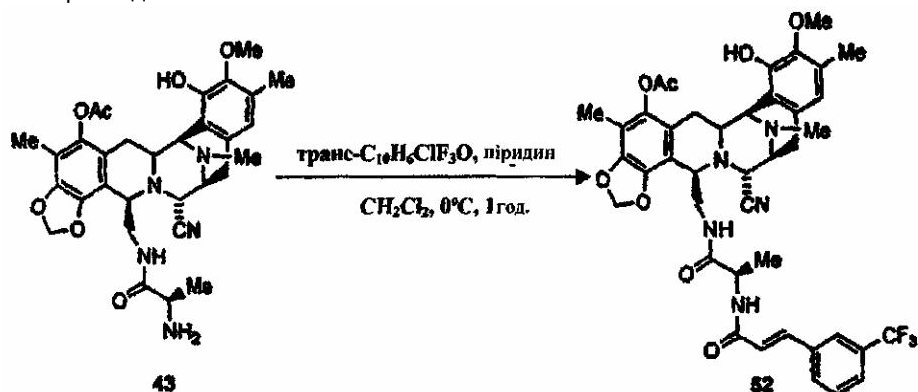
До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають ізовалерилхлорид (6,79мл, 0,0557моль) та піридин (4,5мл, 0,0557моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 51 (34мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,09 (гексан:етилацетат, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (с, 1H), 6,10 (шир.с, 1H), 5,99 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,30 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 3H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (шир.с, 1H), 3,38-3,36 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 3H), 0,87 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H), 0,76 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8$ : 675,77. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 676,3.

Приклад 46



До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають транс-3-трифторметилцинамоїлхлорид (9,52мл, 0,0557моль) та піридин (4,5мл, 0,0557моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 52 (40мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

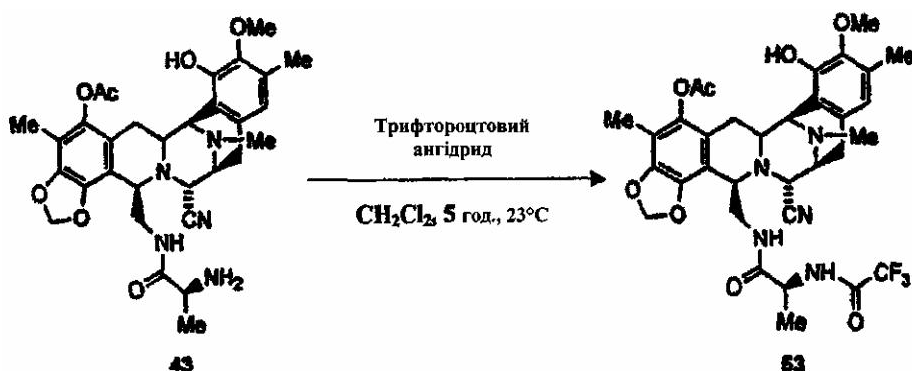
Rf: 0,21 (гексан:етилацетат, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,74-7,47 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,40 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,47 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 4,12-4,09 (м, 3H), 3,93 (шир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,38 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,29 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,79-2,78 (м, 1H), 2,65 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,84-1,80 (м, 1H), 0,85-0,84 (м, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,9, 168,8, 164,4, 146,9, 144,6, 143,0, 140,5, 140,5, 139,3, 135,7, 131,1, 131,0, 129,4, 129,1, 126,0, 124,1, 124,0, 122,4, 121,1, 120,7, 120,6, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,6, 60,6, 59,3, 57,1, 56,3, 55,9, 55,2, 49,0, 41,7, 49,9, 26,5, 25,1, 20,2, 18,4, 15,7, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8$ : 789,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 790,3.

Приклад 47



До розчину сполуки 43 (10мг, 0,0169моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають трифтороцтовий ангідрид (2,38мл, 0,0169моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1 н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 53 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

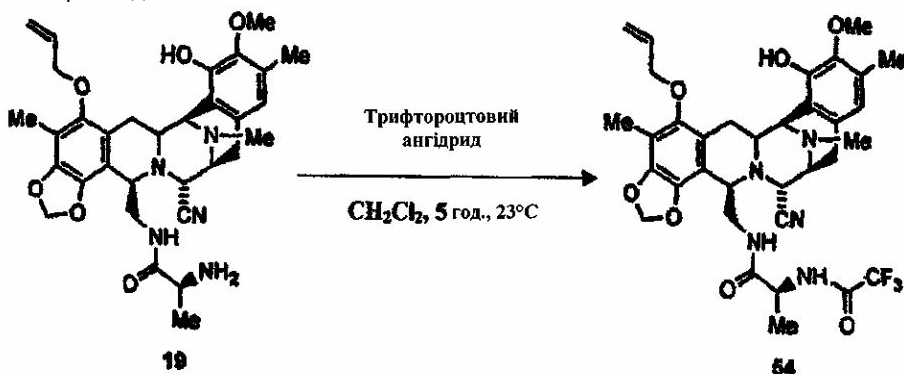
Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 4,12 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,08 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 3,78–3,56 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,40 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,25 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,77 (дд,  $J_1=2,1$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 2,68 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,75 (дд,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 0,69 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,1, 168,6, 156,0, 147,0, 144,6, 143,0, 140,6, 140,4, 131,0, 129,4, 120,9, 120,7, 117,6, 116,8, 112,4, 112,1, 101,6, 60,5, 59,0, 57,1, 56,3, 55,6, 55,2, 48,7, 41,6, 39,4, 26,5, 24,9, 20,2, 17,8, 15,4, 9,2.

ESI-MS  $m/z$  Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8$ : 687,63. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 688,66.

Приклад 48



До розчину сполуки 19 (11мг, 0,0169моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають трифтороцтовий ангідрид (2,38мл, 0,0169моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 54 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

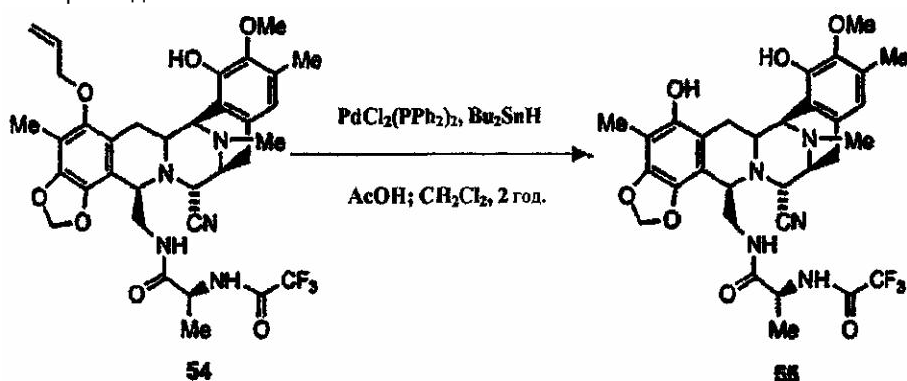
Rf: 0,6 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,04 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,32 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 4,11 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,37 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (дд, 1H,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,60 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 0,82 (д,  $J=7,2$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,0, 156,0, 148,4, 147,1, 144,3, 143,0, 138,7, 133,8, 130,5, 129,4, 120,6, 120,4, 117,6, 117,5, 117,0, 113,5, 112,5, 112,4, 101,1, 74,1, 66,8, 60,4, 59,3, 56,9, 56,6, 56,3, 55,4, 48,7, 41,6, 40,1, 26,2, 25,0, 17,6, 15,4, 9,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 685,69. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 686,3.

Приклад 49



До розчину сполуки 54 (100мг, 0,415моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) додають оцтову кислоту (40мл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (8,4мг, 0,012моль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (157мл, 0,56мл) при  $23^\circ\text{C}$ . Після перемішування при цій температурі протягом 2год., реакційну суміш виливають на шар флеш-колонки ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 55 (90мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

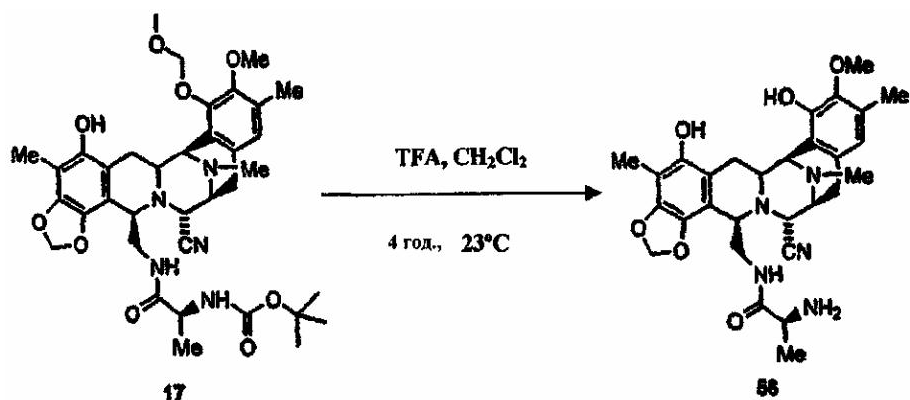
Rf: 0,6 (гексан:етилацетат, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,82 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,37 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,15 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,04 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,66-3,53 (м, 2H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,19-3,15 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,56 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,91 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 0,84 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,1, 156,3, 147,3, 144,9, 144,4, 143,3, 136,7, 130,7, 129,3, 120,6, 117,6, 117,4, 114,4, 112,1, 107,7, 101,0, 85,8, 60,5, 59,3, 56,5, 56,4, 56,2, 55,2, 48,9, 41,6, 40,9, 25,7, 25,3, 18,0, 15,6, 8,7.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 645,63. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 646,2.

Приклад 50



До розчину сполуки 17 (200мг, 0,288моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,44мл) додають трифтороцтову кислоту (888мл, 11,53моль) і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при  $23^{\circ}\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^{\circ}\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують етилацетатом ( $2 \times 70\text{мл}$ ). Об'єднані органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 56 (147мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних реакціях без додаткового очищення.

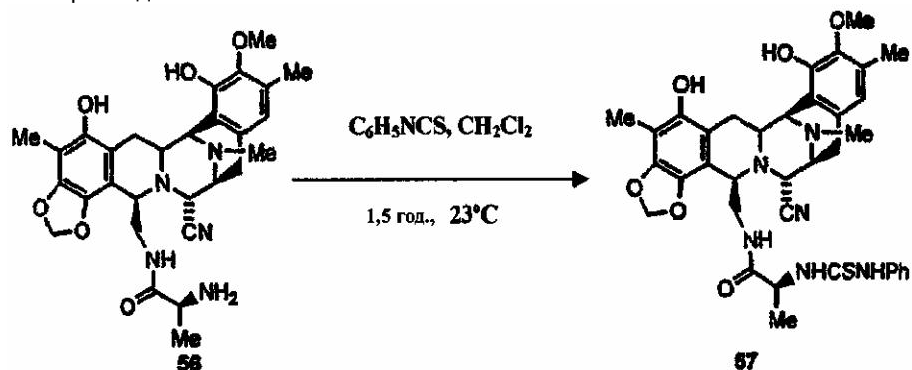
Rf: 0,19 (етилацетат:метанол, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 5,88, (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,81 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,15 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 3,99–3,98 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,52–2,96 (м, 7H), 2,68 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 0,91 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  173,2, 149,1, 145,6, 144,9, 138,0, 132,2, 130,6, 121,4, 119,6, 117,4, 114,3, 109,2, 102,5, 82,3, 60,4, 58,4, 58,3, 57,8, 56,6, 50,1, 42,3, 41,6, 27,8, 26,2, 19,5, 15,5, 9,8.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ : 549,62. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 550,3.

Приклад 51



До розчину сполуки 56 (10мг, 0,018моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають фенолізотіоціанат (13мл, 0,109моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^{\circ}\text{C}$  протягом 1,5год. Суміш концентрують у вакуумі і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан - гексан: етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 57 (8мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

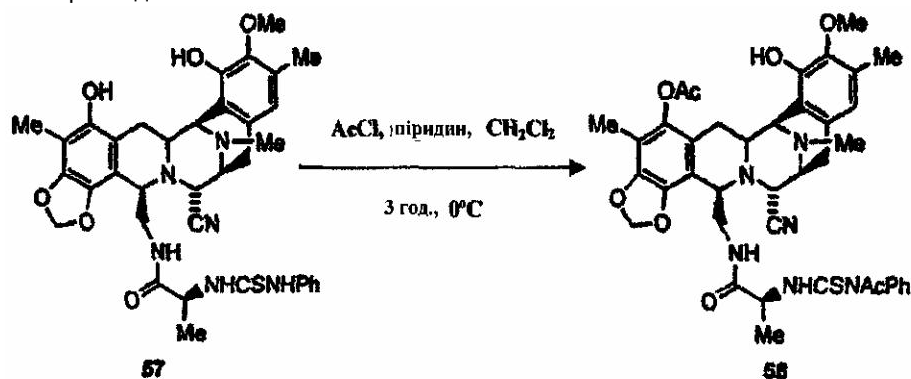
Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 10:1).



<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (шир.с, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,02-7,00 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,17 (шир.с, 1H), 5,93 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H), 4,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 4,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,50 (д, J=18,3 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,15-2,09 (дд, J<sub>1</sub>=11,4 Гц, J<sub>2</sub>=15,9 Гц, 1H), 1,95 (с, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 178,5, 171,7, 147,2, 145,0, 144,3, 143,3, 137,0, 135,7, 130,6, 130,4, 129,6, 127,5, 124,3, 120,6, 117,7, 117,2, 115,3, 112,1, 108,3, 100,9, 60,9, 59,5, 56,7, 56,5, 56,2, 55,2, 54,1, 41,7, 41,1, 26,3, 25,4, 18,5, 15,8, 9,0.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{36}H_{40}N_6O_6S$ : 684,81. Знайдено  $(M+H)^+$ : 685,3.  
Приклад 52

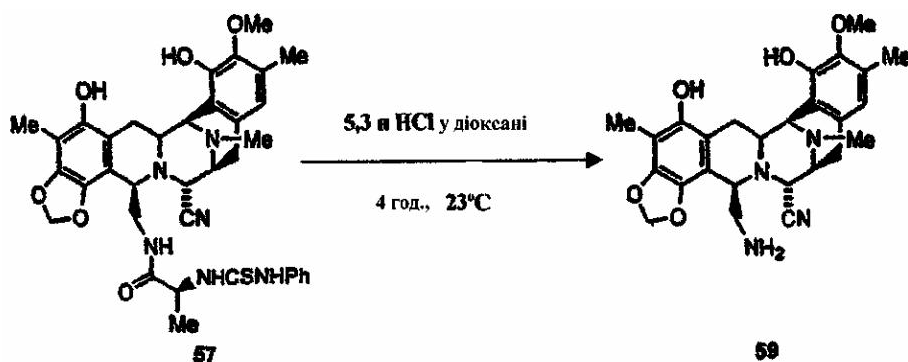


До розчину сполуки 57 (45мг, 0,065моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5мл) додають ацетилхлорид (4,67мл, 0,065моль) та піридин (5,3мл, 0,065моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 3год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 40:60) з одержанням сполуки 58 (14мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,34 (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 7:15).

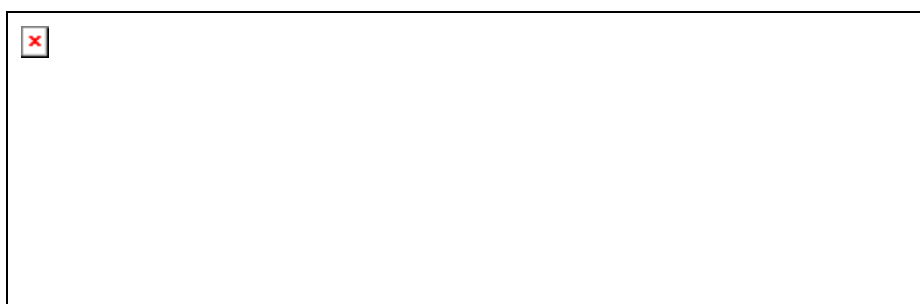


ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{40}H_{44}N_6O_8S$ : 768,88. Знайдено  $(M+H)^+$ : 769,2.  
Приклад 53



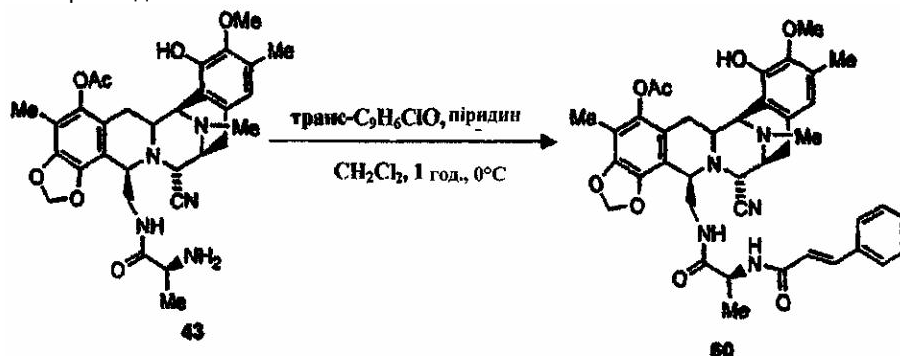
До розчину сполуки 57 (130мг, 0,189моль) у діоксані (1мл) додають 5,3н HCl/діоксан (1,87мл) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 4год. Потім, до цієї реакційної суміші додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл), і органічний шар декантують. Водну фазу підлугуюють насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) (рН=8) при 0°C, а потім екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 59 (63мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,15 (етилацетат:метанол, 5:1).



ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ : 478,5. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 479,3.

Приклад 54



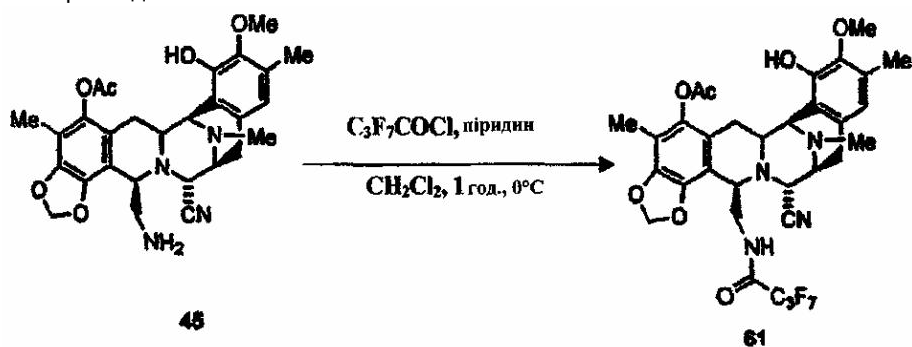
До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають цинамоїлхлорид (5,63мг, 0,0338моль) та піридин (2,73мл, 0,0338моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc:MeOH, 20:1) з одержанням сполуки 60 (22мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,56 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,51 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,36 (шир.д,  $J=15,9$  Гц, 2H), 6,01 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (шир.д,  $J=1,5$  Гц, 2H), 5,42 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,12-4,07 (м, 3H), 3,96-3,95 (м, 1H), 3,73 (шир.с, 3H), 3,58 (шир.с, 2H), 3,39 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,25 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,0 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 2,67 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,82 (дд,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 0,83 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8 172,0, 165,0, 146,9, 144,6, 143,1, 141,0, 140,5, 134,8, 131,0, 129,7, 129,1, 128,8, 127,8, 125,5, 123,8, 123,0, 121,1, 120,5, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,9, 60,6, 59,2, 57,1, 56,4, 55,9, 55,3, 48,8, 41,7, 40,0, 26,5, 25,1, 20,3, 18,5, 15,7, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$ : 721,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 722,3.  
Приклад 55



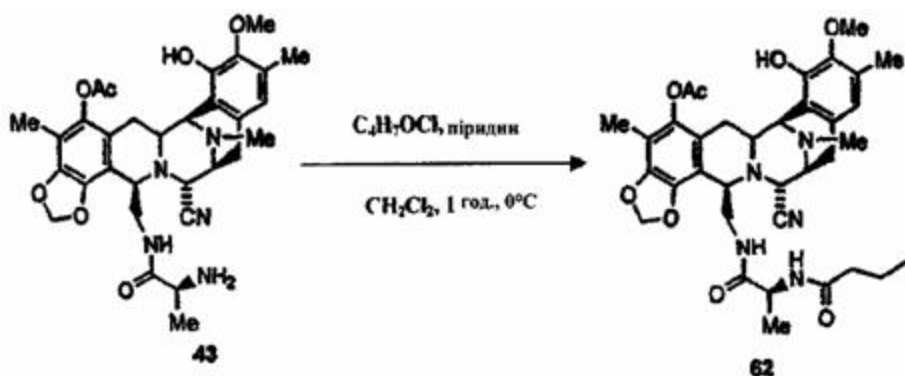
До розчину сполуки 45 (19мг, 0,0364моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають гептафторбутирилхлорид (5,44мл, 0,0364моль) та піридин (2,95мл, 0,0364моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1) з одержанням сполуки 61 (11,7мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,76 ( $\text{KtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8 6,46 (с, 1H), 6,12 (шир.с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,72 (шир.с, 1H), 4,13-4,11 (м, 2H), 4,0 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,98-3,96 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,39 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,09 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 2,46 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H).

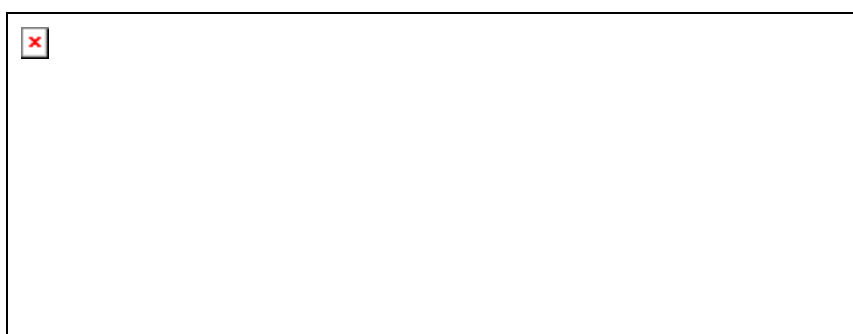
ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_7$ : 716,6. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 717,2.

Приклад 56

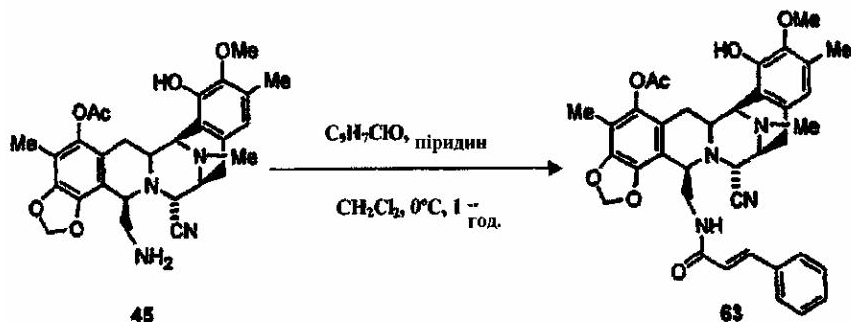


До розчину сполуки 43 (24мг, 0,04моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають бутирилхлорид (4,15мл, 0,04моль) та піридин (3,28мл, 0,04моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1) з одержанням сполуки 62 (24мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,35 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).



ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$ : 661,64. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 662,3.  
Приклад 57



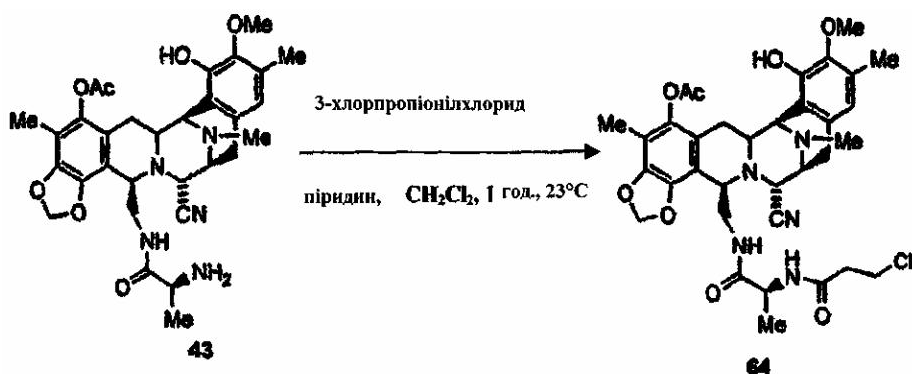
До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають цинамоїлхлорид (6,06мг, 0,0364моль) та піридин (2,95мл, 0,0364моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1) з одержанням сполуки 63 (20,1мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,65 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39–7,29 (м, 5H), 6,42, (с, 1H), 6,01 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,24 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,12–4,08 (м, 3H), 3,66–3,64 (м, 2H), 3,58 (шир.с, 3H), 3,36 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,29 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,98 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,84 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$ : 650,72. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 651,2.

Приклад 58

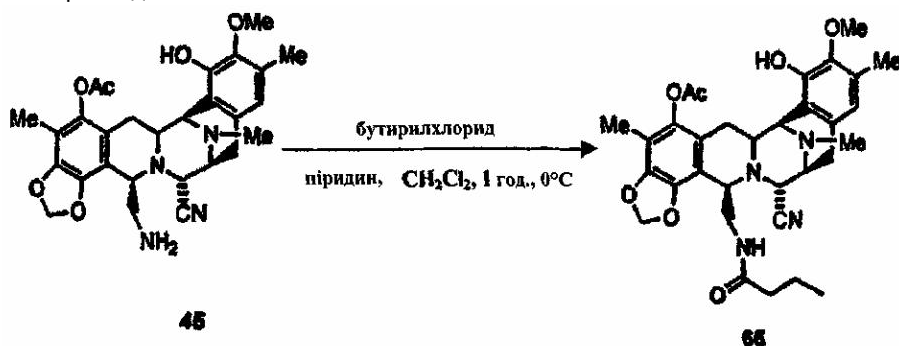


До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають 3-хлорпропіонілхлорид (3,22мл, 0,0338моль) та піридин (2,73мл, 0,0338моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1) з одержанням сполуки 64 (20,5мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,32 ( $\text{EtOAc}:\text{гексан}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,48 (с, 3H), 6,28 (м, 1H), 5,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,86 (шир.с, 1H), 5,31 (м, 1H), 4,08–4,07 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,72–3,53 (м, 5H), 3,39 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,24 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=13,5$  Гц, 1H), 2,50 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=14,8$  Гц, 1H), 0,81 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Приклад 59



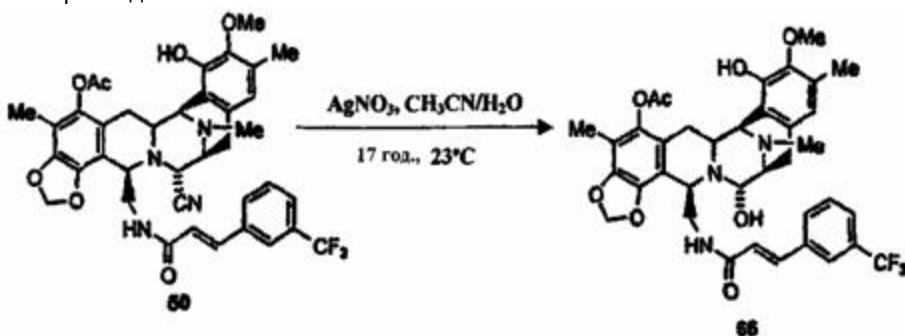
До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають бутирилхлорид (3,78мл, 0,0364моль) та піридин (2,95мл, 0,0364моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1) з одержанням сполуки 64 (19мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,60 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,50 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,01 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,10-4,09 (м, 1H), 4,06 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,29 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,56 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,28-1,16 (м, 2H), 0,68 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$ : 590,67. Знайдено  $(M+H)^+$ : 591,2.

Приклад 60



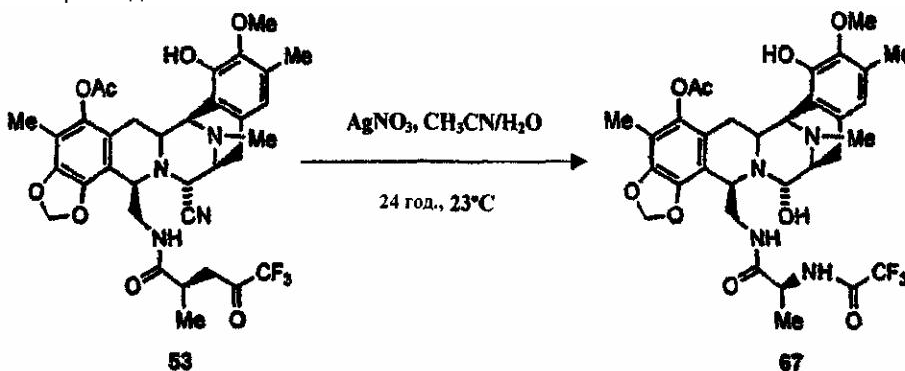
До розчину сполуки 50 (31,7мг, 0,044моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (225мг, 1,32моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 17год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) та водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1) з одержанням сполуки 66 (16мг, 51%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,26 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66-7,42 (м, 4H), 7,20 (шир.с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,97 (шир.,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,76 (шир.с, 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 4,54 (шир.с, 1H), 4,43 (шир.с, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,68-3,57 (м, 4H), 3,47 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,40 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,92 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,74 (д,  $J=17,1$  Гц, 1H), 2,48 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,76 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ : 709. Знайдено  $(M^+-17)$ : 692,3.

Приклад 61



До розчину сполуки 53 (57мг, 0,0828моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (650мг, 3,81моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) та водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі.

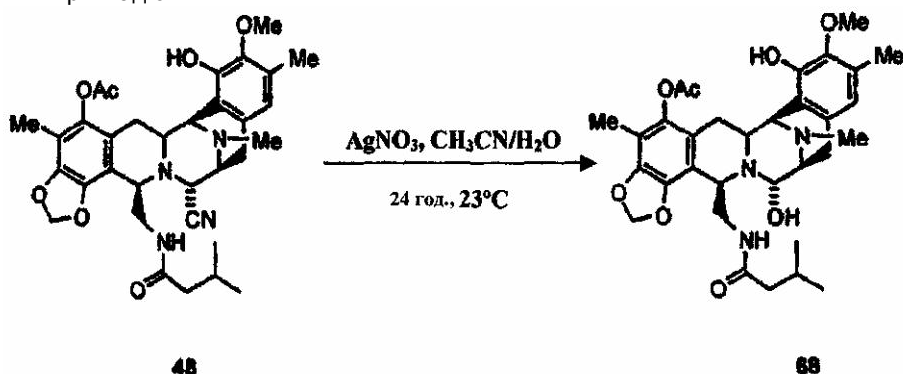
Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 67 (28мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf:0,28 (EtOAc:MeOH, 10:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 4,51 (шир.с, 1H), 4,41 (шир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,64 (шир.с, 1H), 3,46 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,34 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,95 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=18,3 Гц, 1H), 2,70 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,48 (д, J=17,7 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,68 (дд, J<sub>1</sub>=12 Гц, J<sub>2</sub>=15,6 Гц, 1H), 0,86 (д, J=6,3 Гц, 3H).

ESI-MS m/z Обчислено для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 678,66, Знайдено (M<sup>+</sup>-17): 661,2.

Приклад 62

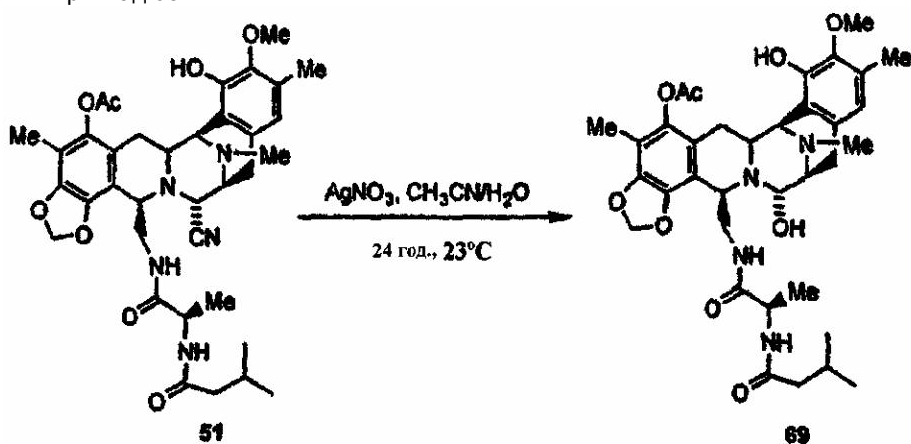


До розчину сполуки 48 (32мг, 0,0529моль) в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1,5мл/0,5мл) додають AgNO<sub>3</sub> (270мг, 1,58моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) та водний насичений NaHCO<sub>3</sub> (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 68 (18мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf:0,40 (EtOAc:MeOH, 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,50 (с, 1H), 5,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,96 (дд, J<sub>1</sub>=7,8 Гц, J<sub>2</sub>=18,0 Гц, 1H), 2,70 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,40 (д, J=18,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 1H), 0,69 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,58 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 63

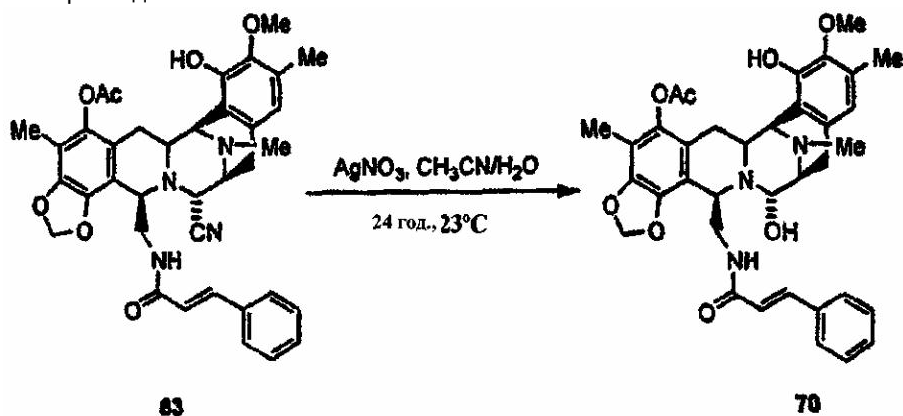


До розчину сполуки 51 (27мг, 0,04моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (204мг, 1,19моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) та водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1) з одержанням сполуки 69 (10мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

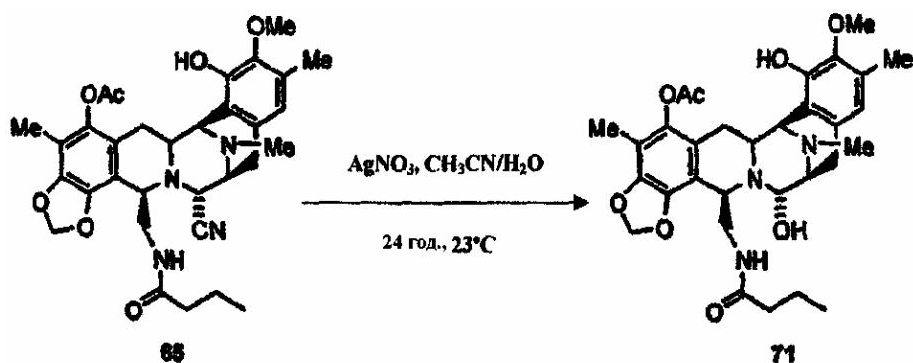
Rf: 0,38 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 6,16 (шир.с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,33 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,11-4,09 (м, 1H), 4,00 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,41-3,32 (м, 3H), 3,18 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 4,45 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,00-1,86 (м, 3H), 1,73 (м, 1H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 6H).

Приклад 64

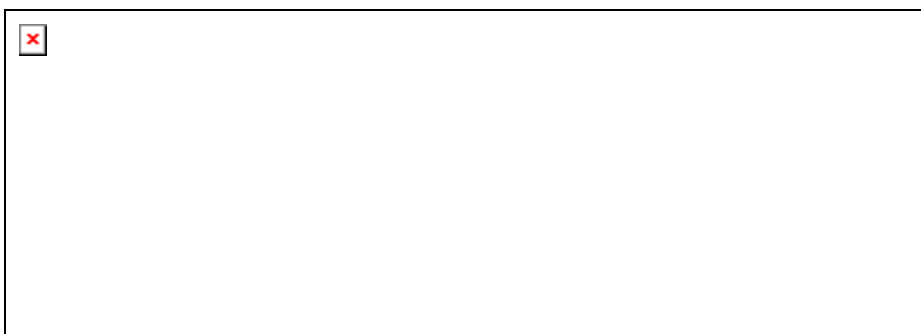




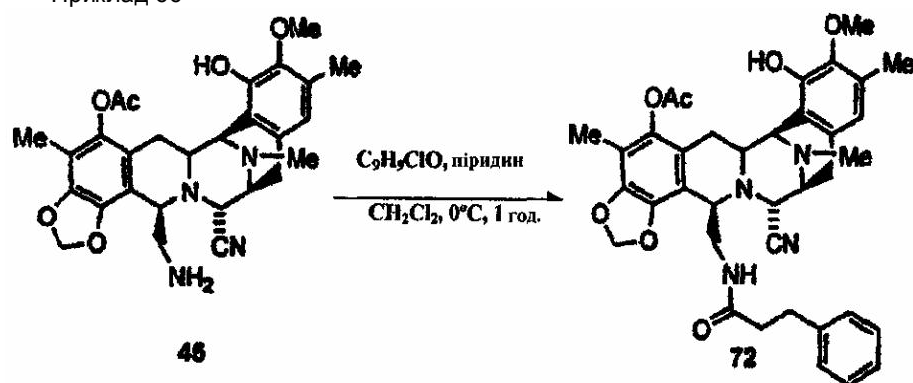


До розчину сполуки 65 (25мг, 0,042моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (215,56мг, 1,269моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) та водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:2) з одержанням сполуки 71 (16мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,05 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:2).



Приклад 66

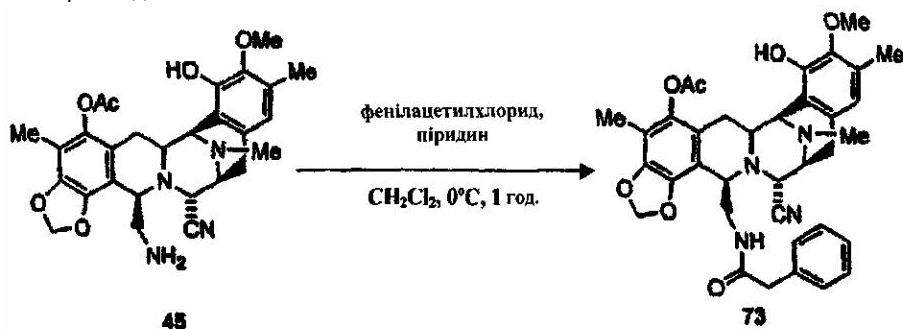


До розчину сполуки 45 (35мг, 0,0672моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають гідроцинамоїлхлорид (11,58мл, 0,0672моль) та піридин (5,43мл, 0,0672моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, 2:1 етилацетат) з одержанням сполуки 72 (30мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,51 (етилацетат: $\text{MeOH}$ , 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23–7,12 (м, 3H), 7,05–7,00 (м, 2H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,04 (шир.т, 1H), 4,08 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,02 (шир.с, 1H), 4,00 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,58 (дл,  $J_1=4,5$  Гц,  $J_2=13,8$  Гц, 1H), 3,47 (шир.с, 3H), 3,33 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,29 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=11,7$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,58–2,50 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,94–1,76 (м, 4H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{37}H_{40}N_4O_7$ : 652,7. Знайдено  $(M+Na)^+$ : 675,3.  
Приклад 67



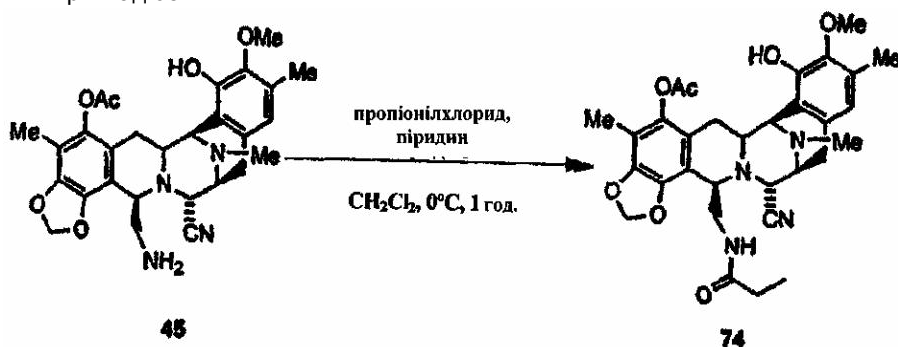
До розчину сполуки 45 (45мг, 0,0576моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають фенілацетилхлорид (7,61мл, 0,0576моль) та піридин (4,6мл, 0,0576моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, 3:1 - гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 73 (25,8мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,5 (гексан:етилацетат:MeOH, 5:10:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18–7,17 (м, 3H), 6,85 (шир.с, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,12 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,51–3,46 (м, 2H), 3,35 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,25 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 3,03 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,02–2,94 (м, 2H), 2,75 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{36}H_{39}N_4O_7$ : 638,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 639,2.

Приклад 68

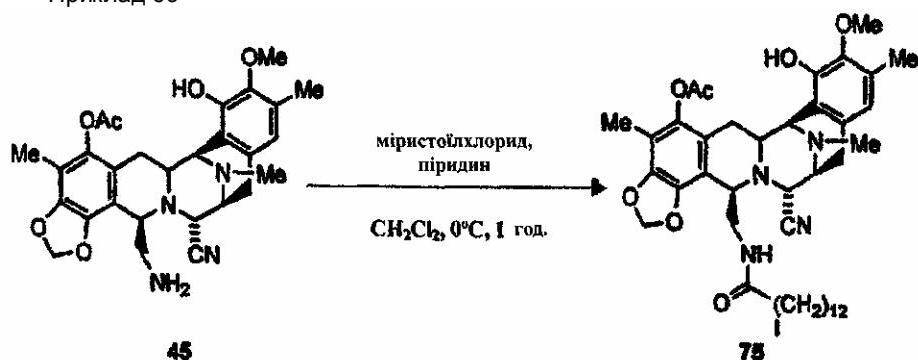


До розчину сполуки 45 (30мг, 0,0576моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають пропіонілхлорид (5мл, 0,0576моль) та піридин (4,6мл, 0,0576моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, 5:1 - гексан:етилацетат, 1:1 етилацетат) з одержанням сполуки 74 (23мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,59 (гексан:етилацетат:MeOH, 5:10:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,00 (т, 1H), 4,09 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 4,04 (шир.с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,62 (дд,  $J_1=6,6$  Гц,  $J_2=13,2$  Гц, 1H), 3,43 (шир.с, 1H), 3,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,29 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,78 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,64-1,50 (м, 2H), 0,70 (т,  $J=7,8$  Гц, 3H).

Приклад 69



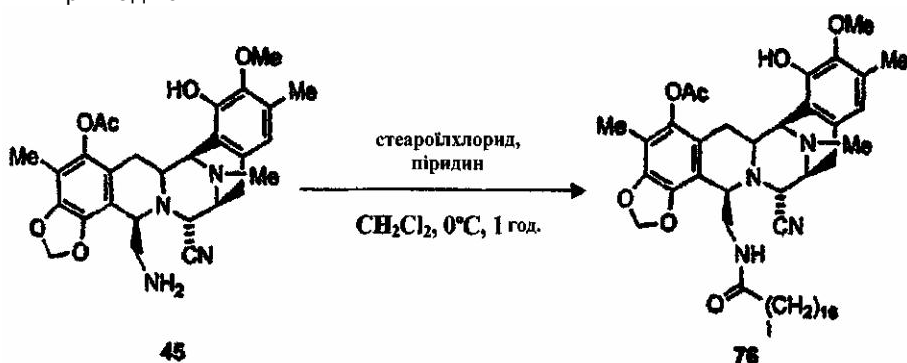
До розчину сполуки 45 (15мг, 0,0288моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,25мл) додають міристоїлхлорид (7,83мл, 0,0288моль) та піридин (2,3мл, 0,0288моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, 6:1 - гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 75 (15мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,65 (гексан:етилацетат:MeOH, 10:10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,99 (т, 1H), 4,09 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,02 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,39 (шир.с, 1H), 3,35 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,29 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,78 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H), 1,25-1,24 (м, 12H), 0,87 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_7$ : 730,9. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 731,4.

Приклад 70



До розчину сполуки 45 (15мг, 0,0288моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,25мл) додають стеароїлхлорид (9,7мл, 0,0288моль) та піридин (2,3мл, 0,0288моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,

градієнт гексан:етилацетат, 3:1 - гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 76 (16мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,46 (гексан:етилацетат:MeOH, 10:10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,99 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,38 (шир.с, 1H), 3,36 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,28 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,03 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,77 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,25-1,24 (м, 16H), 0,87 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_7$ : 786,4. Знайдено  $(\text{M}+22)^+$ : 809,5.

Приклад 71



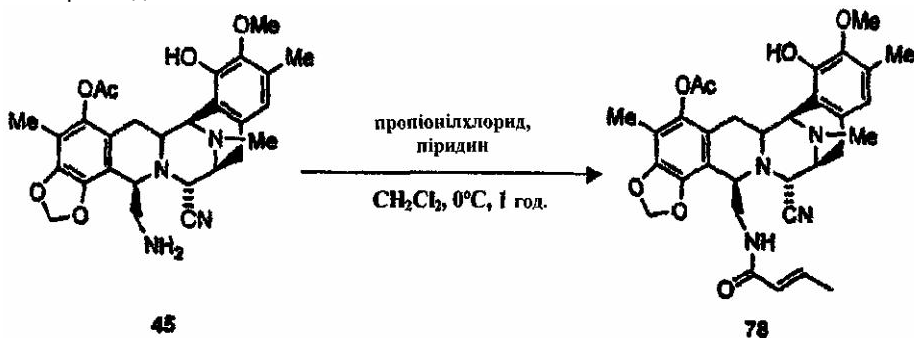
До розчину сполуки 45 (31мг, 0,0595моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають гексанойлхлорид (8,32мл, 0,0595моль) та піридин (4,8мл, 0,0595моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, 3:2 - етилацетат) з одержанням сполуки 77 (26мг, 701) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,65 (етилацетат:MeOH, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,00 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,56 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,78 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 1,53-1,40 (м, 2H), 1,29-1,12 (м, 4H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,81 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$ : 618,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 619,3.

Приклад 72



До розчину сполуки 45 (20мг, 0,0384моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають транс-кротонілхлорид (3,68мл,

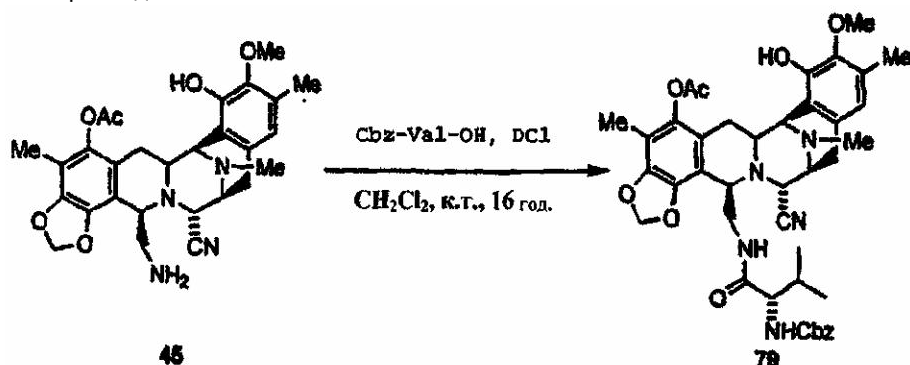
0,0384моль) та піридин (3,1мл, 0,0384моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан: етилацетат, 4:1 етилацетат) з одержанням сполуки 78 (16мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,55 (етилацетат:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50–6,40 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,08 (шир.ст, 1H), 4,10 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (шир.с, 1H), 3,42–3,29 (м, 3H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,3$  Гц, 1H), 2,53 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,70 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=6,6$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ : 588,6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 589,3.

Приклад 73



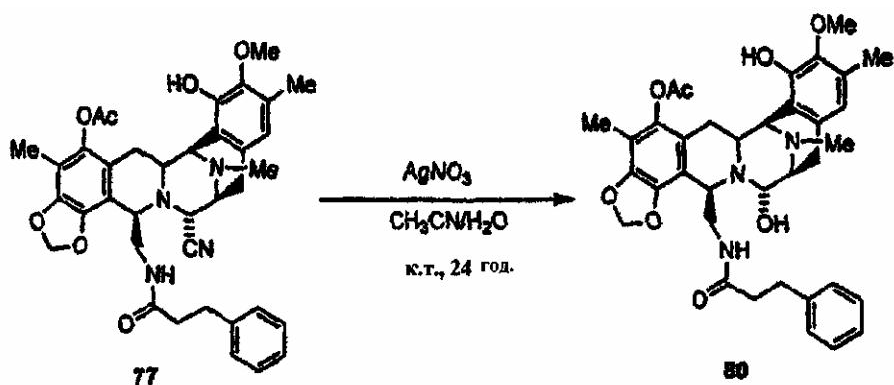
До розчину сполуки 45 (50мг, 0,096моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5мл) додають Cbz-L-Val-OH (24,12мг, 0,096моль) та карбонілдімідазол (18,7мг, 0,115моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 16год. при кімнатній температурі, а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (10мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 4:1) з одержанням сполуки 79 (25мг, 34%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,65 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33–7,28 (м, 5H), 6,45 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,90 (шир.с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,53 (шир.с, 1H), 5,09 (шир.с, 1H), 5,05 (д,  $J=3,3$  Гц, 2H), 4,16 (шир.с, 1H), 4,09 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,02 (шир.с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (м, 1H), 3,37–3,35 (м, 2H), 3,26–3,21 (м, 3H), 3,00 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,70–1,66 (м, 1H), 0,65 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$ : 753,8. Знайдено  $(M+1)^+$ : 754,2.

Приклад 74

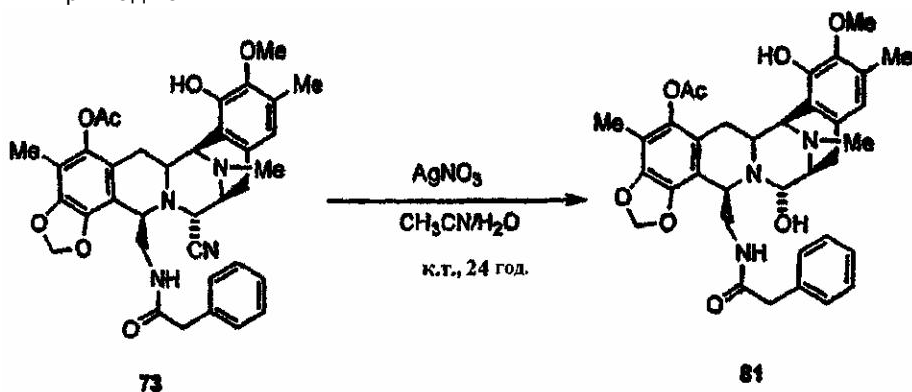


До розчину сполуки 72 (18мг, 0,0275моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (140,5мг, 0,827моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 10:1) з одержанням сполуки 80 (13мг, 74%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,37 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23–7,11 (м, 3H), 7,06–7,01 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,95 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,71 (шир.с, 1H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,45 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 4,37 (шир.с, 1H), 4,02–3,96 (м, 1H), 3,75–3,68 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,41–3,36 (м, 2H), 3,28–3,24 (м, 1H), 3,15 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,01–2,88 (м, 2H), 2,70 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 2,57–2,51 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,00 (с, 6H), 1,77–1,68 (м, 1H).

Приклад 75

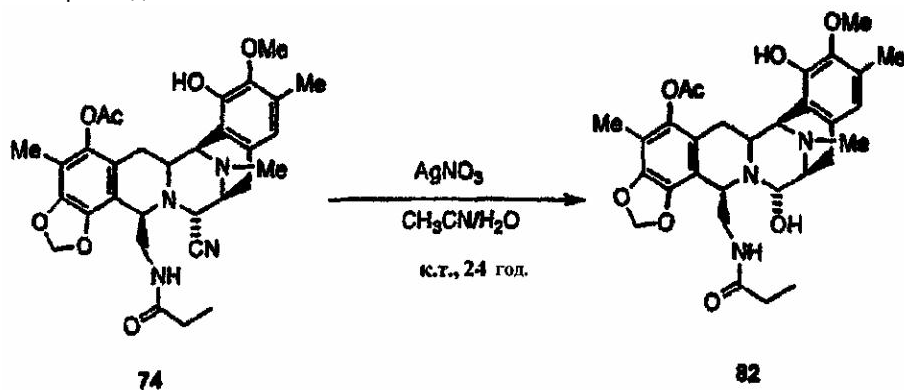


До розчину сполуки 73 (23мг, 0,036моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (183мг, 1,08моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1 -  $\text{MeOH}$ ) з одержанням сполуки 81 (9,3мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17–7,13 (м, 3H), 6,85 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,43 (шир.с, 1H), 4,39 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,64–3,29 (м, 2H), 3,16 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 2,98–2,88 (м, 3H), 2,67 (д,  $J=14,8$  Гц, 1H), 2,45 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,68 (дд,  $J_1=12,8$  Гц,  $J_2=14,7$  Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{35}H_{39}N_3O_8$ : 629,7. Знайдено ( $M^+-OH$ ): 612,3.  
Приклад 76



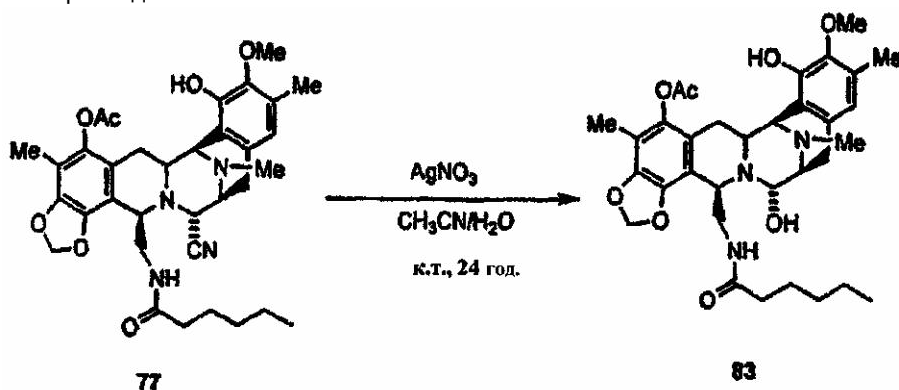
До розчину сполуки 74 (20мг, 0,0346моль) в  $CH_3CN/H_2O$  (1,5мл/1мл) додають  $AgNO_3$  (176,6мг, 1,04моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $NaHCO_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $CH_2Cl_2$  (20мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , EtOAc:MeOH, 1:1) з одержанням сполуки 82 (12,9мг, 66%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,95 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,19 (д, 1H), 4,46 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 4,38 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,38 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=13,2$  Гц, 1H), 3,25 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,16 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,96 (дд,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,71 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,40 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,71 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H), 1,60-1,48 (м, 2H), 0,67 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{30}H_{37}N_3O_8$ : 567,6. Знайдено ( $M-17$ )<sup>+</sup>: 550,2.

Приклад 77



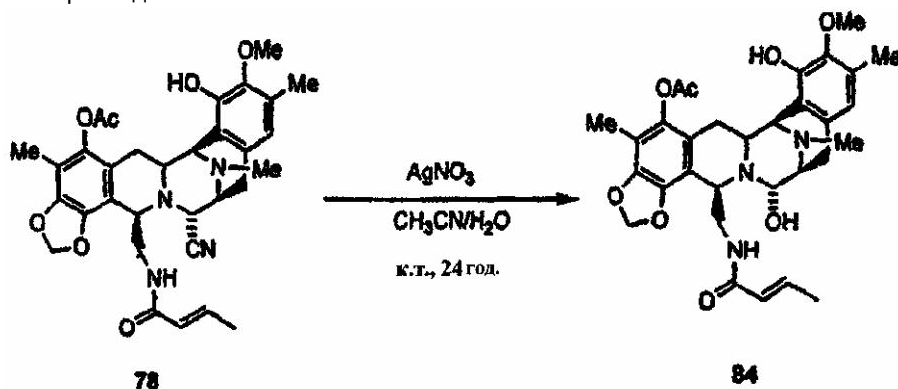
До розчину сполуки 77 (14мг, 0,0226моль) в  $CH_3CN/H_2O$  (1,5мл/1мл) додають  $AgNO_3$  (115,3мг, 0,68моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $NaHCO_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $CH_2Cl_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 83 (9мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,25 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,96 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 4,44 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,01 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,39 (дт,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=9,3$  Гц, 1H), 3,22 (д,  $J=14,5$  Гц, 1H), 3,16 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,95 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=14,5$  Гц, 1H), 2,41 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,71 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,48-1,46 (м, 2H), 1,24-1,10 (м, 4H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,80 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$ : 609,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 592,3.

Приклад 78



До розчину сполуки 78 (15мг, 0,025моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (130мг, 0,764моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} - \text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 1:1) з одержанням сполуки 84 (10мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

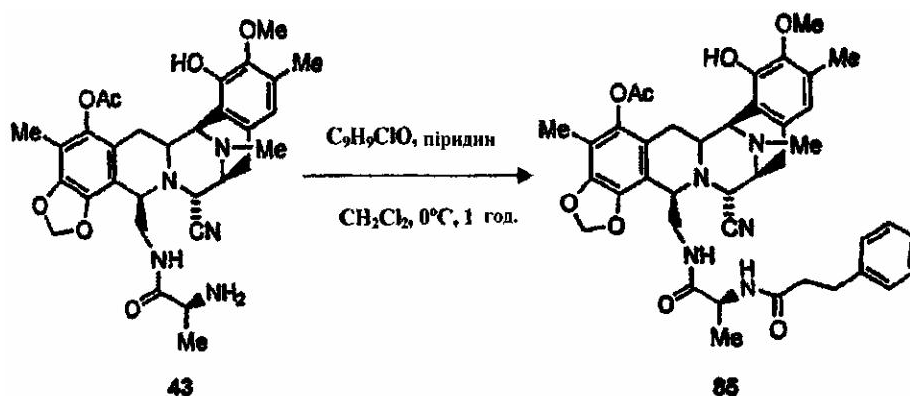
Rf: 0,19 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,47-6,37 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,77 (шир.с, 1H), 5,26 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,93 (д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 4,48 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,38 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,02 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,42 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 3,28 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 3,15 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 2,96 (дд,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,38 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,72 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 1,98 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=6,9$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$ : 579,6. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 562,3.

Приклад 79





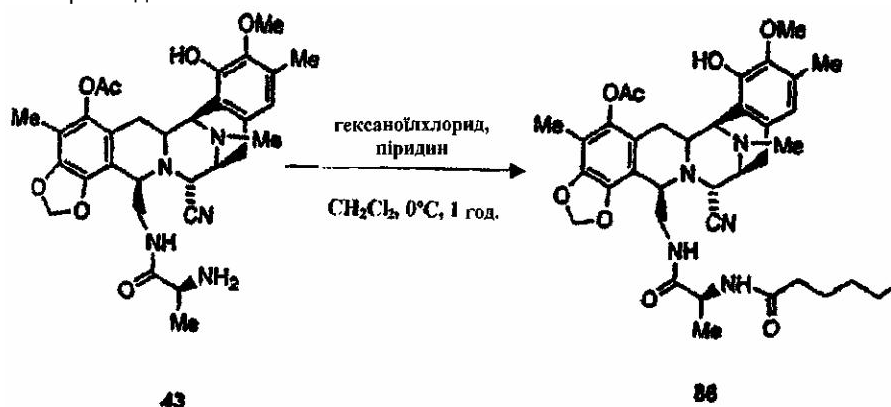
До розчину сполуки 43 (25мг, 0,422моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають гідроцинамоїлхлорид (6,27мл, 0,422моль) та піридин (3,41мл, 0,422моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Потім реакційну суміш перемішують протягом 1год. і розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1 н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 4:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 85 (30мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,54 (EtOAc:MeOH, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28–7,14 (м, 5H), 6,45 (с, 1H), 6,07 (шир.д, 1H), 5,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,31 (шир.т, 1H), 4,09–4,06 (м, 3H), 3,80–3,75 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,57–3,51 (м, 2H), 3,38 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,89–2,85 (м, 2H), 2,79 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 2,61 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 0,72 (л,  $J=6,6$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$  Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_8$ : 723,8. Знайдено  $(\text{M}+23)^+$ : 746,3.

Приклад 80

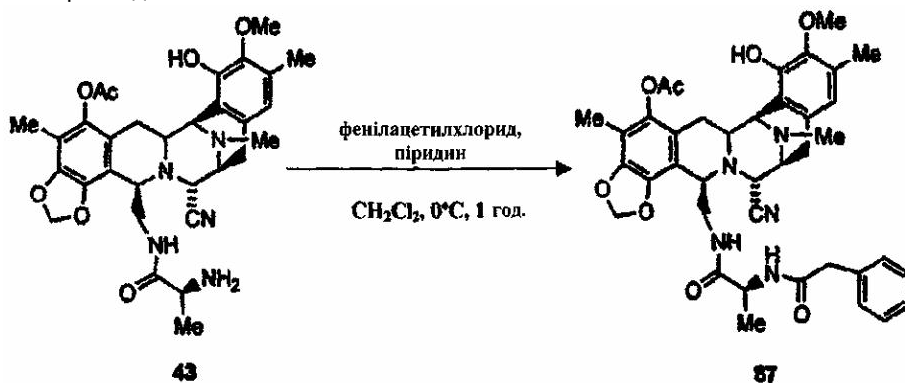


До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,25мл) додають гексаноїлхлорид (4,72мл, 0,0338моль) та піридин (2,73мл, 0,0338моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 1:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 86 (10мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,74 (EtOAc:MeOH, 10:1).

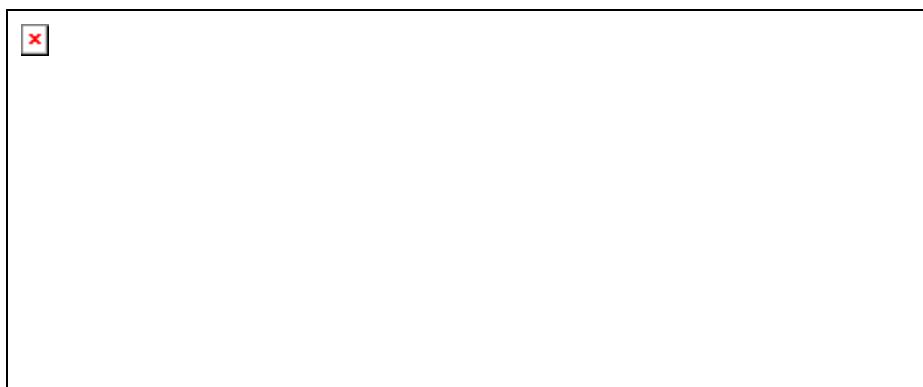
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,47 (с, 1H), 6,12 (шир.д, 1H), 6,00 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,09–3,99 (м, 3H), 3,84–3,82 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,57–3,55 (м, 2H), 3,39 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,24 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 3,04 (дд,  $J_1=9,0$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=115,3$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,55–1,50 (м, 2H), 1,30–1,22 (м, 6H), 0,87 (т,  $J=6,9$  Гц, 3H), 0,75 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8$ : 689,8. Знайдено  $(M+1)^+$ : 690,3.  
Приклад 81



До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають фенілацетилхлорид (7,36мл, 0,0557моль) та піридин (4,5мл, 0,0557моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:ЕтОАс, 2:1) з одержанням сполуки 87 (13мг, 32%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,63 (Гексан:ЕтОАс:MeOH, 5:10:2).



ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$ : 709,8. Знайдено  $(M+1)^+$ : 710,3.  
Приклад 82

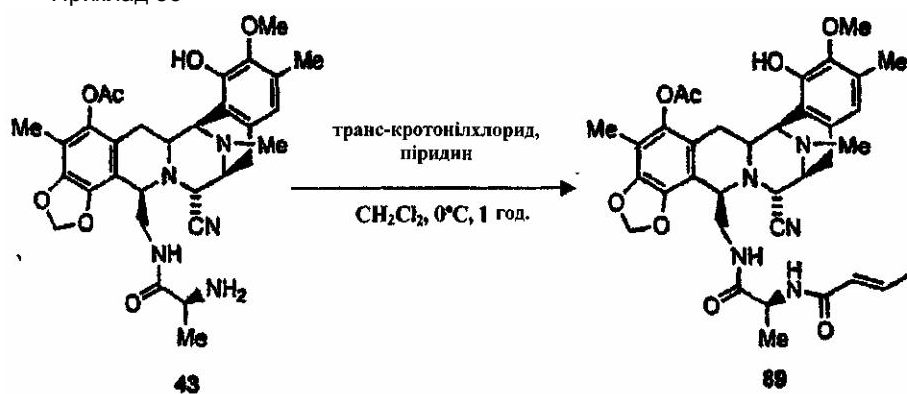
До розчину сполуки 43 (30мг, 0,05моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають пропіонілхлорид (4,40мл, 0,05моль) та піридин (4,04мл, 0,05моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (10мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 1:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 88 (18мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,49 (гексан:EtOAc:MeOH, 1:10:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (с, 1H), 6,16 (шир.д, 1H), 5,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,34 (шир.т, 1H), 4,12-4,06 (м, 3H), 3,84 (шир.с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,63 (дд,  $J_1=6,3$  Гц,  $J_2=12,9$  Гц, 1H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,39 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,23 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,06 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H), 0,74 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

ESI-MS m/z Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$ : 647,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 648,2.

Приклад 83



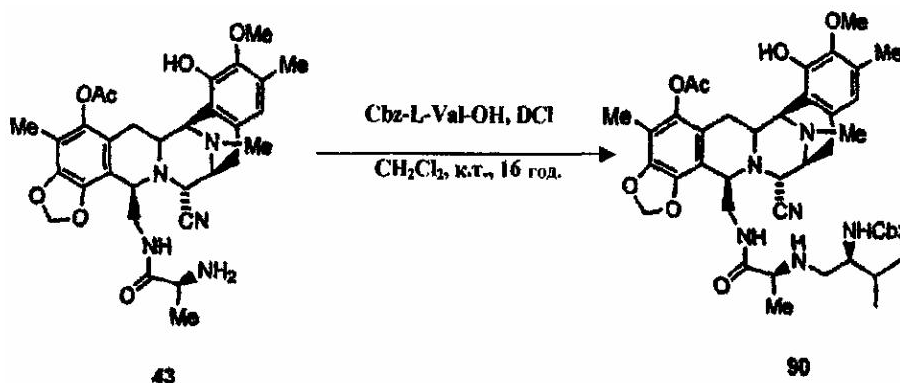
До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають пропіонілхлорид (3,238мл, 0,0338моль) та піридин (2,73мл, 0,0338моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 3:1 - AcOEt) з одержанням сполуки 89 (11,5мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,57 (EtOAc:MeOH, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,82-6,70 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 6,00 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,77 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H), 5,37 (шир.ст, 1H), 4,13-4,06 (м, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,55 (м, 2H), 3,38 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 3,23 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,65 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,85-1,82 (м, 4H), 0,77 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

ESI-MS m/z Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$ : 659,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 660,3.

Приклад 84



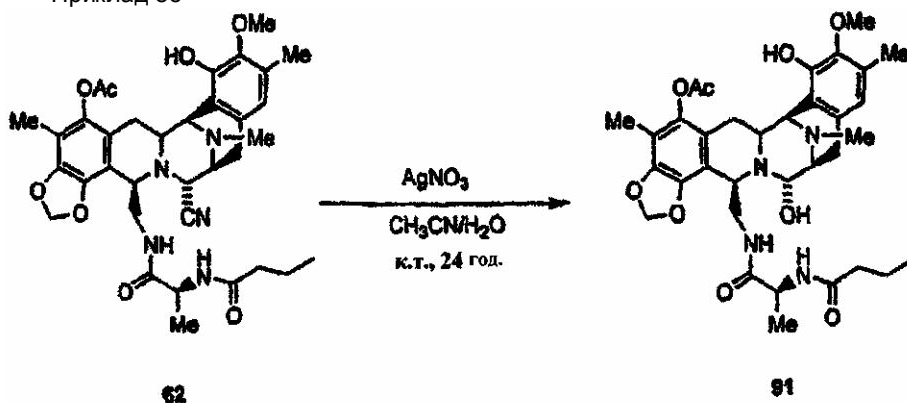
До розчину сполуки 43 (15мл, 0,0253моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають Cbz-L-Val-OH (6,39мг, 0,0253моль) та карбонілдімідазол (4,86мг, 0,03моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 16год. при кімнатній температурі, а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н HCl (10мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc 1:1- EtOAc) з одержанням сполуки 90 (6,7мг, 32%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,79 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,35 (шир.с, 5H), 6,46 (с, 1H), 6,28 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,44 (шир.с, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,09-4,06 (м, 3H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 5H), 3,38 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,01 96 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,97-1,81 (м, 2H), 0,83 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,75 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{10}$ : 824,9. Знайдено  $(M+1)^+$ : 825,4.

Приклад 85



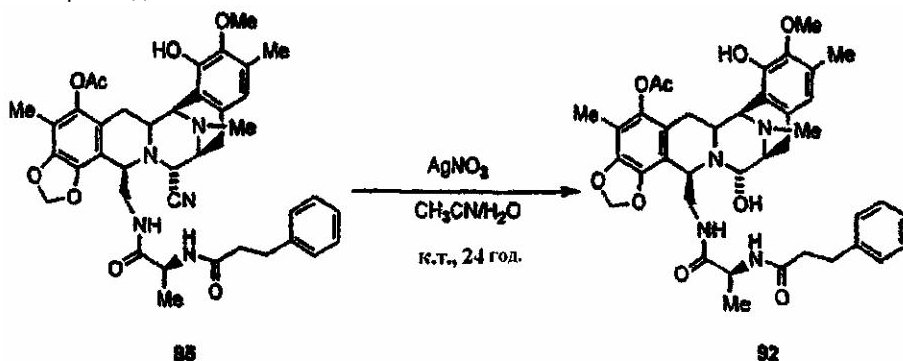
До розчину сполуки 62 (20мг, 0,030моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (154мг, 0,90моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 3:1) з одержанням сполуки 91 (13мг, 66%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,18 (EtOAc:MeOH, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 4,41 (шир.с, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70–3,65 (м, 2H), 3,37–3,32 (м, 2H), 3,19–3,17 (м, 1H), 2,94 (дд,  $J_1=9,0$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H), 2,74 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 2,46 (д,  $J=17,1$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04–2,01 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,64–1,62 (м, 1H), 1,54–1,52 (м, 2H), 0,89–0,84 (м, 6H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$ : 652,7. Знайдено ( $M-17$ ) $^+$ : 635,3.

Приклад 86



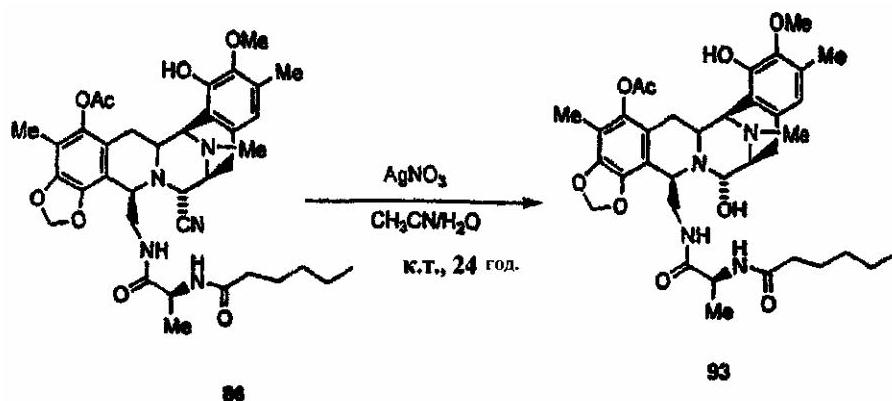
До розчину сполуки 85 (10мг, 0,0138моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (70,4мг, 0,414моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} - \text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 4:1) з одержанням сполуки 92 (7мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,20 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25–7,13 (м, 5H), 6,47 (с, 1H), 6,13 (шир.д, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,34 (шир.т, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,40 (шир.с, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,70–3,65 (м, 3H), 3,34 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 2,98–2,83 (м, 3H), 2,72 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,44 (д,  $J=19,2$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (с, 6H), 1,97 (с, 3H), 1,72 (м, 1H), 0,82 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9$ : 714,8. Знайдено ( $M-17$ ) $^+$ : 697,3.

Приклад 87



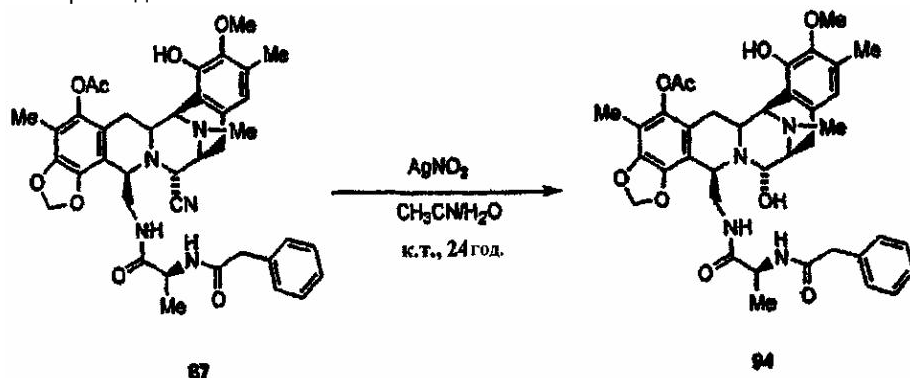
До розчину сполуки 86 (6мг, 0,0087моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (44мг, 0,26моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} -$

EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 93 (5мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.  
Rf: 0,014 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,33 (шир.с, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,18 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,71 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,45 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,68-1,50 (м, 3H), 1,29-1,19 (м, 6H), 0,88-0,84 (м, 6H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9$ : 680,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 663,3.

Приклад 88



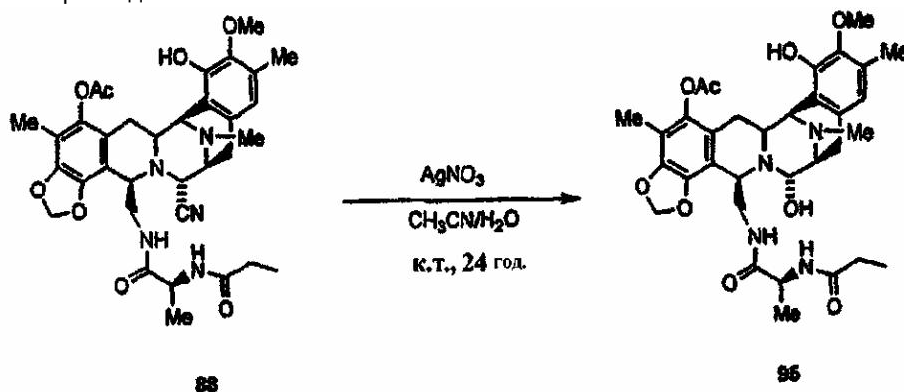
До розчину сполуки 87 (12мг, 0,0169моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (86мг, 0,507моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 94 (8,8мг, 74%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,28 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,18 (м, 5H), 6,37 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,96 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,30 (т, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,39 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 3,99 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,69-3,60 (м, 3H), 3,37-3,30 (м, 3H), 3,17 (д,  $J=18,1$  Гц, 1H), 2,89 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,71 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H), 0,77 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$ : 700,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 683,2.

Приклад 89



До розчину сполуки 88 (14мг, 0,0216моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (110мг, 0,648моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і

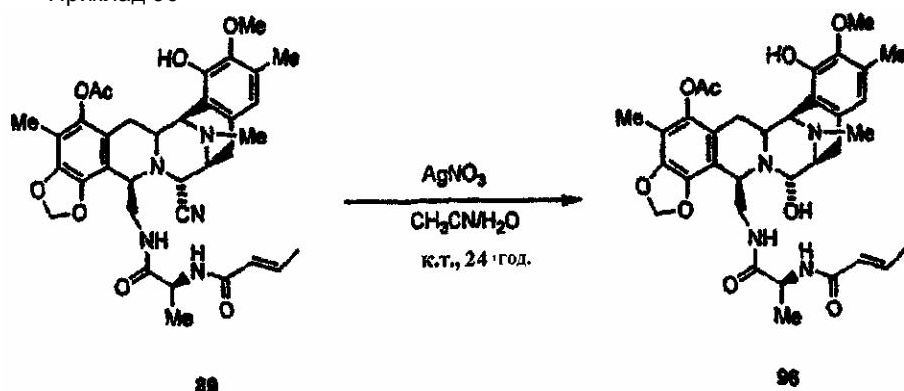
промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc}$ : $\text{MeOH}$ , 5:1) з одержанням сполуки 95 (9,7мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,16 ( $\text{EtOAc}$ : $\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 6,10 (д, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,36 (шир.с, 1H), 4,51 (шир.с, 1H), 4,40 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76–3,62 (м, 3H), 3,33 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,18 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=16,5$  Гц, 1H), 2,72 (д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,45 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,86 (м, 2H), 1,73 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H), 1,05 (т,  $J=7,8$  Гц, 3H), 0,83 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$ : 638,7. Знайдено ( $\text{M}-17$ ) $^+$ : 621,2.

Приклад 90



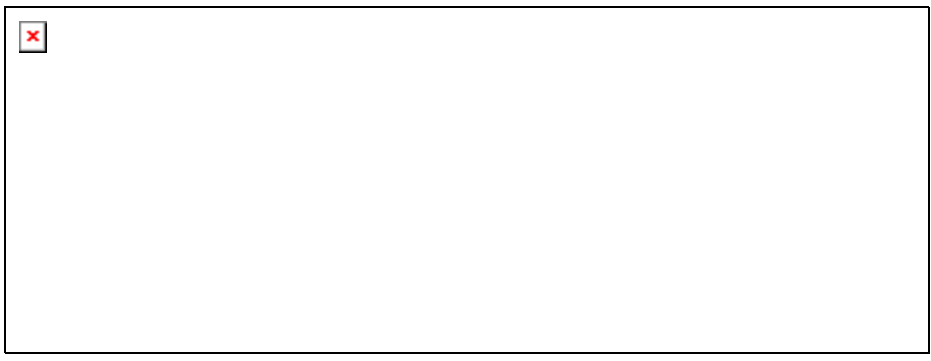
До розчину сполуки 89 (10мл, 0,015моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (77,2мг, 0,454моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc}$ : $\text{MeOH}$ , 1:1) з одержанням сполуки 96 (9мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,016 ( $\text{EtOAc}$ : $\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76–6,69 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,18 (шир.д, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,71 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 3H), 5,32 (шир.с, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,78 (м, 4H), 3,64–3,58 (м, 2H), 3,34 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,95 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 2,48 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 6H), 1,97 (с, 3H), 1,82–1,74 (м, 4H), 0,88 (т,  $J=5,2$  Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$ : 650,7. Знайдено ( $\text{M}-17$ ) $^+$ : 633,3.

Приклад 91



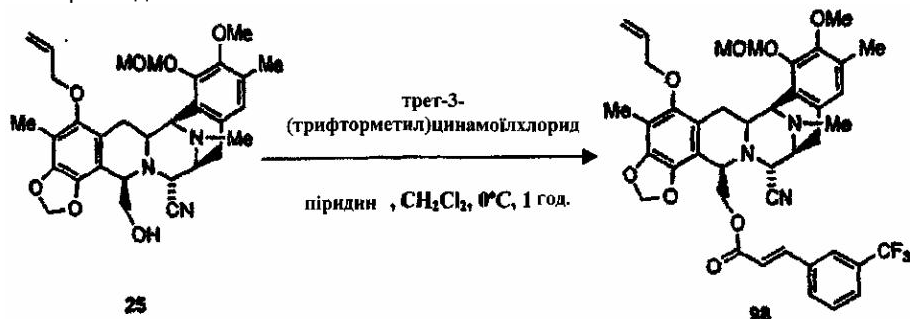
До розчину сполуки 25 (100мг, 0,177моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5мл) додають бутирилхлорид (24мкл, 0,23моль) та піридин (17мкл, 0,212моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (20мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 3:1) з одержанням сполуки 97 (99мг, 88%) у вигляді безбарвної олії.

Rt: 0,64 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,66 (с, 1H), 6,16–6,05 (м, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,87 (ц,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,40 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,26 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,13–5,08 (м, 2H), 4,44 (дд,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 4,21–4,07 (м, 5H), 3,74 (м, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,35 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,26–3,21 (м, 2H), 3,98 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,54 (д,  $J=18,0$  Гц), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,92–1,65 (м, 3H), 1,42–1,34 (м, 2H), 0,80 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$ : 633,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 634,3.

Приклад 92



До розчину сполуки 25 (100мг, 0,177моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають транс-3-(трифторметил)цинамоїлхлорид (35мкл, 0,23моль) та піридин (17мкл, 0,212моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (20мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 6:1 - гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 98 (122мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

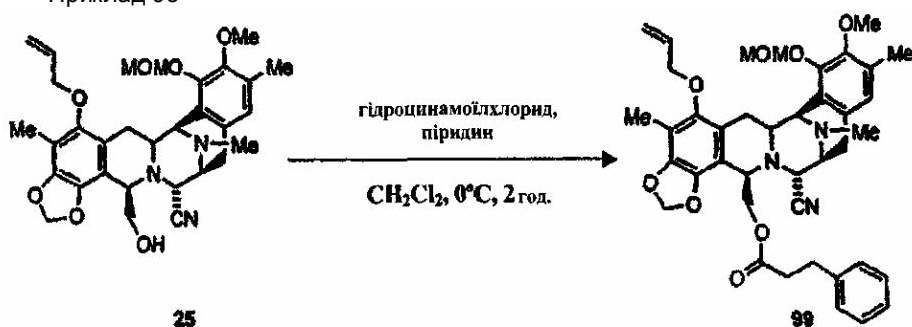
Rf: 0,478 (гексан:EtOAc, 1:1).



$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64–7,48 (м, 4H), 7,37 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,16–6,07 (м, 1H), 6,12 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,41 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,28 (дд,  $J_1=1,8$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 5,04 (кв,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 4,22–4,15 (м, 5H), 3,90 (дд,  $J_1=4,2$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,35–3,34 (м, 1H), 3,27–3,25 (м, 1H), 3,22 (шир.с, 1H), 2,98 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,61 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8$ : 761,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 762,3.

Приклад 93



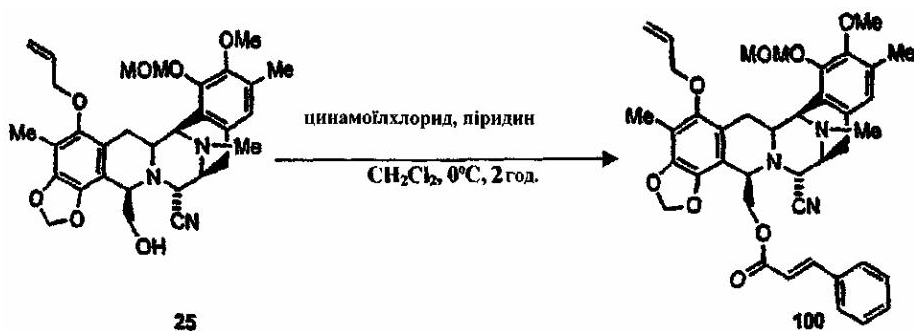
До розчину сполуки 25 (68мг, 0,12моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають гідроцинамоїлхлорид (20мл, 1,22моль) та піридин (10мл, 1,01моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл) і промивають 0,1N HCl (20мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 5:1 - гексан:EtOAc, 2:1) з одержанням сполуки 99 (41мг, 49%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,47 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29–7,18 (м, 3H), 7,04–7,02 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,16–6,07 (м, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,40 (дд,  $J_1=1,7$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 5,26 (дд,  $J_1=1,7$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,09 (дд,  $J_1=6,0$  Гц,  $J_2=8,7$  Гц, 2H), 4,43 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 4,20–4,14 (м, 3H), 4,06 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 4,02 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,72 (дд,  $J_1=4,5$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,32 (шир.д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,26 (дд,  $J_1=1,9$  Гц,  $J_2=8,1$  Гц, 1H), 3,23–3,20 (м, 1H), 3,01 (шир.д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,23–3,20 (м, 1H), 3,26 (дд,  $J_1=1,9$  Гц,  $J_2=8,1$  Гц, 1H), 2,95 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 2,71–2,64 (м, 3H), 2,53 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,14 (с, 6H), 1,83 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ : 695,3. Знайдено  $(M+1)^+$ : 696,3.

Приклад 94



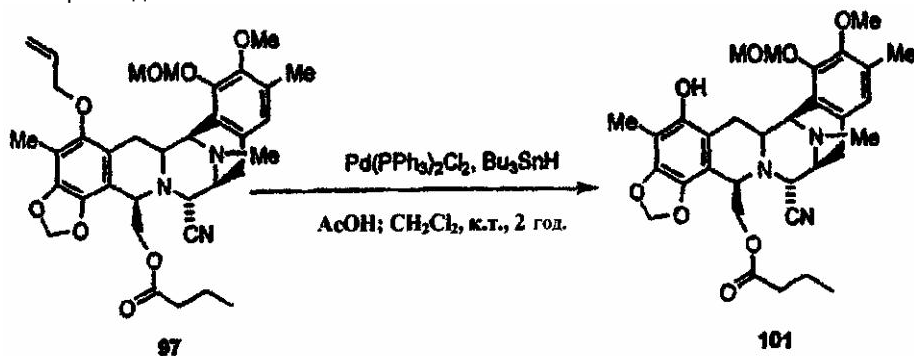
До розчину сполуки 25 (100мг, 0,177моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають цинамоїлхлорид (35мкл, 0,21моль) та піридин (17мкл, 0,21моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год., після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (20мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 6:1) з одержанням сполуки 100 (94мг, 76%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,49 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,42–7,33 (м, 6H), 6,62 (с, 1H), 6,16–6,05 (м, 1H), 6,10 (д,  $J=15,9$ Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,43 (дд,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,27 (дд,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 5,04 (кв,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,55 (дд,  $J_1=3,9$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 4,22–4,15 (м, 5H), 3,87 (дд,  $J_1=4,5$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,36–3,33 (м, 1H), 3,26–3,22 (м, 2H), 2,98 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,82 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,3$ Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$ : 693,3. Знайдено  $(M+1)^+$ : 694,3.

Приклад 95



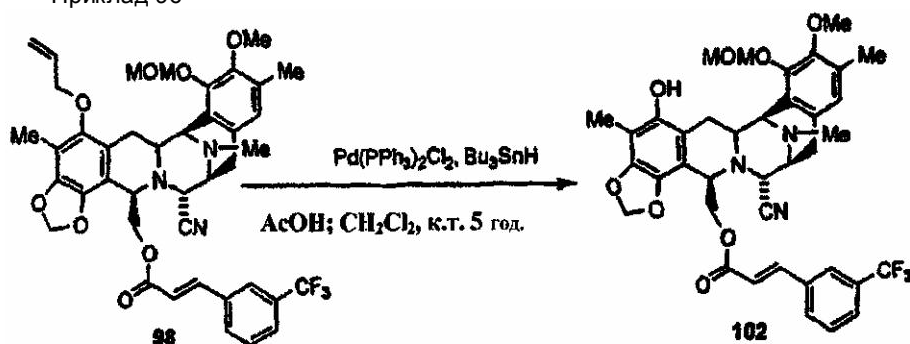
До розчину сполуки 97 (40мг, 0,063моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7мл) додають оцтову кислоту (17,8мкл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (3,64мг, 0,0052моль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (67,9мкл, 0,252моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 2 год., після чого розчин виливають на шар флеш-колони ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 5:1, гексан:EtOAc, 3:1) з одержанням сполуки 101 (30мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,4 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,65 (с, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,82 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,33 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,13 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,54 (дд,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=11,4$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,13 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,07 (т,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,75 (дд,  $J_1=3,9$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,35 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,24 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=8,7$  Гц, 1H), 3,10 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H), 3,01 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,95 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,58 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,89–1,66 (м, 3H), 1,36–1,25 (м, 2H), 0,77 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$ : 593,6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 594,8.

Приклад 96



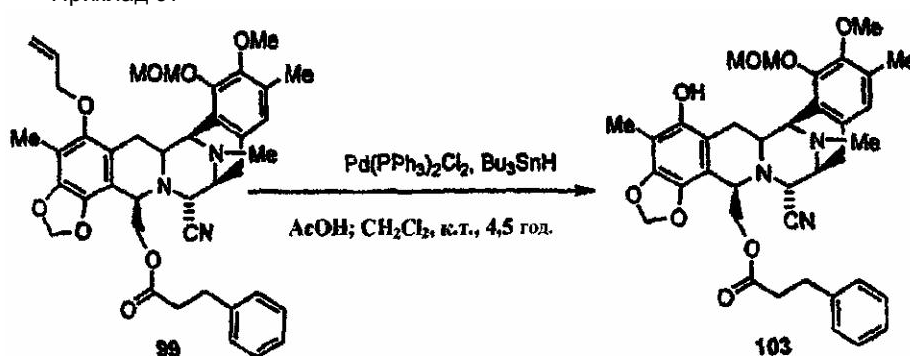
До розчину сполуки 98 (37мг, 0,0485моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7мл) додають оцтову кислоту (20мкл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (4мг, 0,0057моль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (53мкл, 0,194моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 5 год., після чого розчин виливають на шар флеш-колони ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 6:1 - гексан:EtOAc, 2:1) з одержанням сполуки 102 (25мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,38 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63–7,60 (м, 2H), 7,50–7,49 (м, 2H), 7,24 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,20 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,87 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,71 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=10,8$  Гц, 1H), 4,16–4,15 (м, 3H), 3,93 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,36 (шир.д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,26 (шир.д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,10 (шир.д,  $J=15,0$  Гц, 1H), 2,96 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,62 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,8$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ : 721,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 722,2.

Приклад 97



До розчину сполуки 99 (41мг, 0,059моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) додають оцтову кислоту (25мкл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (5мг, 0,0071моль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (63мкл, 0,235моль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при цій температурі

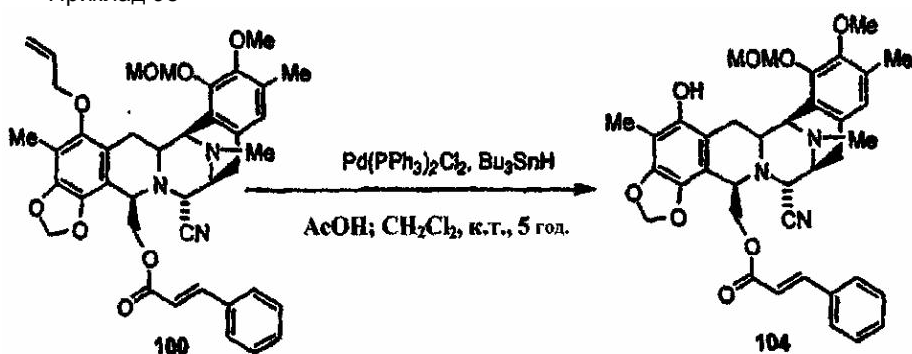
протягом 4,5 год., після чого розчин виливають на шар флеш-колони (SiO<sub>2</sub>, градієнт гексан:EtOAc, 6:1 - гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 103 (34,2 мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,49 (гексан:EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24-7,15 (м, 3H), 7,03-7,01 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,89 (шир.с, 1H), 5,82 (шир.с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (дд, J<sub>1</sub>=3,3 Гц, J<sub>2</sub>=11,1 Гц, 1H), 4,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,75 (дд, J<sub>1</sub>=3,9 Гц, J<sub>2</sub>=11,1 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,25 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,12 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,66-2,60 (м, 3H), 2,57 (д, J=18,0 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10 (шир.с, 3H), 1,83-1,74 (м, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: 655,7. Знайдено (M+1)<sup>+</sup>: 656,3.

Приклад 98



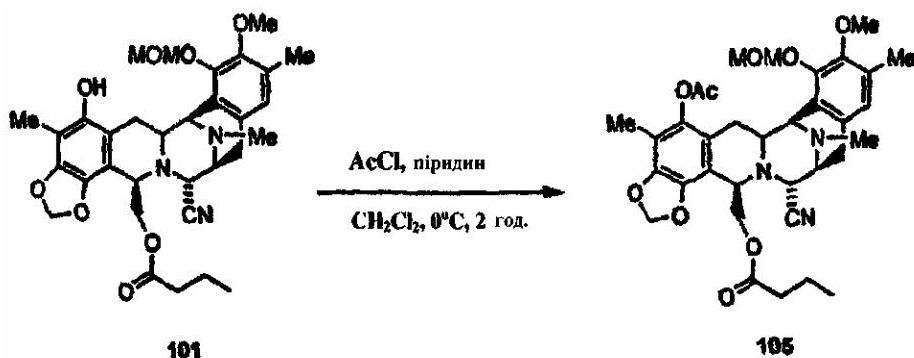
До розчину сполуки 100 (40 мг, 0,0576 моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) додають оцтову кислоту (25 мкл), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (4,8 мг, 0,007 моль) і Bu<sub>3</sub>SnH (62 мкл, 0,23 моль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 5 год., після чого розчин виливають на шар флеш-колони (SiO<sub>2</sub>, градієнт гексан:EtOAc, 4:1 - гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 104 (30 мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,41 (гексан:EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (с, 5H), 7,30 (д, J=16,2 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,99 (д, J=16,2 Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,84 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, J<sub>1</sub>=3,3 Гц, J<sub>2</sub>=11,4 Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 3H), 3,91 (дд, J<sub>1</sub>=3,9 Гц, J<sub>2</sub>=11,1 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,35 (шир.д, J=15,0 Гц, 1H), 3,26 (шир.д, J=11,4 Гц, 1H), 3,10 (шир.д, J=15,0 Гц, 1H), 2,96 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=18,0 Гц, 1H), 2,63 (д, J=18,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=12,0 Гц, J<sub>2</sub>=14,4 Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: 653,7. Знайдено (M+23)<sup>+</sup>: 676,2.

Приклад 99



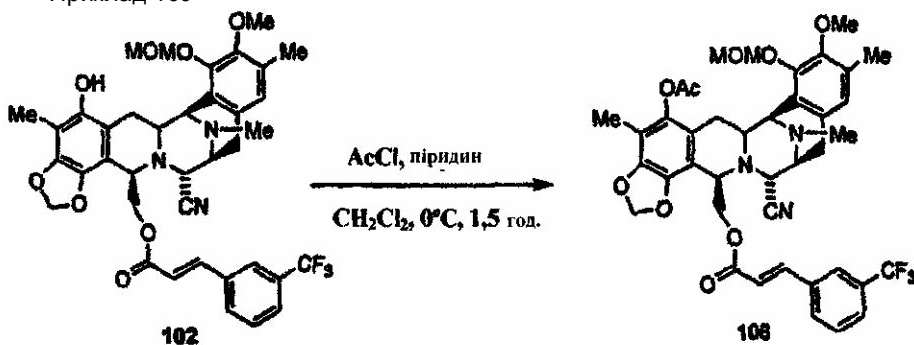
До розчину сполуки 101 (24мг, 0,041моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають ацетилхлорид (3мкл, 0,041моль) та піридин (3,3мкл, 0,041моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 5:1 -гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 105 (23мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,40 (гексан:EtOAc, 1:1).



ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$ : 635,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 636,8.

Приклад 100

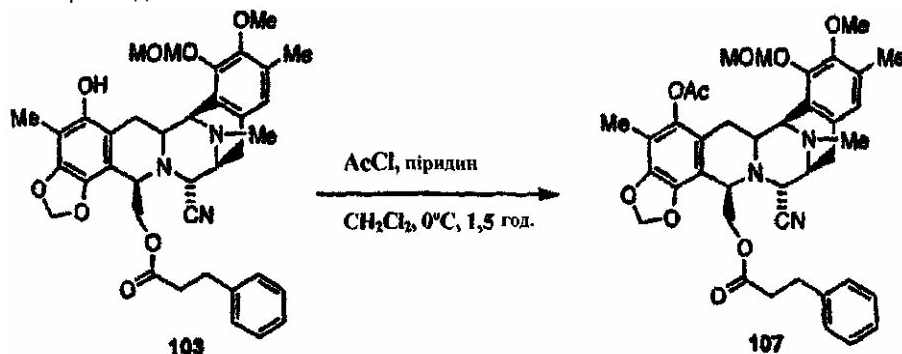


До розчину сполуки 102 (16мг, 0,022моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають ацетилхлорид (1,9мкл, 0,0266моль) та піридин (2,15мкл, 0,0266моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (7мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 4:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 106 (12мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,60 (гексан:EtOAc, 1:1).



ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{40}H_{40}F_3N_3O_9$ : 763,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 764,2.  
Приклад 101

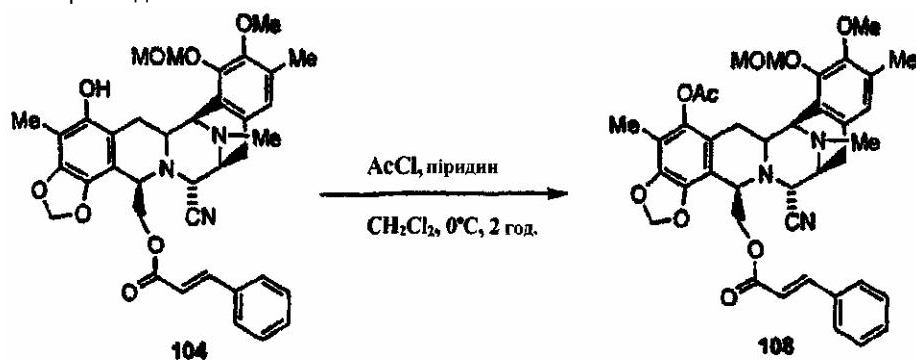


До розчину сполуки 103 (34мг, 0,052моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,2мл) додають ацетилхлорид (4,4мкл, 0,062моль) та піридин (5мкл, 0,062моль) при  $0^\circ C$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., а потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) і промивають 0,1н HCl (7мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 4:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 107 (25,5мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rt: 0,48 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,25–7,14 (м, 3H), 7,06–7,04 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,96 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,04 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,78 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=10,8$  Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,33 (шир.д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,23 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=11,7$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,81 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,63–2,52 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,26–2,02 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,74 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{39}H_{43}N_3O_9$ : 697,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 698,3.  
Приклад 102



До розчину сполуки 104 (29мг, 0,0443моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,3мл) додають ацетилхлорид (3,77мкл, 0,053моль) та піридин (4,3мкл, 0,053моль) при  $0^\circ C$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2год., а потім розчин

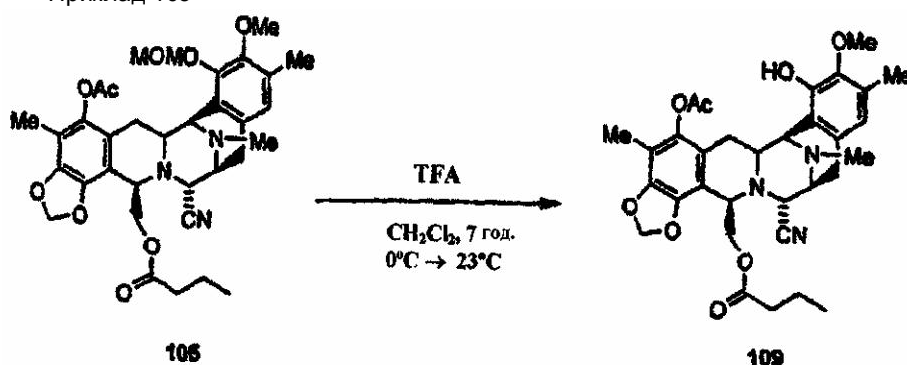
розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 4:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 108 (21,6мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,58 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47–7,44 (м, 2H), 7,35–7,34 (м, 3H), 7,29 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,05 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,94 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,81 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 4,16–4,11 (м, 3H), 3,34 (шир.д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,24 (шир.с, 3H), 3,22–3,20 (м, 2H), 2,94 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=14,1$  Гц, 1H), 2,64 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,71 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$ : 695,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 696,2.

Приклад 103



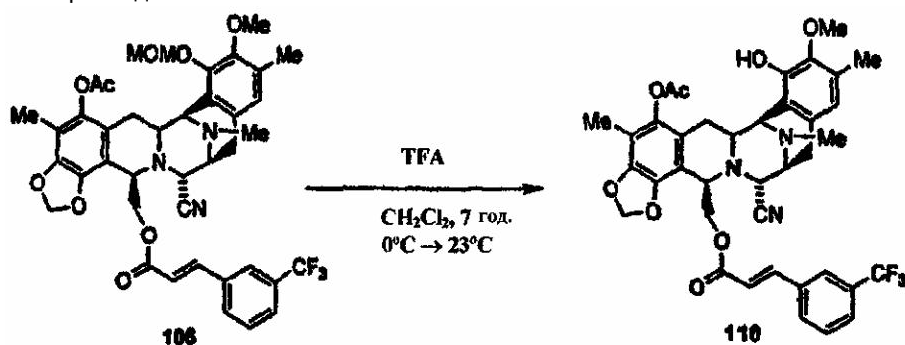
До розчину сполуки 105 (16мг, 0,025моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (77мкл, 1моль) і реакційну суміш перемішують протягом 3,5год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) і екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10$ мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан :EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 109 (12мг, 81%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,32 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,43 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,51 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 4,10–4,05 (м, 3H), 3,78–3,77 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,33 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,22 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=12,0$  Гц, 1H), 2,96 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,87–1,66 (м, 3H), 1,37–1,27 (м, 2H), 0,77 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$ : 591,6. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 592,8.

Приклад 104



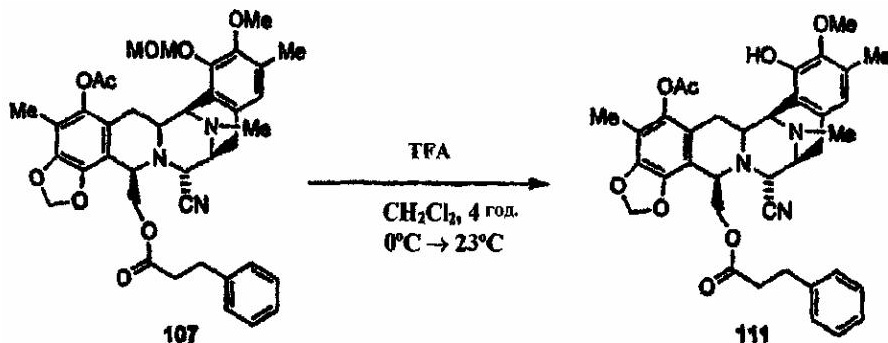
До розчину сполуки 106 (90мг, 0,1178моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (750мкл, 4,71моль) і реакційну суміш перемішують протягом 7год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (20мл) і екстрагують етилацетатом ( $2 \times 15\text{мл}$ ). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 110 (71мг, 84%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,6 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (шир.с, 1H), 7,62–7,57 (м, 2H), 7,48–7,45 (м, 1H), 7,12 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,60 (шир.с, 1H), 4,88 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 4,14 (шир.с, 1H), 4,10 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,89 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=11,4$  Гц, 1H), 3,32 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,26–3,21 (м, 4H), 2,91 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,82 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 2,58 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,84 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

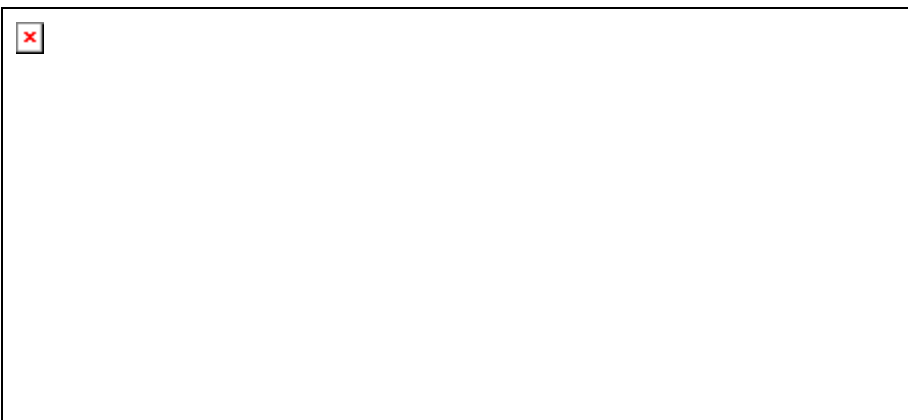
ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ : 719,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 720,3.

Приклад 105



До розчину сполуки 107 (20мг, 0,286моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (88мкл, 1,144моль) і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) і екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10\text{мл}$ ). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 111 (18мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

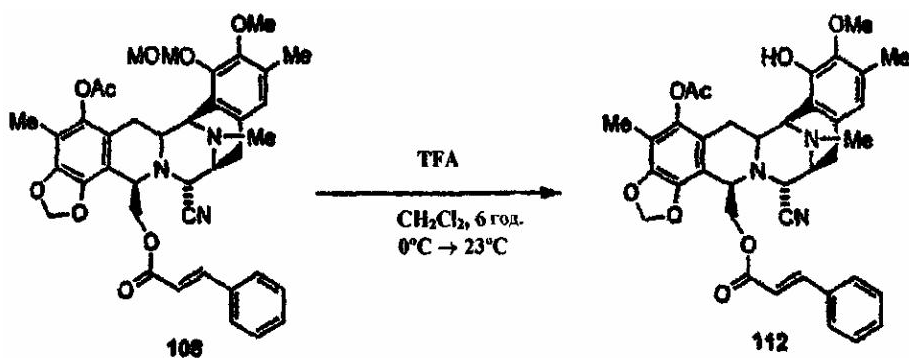
Rf: 0,39 (гексан:EtOAc, 1:1).



ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$ : 653,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 654,3.

Приклад 106





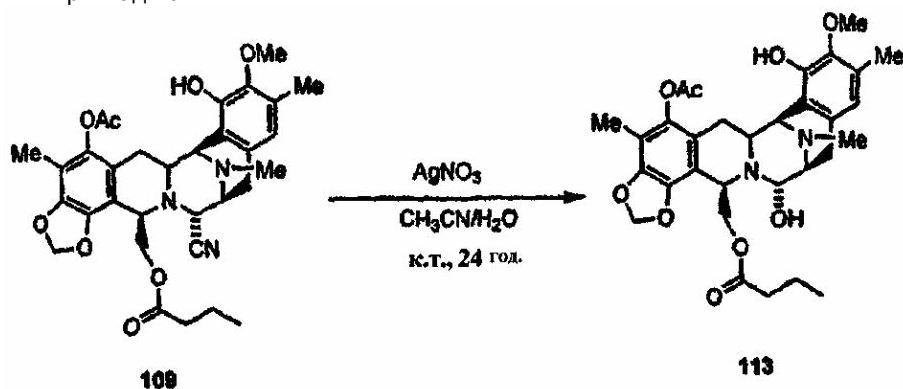
До розчину сполуки 108 (14мг, 0,02моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (61,5мкл, 0,8моль) і реакційну суміш перемішують протягом 6 год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) і екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10$ мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 2:1) з одержанням сполуки 112 (12мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,36 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46–7,45 (м, 2H), 7,35–7,20 (м, 4H), 6,38 (с, 1H), 6,05 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,71 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,17–4,13 (м, 2H), 4,08 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,89 (дд,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=11,4$  Гц, 1H), 3,33 (м, 5H), 3,26–3,22 (м, 1H), 2,93 (дд,  $J_1=9,0$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,81 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$ : 651. Знайдено  $(M+1)^+$ : 652,2.

Приклад 107

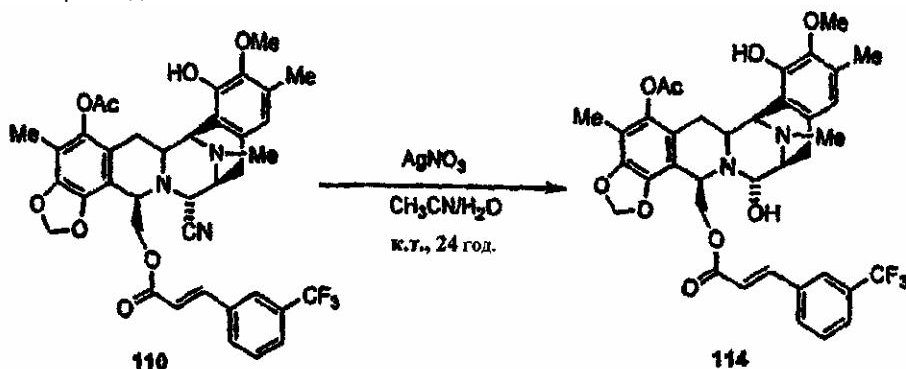


До розчину сполуки 109 (10мг, 0,017моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (86мг, 0,5моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24 год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 3:1) з одержанням сполуки 113 (7мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,41 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 5,95 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,65 (шир.с, 1H), 4,50–4,48 (м, 2H), 4,44 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 3,96 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74–3,70 (м, 1H), 3,30 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,86 (дд,  $J_1=5,7$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,73 (д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 2,48 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,86–1,55 (м, 3H), 1,42–1,23 (м, 2H), 0,75 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $C_{31}H_{38}N_2O_9$ : 582,6. Знайдено (M-17)<sup>+</sup>: 565,3.  
Приклад 108



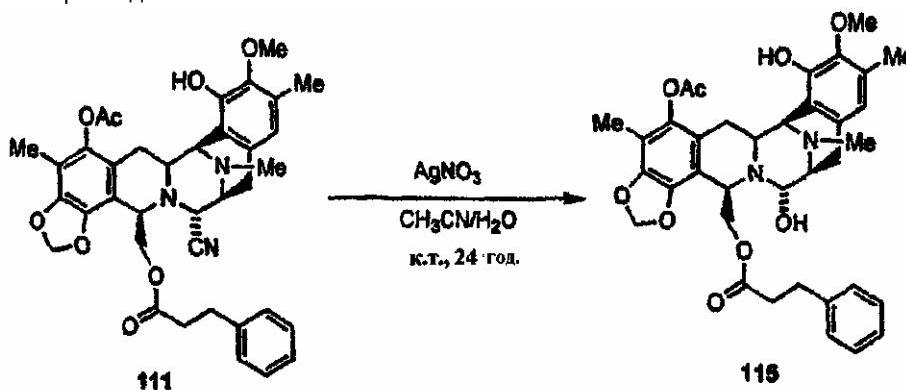
До розчину сполуки ПО (42,8мг, 0,059моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (303мг, 1,78моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} - \text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1) з одержанням сполуки 114 (30мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,30 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75 (шир.с, 1H), 7,61–7,56 (м, 2H), 7,45–7,42 (м, 1H), 7,12 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,02 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,50 (шир.с, 1H), 4,87 (шир.с, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 3,92 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,31 (дт,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=12,9$  Гц, 1H), 3,21 (шир.с, 3H), 3,13 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,82 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 2,49 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,78 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $C_{37}H_{37}F_3N_2O_9$ : 710,6. Знайдено (M-17)<sup>+</sup>: 693,2.

Приклад 109



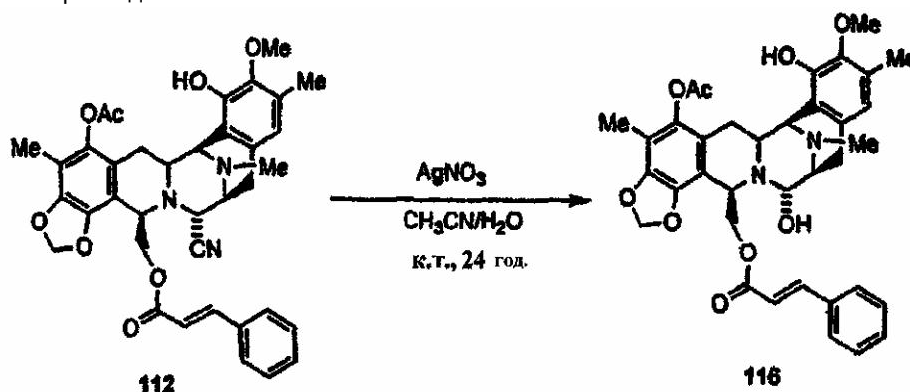
До розчину сполуки 111 (12мг, 0,018моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (93,5мг, 0,55моль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} - \text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 1:1) з одержанням сполуки 115 (10мг, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,43 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23–7,14 (м, 3H), 7,05–7,03 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,93 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,63 (шир.д, 1H), 4,55–4,49 (м, 2H), 4,43 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,96 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 3,80–3,73 (м, 1H), 3,56 (шир.с, 3H), 3,32 (дт,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=12,6$  Гц, 1H), 3,13 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 2,86 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,74 (д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 2,61–2,56 (м, 2H), 2,47 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99–1,94 (м, 2H), 1,78 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,0$  Гц, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$ : 644,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 627,2.

Приклад 110



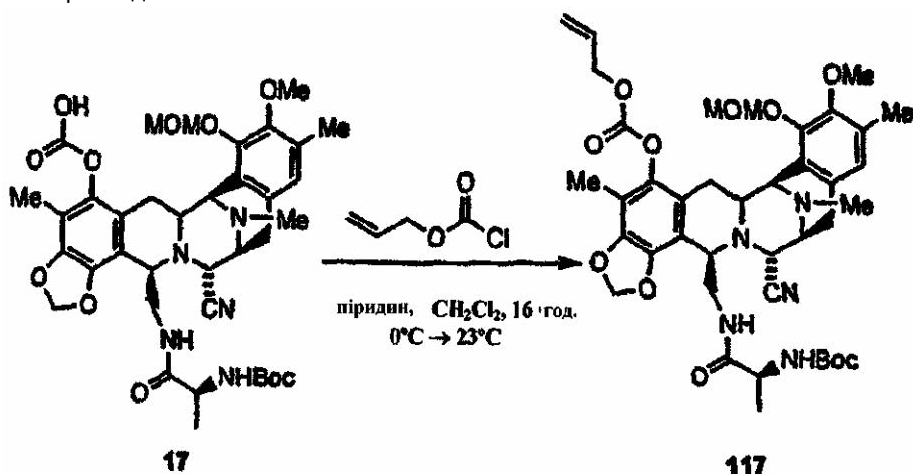
До розчину сполуки 112 (12мг, 0,018моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (93мг, 0,55моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc}$  -  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 1:1) з одержанням сполуки 116 (8мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,41 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44–7,43 (м, 2H), 7,34–7,27 (м, 4H), 6,39 (с, 1H), 6,03 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,55 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,94 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 3,85 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,66 (шир.с, 3H), 3,34–3,31 (м, 2H), 3,13 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 2,93–2,73 (м, 2H), 2,53 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,94–1,82 (м, 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$ : 642,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 625,2.

Приклад 111



До розчину сполуки 17 (6,28г, 9,06моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45,3мл) додають алілхлорформіат (3,85мл, 36,24моль) та піридин (2,93мл, 36,24моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 16год. при  $23^\circ\text{C}$ , а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  ( $2 \times 100\text{мл}$ ). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 117 (5,96г, 84%), яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

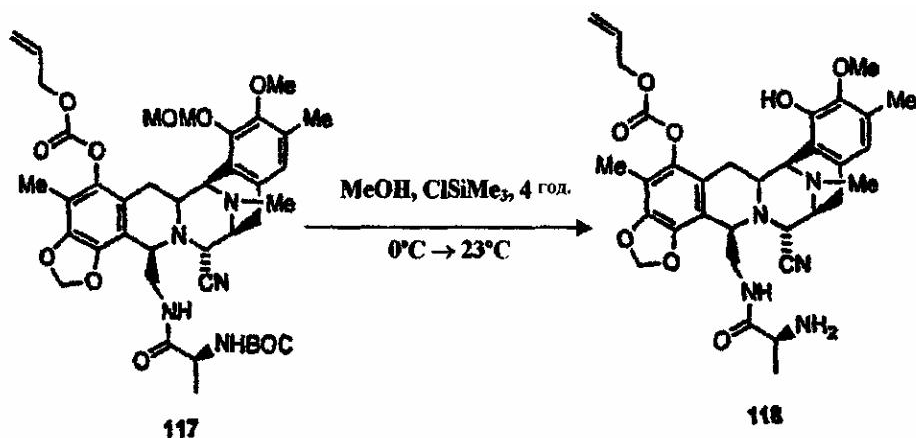
Rf: 0,56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ , 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,72 (с, 1H), 6,05-5,94 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,44 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,35 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,10 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,05 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,68 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,65 (дт,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=6$  Гц, 1H), 4,18 (шир.д,  $J=9$  Гц, 2H), 4,04 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,43-3,41 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,00 (дд,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,90 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,83 (дд,  $J_1=11,4$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,73 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,1, 152,8, 148,6, 148,3, 144,6, 140,7, 140,6, 131,5, 131,2, 131,1, 130,4, 125,3, 125,0, 123,3, 120,9, 119,1, 118,8, 117,6, 112,9, 112,0, 101,6, 99,2, 71,8, 69,0, 68,4, 59,7, 59,2, 57,6, 57,3, 56,7, 55,8, 55,2, 41,4, 39,9, 28,2, 26,0, 25,0, 18,6, 15,6, 9,0.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{11}$ : 777,8. Знайдено  $(M+1)^+$ : 778,3.

Приклад 112



До розчину сполуки 117 (3,96г, 5,09моль) в  $\text{MeOH}$  (37,4мл) додають триметилхлорсилан (6,5мл, 50,9моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при  $23^\circ\text{C}$ , а потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють  $\text{EtOAc}$  (70мл) і промивають насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 45\text{мл}$ ). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють у вакуумі, в результаті чого одержують сполуку 118 (2,77г, 86%), яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

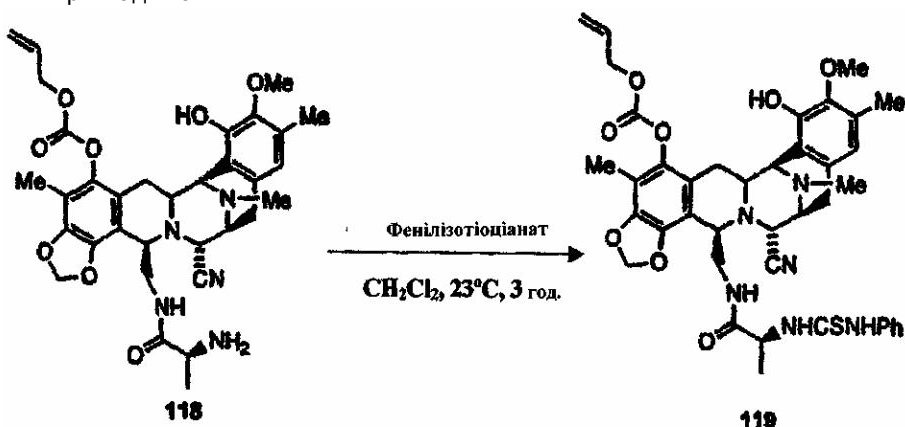
Rf: 0,61 (гексан: $\text{EtOAc}$ , 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,10–6,03 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,47 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,38 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 4,81–4,64 (м, 2H), 4,10–4,03 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,70–3,44 (м, 2H), 3,35 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,28 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=9$  Гц, 1H), 2,98 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,90 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 2,78 (дд,  $J_1=6,9$  Гц,  $J_2=14,1$  Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,88 (дд,  $J_1=13,2$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 0,95 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,8, 152,9, 146,6, 144,6, 142,5, 140,8, 140,6, 131,5, 131,3, 128,5, 121,1, 120,8, 118,9, 117,8, 117,0, 113,2, 111,9, 101,7, 68,9, 60,6, 59,1, 56,6, 56,4, 55,7, 55,2, 50,5, 41,7, 39,4, 26,1, 25,0, 21,0, 15,6, 9,2.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_8$ : 633,6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 634,2.

Приклад 113



До розчину сполуки 118 (3,52г, 5,56моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28мл) додають фенілізотіоціанат (3,99мл, 33,36моль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують протягом 3год., а потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією з одержанням сполуки 119 (3,5г, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

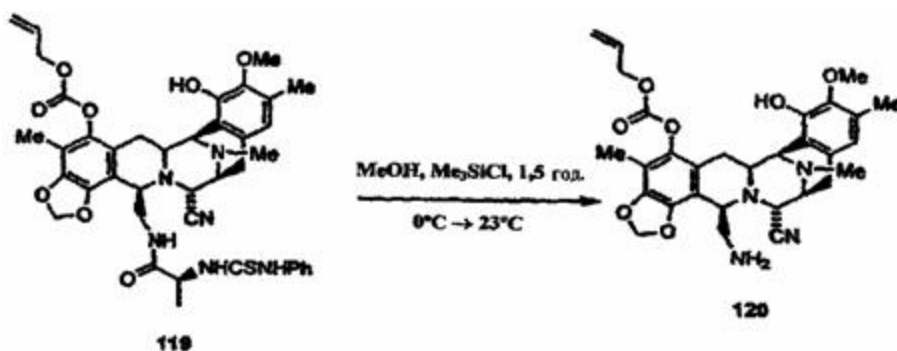
Rf: 0,52 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (шир.с, 1H), 7,49–7,46 (м, 2H), 7,34–7,21 (м, 2H), 6,96 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,06–5,97 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,96 (шир.с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,47 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,37 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,75–4,70 (м, 2H), 4,54–4,49 (м, 1H), 4,14 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,07–4,06 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,35 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,21 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=6,6$  Гц, 1H), 2,94–2,82 (м, 2H), 2,63 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,90 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 0,71 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178,6, 171,9, 152,8, 146,7, 144,5, 142,6, 140,8, 140,5, 136,3, 131,3, 131,0, 129,9, 129,8, 128,9, 126,7, 125,2, 124,3, 121,1, 120,6, 118,9, 117,7, 116,5, 112,8, 112,1, 101,6, 68,9, 60,5, 58,9, 57,3, 56,1, 55,9, 55,1, 53,3, 41,5, 39,2, 25,9, 24,6, 20,9, 15,4, 9,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ : 768,8. Знайдено  $(M+1)^+$ : 769,3.

Приклад 114



До розчину сполуки 119 (3,38г, 4,4моль) в MeOH (22мл) додають триметилхлорсилан (2,3мл, 22моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при 23°C, а потім розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють EtOAc (100мл) і промивають 0,1н HCl (2×75мл). Водну фазу підлюговують насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 120 (2,47г, 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

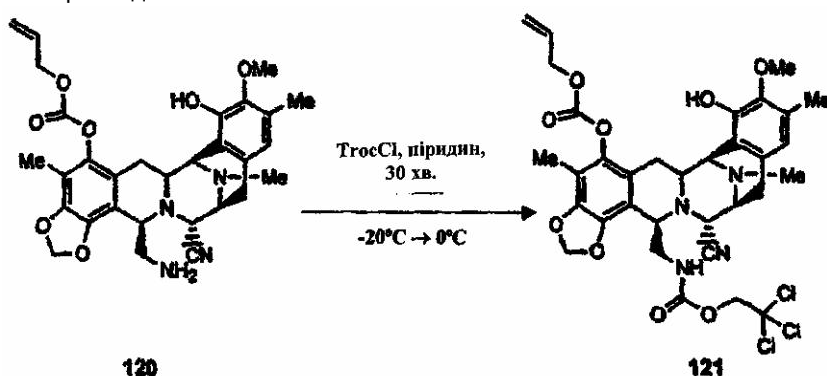
Rf: 0,26 (EtOAc:MeOH, 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,45 (с, 1H), 6,05–5,98 (м, 1H), 5,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,44 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=17,1 Гц, 1H), 5,35 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=10,2 Гц, 1H), 4,75–4,71 (м, 2H), 4,12–4,10 (м, 1H), 3,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,92 (шир.с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,36–3,26 (м, 2H), 3,06 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=18 Гц, 1H), 2,89 (дд, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=15,9 Гц, 1H), 2,75–2,73 (м, 2H), 2,48 (д, J=18 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,85 (дд, J<sub>1</sub>=11,7 Гц, J<sub>2</sub>=15,6 Гц, 1H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,0, 146,6, 144,5, 142,8, 140,7, 131,5, 130,5, 128,9, 121,3, 120,9, 119,1, 117,9, 116,7, 113,8, 111,6, 101,5, 69,0, 60,6, 59,8, 58,7, 56,5, 56,0, 55,3, 44,2, 41,8, 31,6, 26,1, 25,7, 15,7, 9,2.

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 562,6. Знайдено (M+1)<sup>+</sup>: 563,2.

Приклад 115



До розчину сполуки 120 (2,57г, 4,4моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44мл) додають TrocCl (0,91мл, 6,6моль) та піридин (0,53мл, 6,6моль) при -20°C. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, після чого розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) і промивають 0,1н HCl (2×25мл). Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 121 (3,24г, 100%), яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

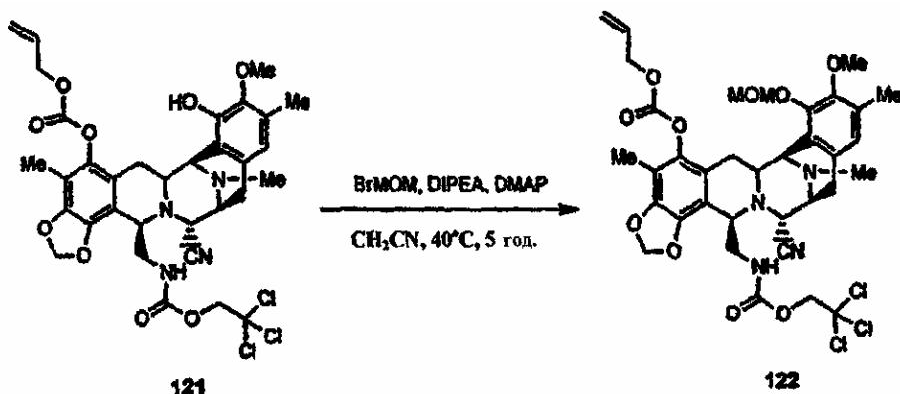
Rf: 0,62 (EtOAc:MeOH, 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,50 (с, 1H), 6,07–6,01 (м, 1H), 5,99 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,93 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,46 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=17,1 Гц, 1H), 5,37 (дд, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=10,5 Гц, 1H);

1H), 4,74 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 4,63-4,62 (м, 1H), 4,54 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,30 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 4,14-4,11 (м, 2H), 4,02-4,01 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,36-3,26 (м, 3H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,91 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 2,60 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,84 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{33}H_{35}Cl_3N_4O_9$ : 738,0. Знайдено  $(M+1)^+$ : 737,2.

Приклад 116



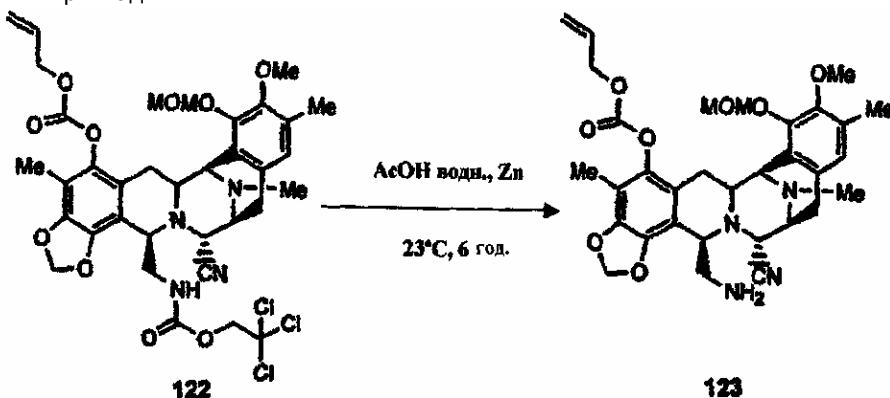
До розчину сполуки 121 (0,45г, 0,60моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4мл) додають діізопропілетиламін (2,27мл, 12,46моль), бромметилметиловий ефір (0,76мл, 9,34моль) та диметиламінопіридин (8мг, 0,062моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш нагрівають при  $40^\circ\text{C}$  протягом 5 год. Потім реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (2x25мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 122 (0,453г, 95%), яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

Rf: 0,31 (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ , 8:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,05-5,99 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,43 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,34 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 5,10-5,04 (м, 2H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,60 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,49 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 4,38 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,38-3,22 (м, 4H), 3,04 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,91 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 2,61 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,76 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{33}H_{39}Cl_3N_4O_{10}$ : 782,0. Знайдено  $(M+1)^+$ : 783,2.

Приклад 117



До суспензії сполуки 122 (0,45г, 0,579моль) у 90% водній оцтовій кислоті (6мл) додають цинковий порошок (0,283г, 4,34моль), і реакційну суміш перемішують протягом 6 год. при  $23^\circ\text{C}$ . Суміш фільтрують через шар целіту, який промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл). Органічний шар промивають водним насиченим розчином бікарбонату

Rf: 0,38 (SiO<sub>2</sub>, StOAc:MeOH, 5:1).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{32}H_{38}N_4O_8$ : 606.6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 607.3.

### Приклад 118



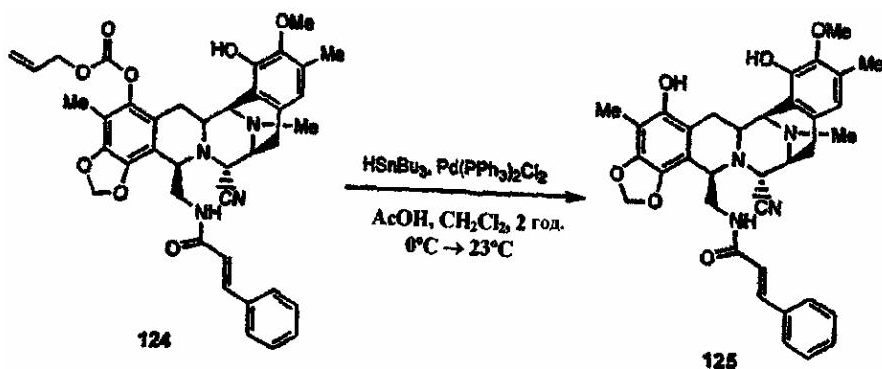
Rf: 0,77 (EtOAc:MeOH, 5:1).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8 165,5, 152,7, 146,6, 144,4, 142,6.

ESI-MS m/z: Обчислено для  $C_{39}H_{40}N_4O_8$ : 692,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 693,2.

### Приклад 119





До розчину сполуки 124 (495мг, 0,713моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28мл) додають оцтову кислоту (163мкл),  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (50мг, 0,0713моль) та  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (384мкл, 1,42моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при  $23^\circ\text{C}$ , після чого розчин виливають на шар флеш-колони ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 1:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 125 (435мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

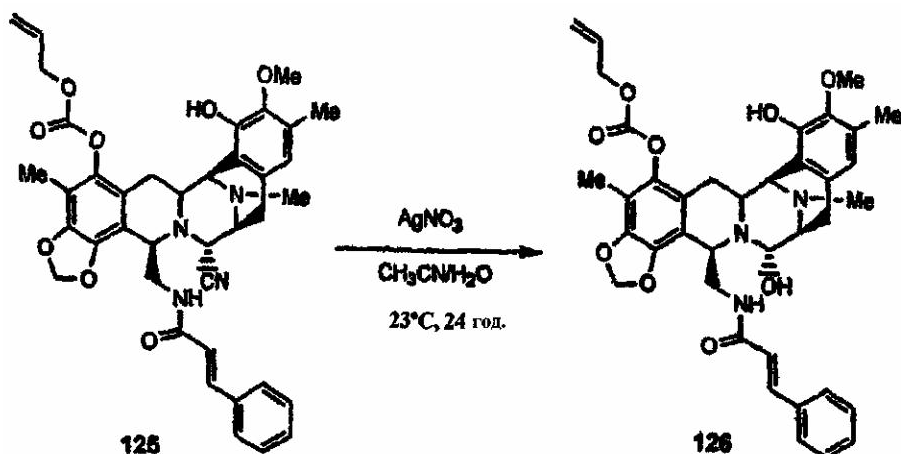
Rf: 0,22 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36–7,33 (м, 5H), 7,28 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,55 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 5,24 (т,  $J=12,9$  Гц, 1H), 4,17 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,10–4,07 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,46–3,32 (м, 3H), 3,14–3,00 (м, 2H), 2,54 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,89 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,7, 146,9, 145,1, 144,2, 143,0, 140,8, 136,5, 134,5, 130,6, 129,4, 128,9, 127,9, 127,7, 120,8, 119,8, 117,8, 114,1, 112,9, 107,1, 100,8, 60,5, 59,2, 56,4, 56,0, 55,1, 41,4, 30,7, 25,5, 25,3, 15,5, 8,9.

ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$ : 608,6. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 609,2.

Приклад 120



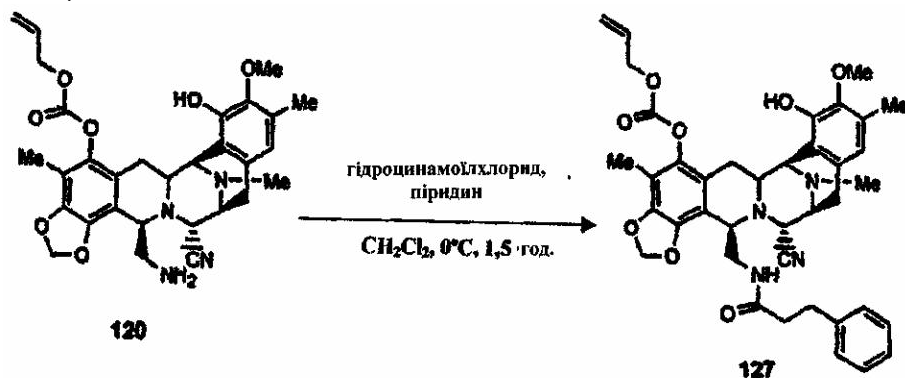
До розчину сполуки 125 (86мг, 0,124моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (632мг, 3,72моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 2:1) з одержанням сполуки 126 (70мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,007 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40–7,28 (м, 5H), 7,25 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,00–5,94 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,53 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 5,42–5,36 (м, 2H), 5,31 (дд,  $J_1=1,2$  Гц,  $J_2=10,8$  Гц, 1H), 4,71–4,65 (м, 2H), 4,51 (д,  $J=3$  Гц, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,07 (шир.с, 1H), 3,79 (дд,  $J_1=6,9$  Гц,  $J_2=12,9$  Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,62–3,59 (м, 1H), 3,41–3,37 (м, 1H), 3,16 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,95 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 2,88–2,83 (м, 1H), 2,43 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,81 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,5, 152,9, 146,7, 144,5, 144,4, 142,7, 141,0, 140,0, 134,6, 131,4, 130,7, 129,2, 128,8, 128,5, 127,8, 127,7, 124,6, 121,2, 120,9, 118,9, 116,5, 114,9, 114,7, 111,3, 101,6, 93,3, 92,3, 83,2, 68,9, 60,6, 57,8, 56,8, 56,6, 56,3, 52,5, 52,2, 41,6, 26,1, 24,6, 15,6, 9,1.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$ : 683,7. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 666,3.  
Приклад 121



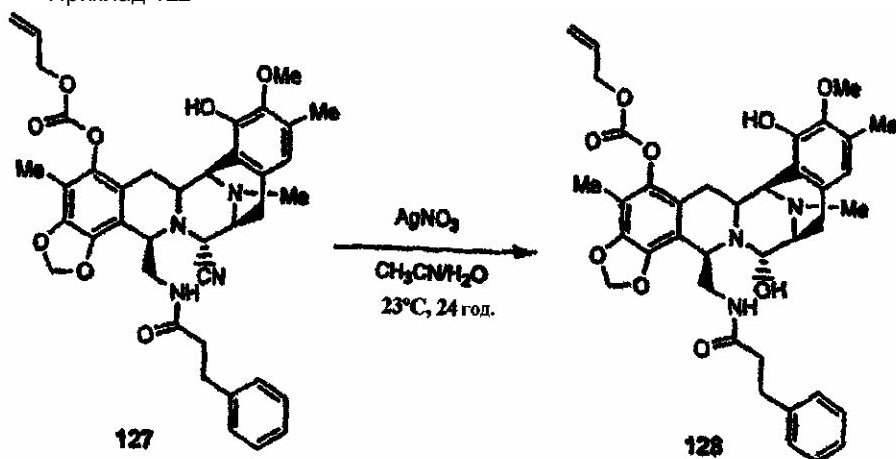
До розчину сполуки 120 (1,61мг, 2,85моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) додають гідроцинамоїлхлорид (423мкл, 2,85моль) та піридин (230мкл, 2,85моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (30мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:ЕтОАс, 2:1 - ЕтОАс) з одержанням сполуки 127 (1,64мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,63 (ЕтОАс:МеОН, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26–7,14 (м, 3H), 7,04–7,01 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 6,07–5,99 (м, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,45 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 5,36 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,03 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,74–5,66 (м, 2H), 4,09 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,97 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,62 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=13,5$  Гц, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,37–3,28 (м, 3H), 3,04–2,87 (м, 3H), 2,67–2,46 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,83–1,79 (м, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,8, 152,8, 146,7, 144,5, 144,4, 142,7, 140,9, 140,8, 140,6, 131,4, 130,7, 128,9, 128,4, 128,2, 128,1, 126,0, 120,8, 120,4, 118,9, 117,6, 116,6, 113,0, 111,9, 101,6, 68,9, 60,3, 59,0, 56,3, 56,2, 55,6, 55,1, 41,6, 40,3, 37,7, 31,0, 25,9, 25,2, 15,5, 9,1.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{39}H_{42}N_4O_8$ : 694,3. Знайдено  $(M+1)^+$ : 695,3.  
Приклад 122



До розчину сполуки 127 (50мг, 0,072моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/1мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (444мг, 2,16моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл). Розчин екстрагують і органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{EtOAc} - \text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 3:1) з одержанням сполуки 128 (30мг, 61%) у вигляді білої твердої речовини.

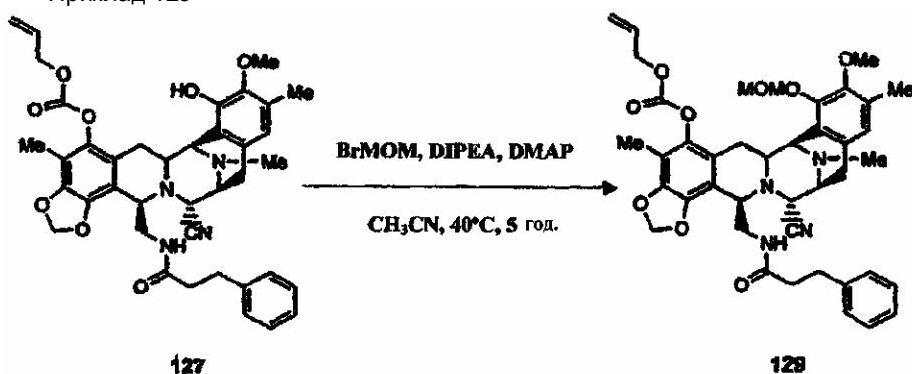
Rf: 0,65 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,22–7,11 (м, 3H), 7,06–7,03 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,08–5,98 (м, 1H), 5,96 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,66 (шир.с, 1H), 5,44 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 5,36 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 4,78–4,65 (м, 2H), 4,44 (д,  $J=3$  Гц, 1H), 4,36 (шир.с, 1H), 3,99 (тд,  $J_1=2,1$  Гц,  $J_2=9,9$  Гц, 1H), 3,78–3,67 (м, 1H), 3,56 (дт,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,30–3,12 (м, 2H), 3,02–2,89 (м, 1H), 2,83 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 2,62–2,51 (м, 2H), 2,36 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,86–1,66 (м, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,6, 146,7, 141,2, 141,1, 131,5, 130,5, 128,9, 128,3, 128,2, 128,2, 125,9, 124,7, 121,1, 121,0, 118,8, 111,3, 101,6, 94,0, 83,2, 68,8, 60,3, 57,9, 56,6, 56,3, 52,3, 52,0, 41,7, 41,6, 41,1, 37,9, 31,1, 31,0, 26,1, 24,6, 15,5, 9,2.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{38}H_{43}N_3O_9$ : 685,7. Знайдено  $(M-17)^+$ : 668,3.

Приклад 123



До розчину сполуки 127 (1,64г, 2,36моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12мл) додають діізопропілетиламін (8,22мл, 47,2моль), бромметилметиловий ефір (2,89мг, 35,4моль) та диметиламінопіридин (29мг, 0,236моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну

суміш нагрівають при 40°C протягом 5 год. Потім реакційну суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80мл) і промивають 0,1н HCl (3×25мл). Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 129 (1,46г, 84%), яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

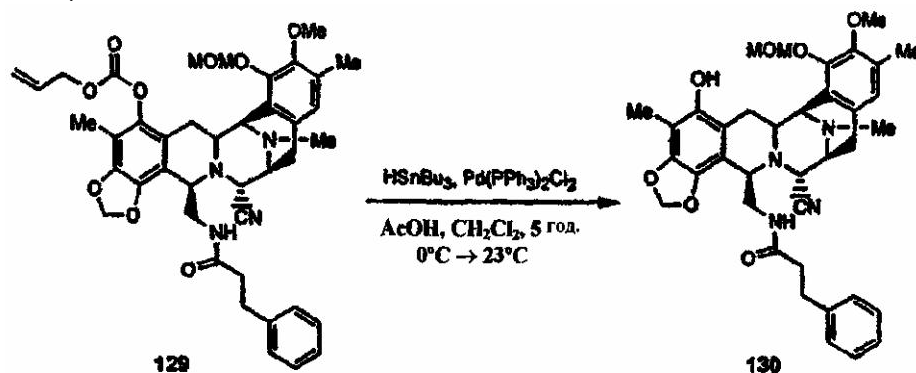
Rf: 0,24 (RP-18, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 8:2).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27-7,11 (м, 3H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,08-5,98 (м, 1H), 5,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,44 (дц, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=17,1 Гц, 1H), 5,34 (дц, J<sub>1</sub>=1,2 Гц, J<sub>2</sub>=10,5 Гц, 1H), 5,05 (д, J=6 Гц, 1H), 5,00 (д, J=6 Гц, 1H), 4,97 (ш, J=5,1 Гц, 1H), 4,75-4,68 (м, 2H), 4,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,98-3,97 (м, 1H), 3,68-3,67 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 3H), 3,05-2,86 (м, 3H), 2,59-2,48 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,91-1,67 (м, 3H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,4, 152,7, 148,5, 148,3, 144,5, 140,9, 140,8, 140,4, 131,1, 130,9, 130,4, 130,1, 128,4, 128,2, 126,0, 124,6, 123,7, 120,3, 119,0, 112,9, 111,8, 101,6, 99,1, 68,9, 59,4, 59,1, 57,5, 56,7, 56,3, 55,4, 55,1, 41,5, 40,2, 37,7, 30,9, 25,8, 25,2, 15,5, 9,0.

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 738,8. Знайдено (M+23)<sup>+</sup>: 761,2.

Приклад 124



До розчину сполуки 129 (1,46г, 1,97моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40мл) додають оцтову кислоту (450мкл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (138мг, 0,197моль) та Bu<sub>3</sub>SnH (1,06мл, 3,95моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 23°C, після чого розчин виливають на шар флеш-колони (SiO<sub>2</sub>, градієнт гексан :EtOAc, 1:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 130 (1,1г, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

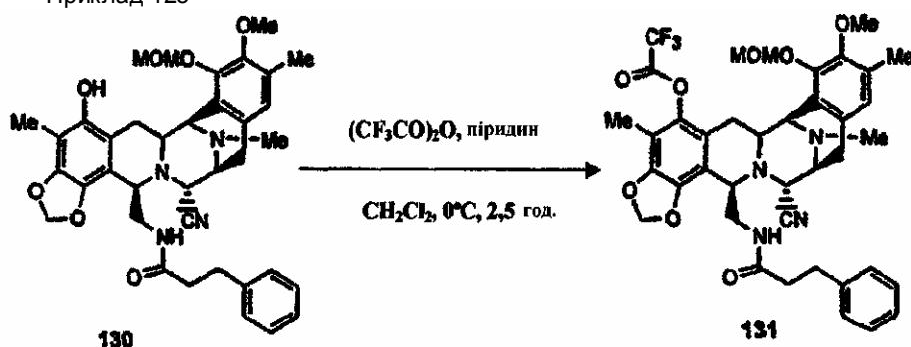
Rf: 0,22 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21–7,12 (м, 3H), 6,98–6,95 (м, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,79 (шир.с, 1H), 5,26 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=6$  Гц, 1H), 5,05 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,19 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,99 (шир.с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,53–3,42 (м, 2H), 3,34 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,27 (шир.д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,11 (д,  $J=15$  Гц, 1H), 2,95 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,64–2,52 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 1,71 (дд,  $J_1=12,9$  Гц,  $J_2=13,5$  Гц, 1H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,7, 149,0, 147,6, 140,6, 132,1, 131,9, 130,9, 130,5, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 126,0, 124,9, 124,6, 123,1, 117,6, 100,8, 99,6, 59,6, 58,9, 57,6, 56,6, 56,5, 55,6, 55,1, 41,5, 37,8, 31,5, 31,1, 25,9, 25,1, 22,6, 15,5, 8,8.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$ : 654,7. Знайдено ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 655,1.

Приклад 125



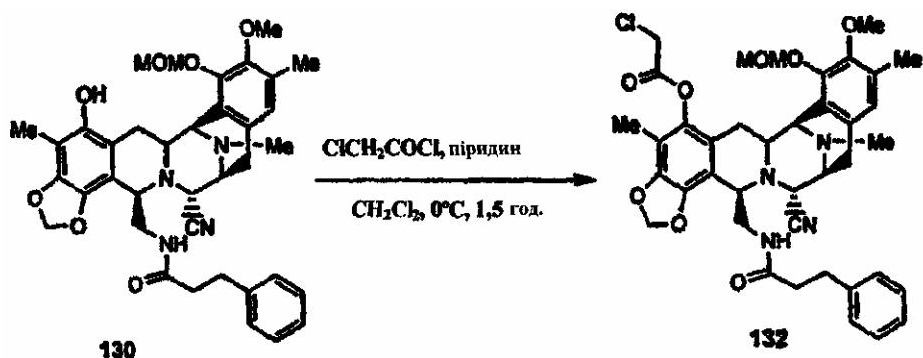
До розчину сполуки 130 (130мг, 0,198моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) додають трифторацетилангідрид (41,9мкл, 0,297моль) та піридин (24мкл, 0,297моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2,5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (7мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 4:1 гексан:EtOAc, 1:4) з одержанням сполуки 131 (93мг, 62%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,30 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25–7,16 (м, 3H), 7,04–7,02 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,02 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,95 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,98 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,95 (т,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,66–3,54 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,19 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,88 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 2,79 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 2,66–2,62 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,06 (с, 6H), 1,94–1,87 (м, 1H), 1,77–1,68 (м, 2H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8$ : 750,7. Знайдено ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ : 751,2.

Приклад 126



До розчину сполуки 130 (130мг, 0,198моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) додають хлорацетилхлорид (23,65мл, 0,297моль) та піридин (24мл, 0,297моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (7мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 2:1 гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 132 (130мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

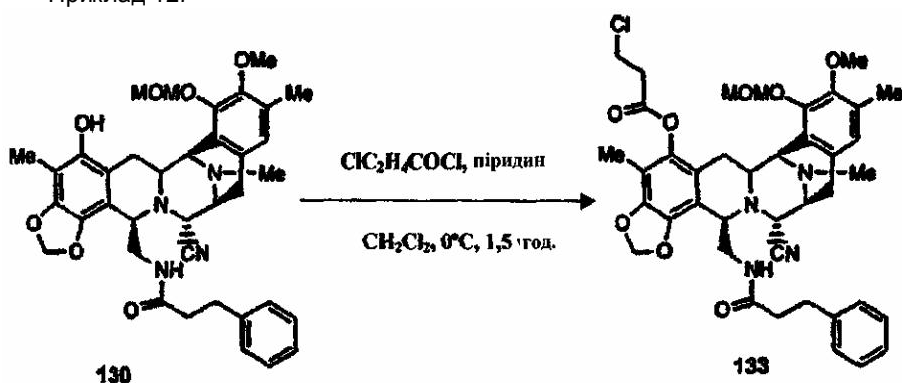
Rf: 0,30 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24–7,15 (м, 3H), 7,07–7,05 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,04 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,16 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,01 (м, 2H), 3,64 (дд,  $J_1=6,9$  Гц,  $J_2=12,3$  Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,38–3,35 (м, 2H), 2,29 (дт,  $J_1=3$  Гц,  $J_2=12$  Гц, 1H), 3,03 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,77 (дд,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 2,58–2,52 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,92–1,85 (м, 1H), 1,76–1,65 (м, 2H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,6, 164,9, 148,3, 144,6, 140,9, 140,8, 139,8, 132,1, 131,9, 131,1, 130,0, 128,2, 126,0, 125,0, 124,6, 123,5, 120,1, 117,5, 113,0, 111,5, 101,7, 99,1, 64,9, 59,7, 58,9, 57,7, 56,6, 56,4, 55,2, 55,1, 41,5, 40,2, 39,9, 37,7, 30,9, 26,3, 25,1, 15,4, 9,1.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_8$ : 730,2. Знайдено  $(M+1)^+$ : 731,1.

Приклад 127

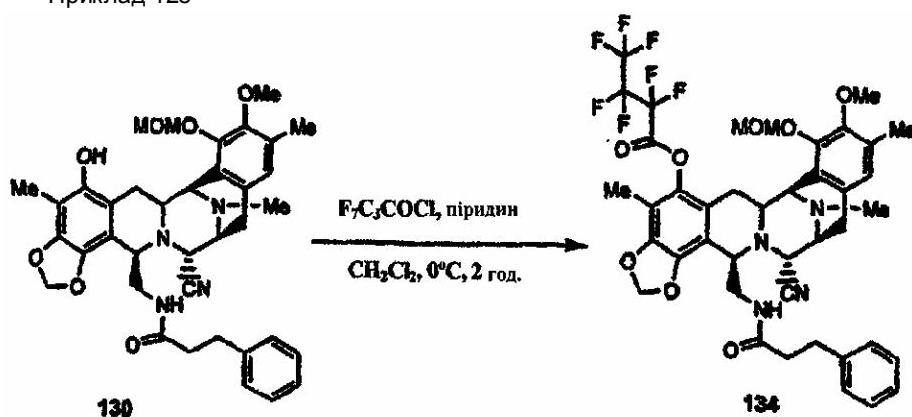


До розчину сполуки 130 (130мг, 0,198моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) додають хлорпропіонілхлорид (28,35мл, 0,297моль) та піридин (24мл, 0,297моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (7мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 133 (94мг, 64%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,30 (гексан:EtOAc, 1:2).



ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{40}H_{45}ClN_4O_8$ : 744,2. Знайдено  $(M+1)^+$ : 745,0.  
Приклад 128



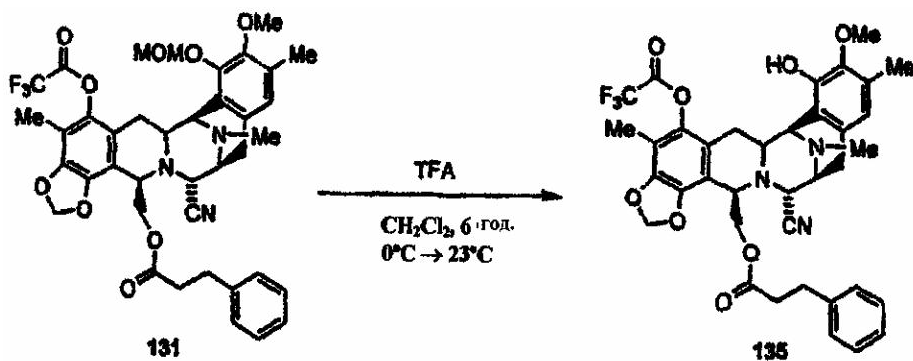
До розчину сполуки 130 (160мг, 0,244моль) в  $CH_2Cl_2$  (2мл) додають гептафторбутирилхлорид (54,5мл, 0,366моль) та піридин (40мл, 0,49моль) при  $0^\circ C$ . Реакційну суміш перемішують протягом 2год., а потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (15мл) і промивають 0,1н HCl (10мл). Органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 2:1 гексан:EtOAc, 1:4) з одержанням сполуки 134 (120мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,40 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,25–7,16 (м, 3H), 7,04–7,02 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,02 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,95 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,25 (шир.с, 1H), 4,06 (шир.с, 1H), 3,88 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,64 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=12,9$  Гц, 1H), 3,55–3,53 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,17 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,9$  Гц, 1H), 2,85 (д,  $J=18,3$  Гц, 1H), 2,77 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=16,2$  Гц, 1H), 2,60–2,57 (м, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,96–1,88 (м, 1H), 1,79–1,69 (м, 2H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{41}H_{41}F_7N_4O_8$ : 850,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 851,3.

Приклад 129



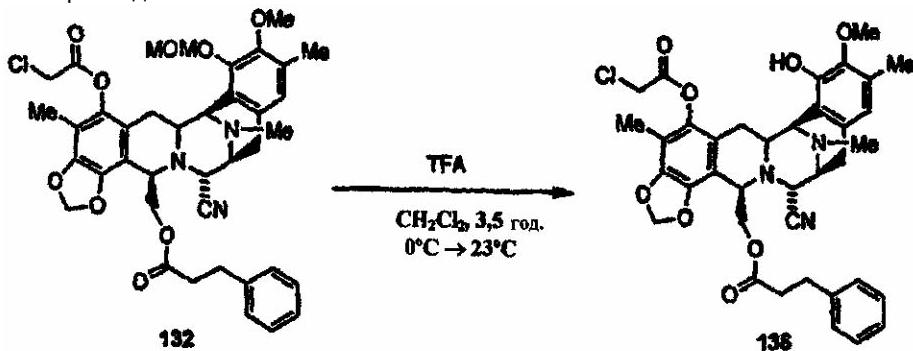
До розчину сполуки 131 (93мг, 0,123моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (381мкл, 4,95моль) і реакційну суміш перемішують протягом 6 год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) та екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10$ мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 135 (65мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

Rf: 0,26 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 – 7,15 (м, 3H), 7,04–7,01 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,03 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,03 (шир.с, 1H), 3,99 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,73 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=12$  Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,34–3,28 (м, 3H), 3,05 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,75 (дд,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=16,5$  Гц, 1H), 2,60–2,47 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,91–1,65 (м, 3H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ : 706,2. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 707,2.

Приклад 130



До розчину сполуки 132 (130мг, 0,177моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (545мкл, 7,08моль) і реакційну суміш перемішують протягом 3,5 год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) та екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10$ мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 136 (118мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

Rf: 0,27 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23–7,13 (м, 3H), 7,06–7,03 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,04 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,37 (шир.с, 2H), 4,13 (д,  $J=2,1$  Гц,

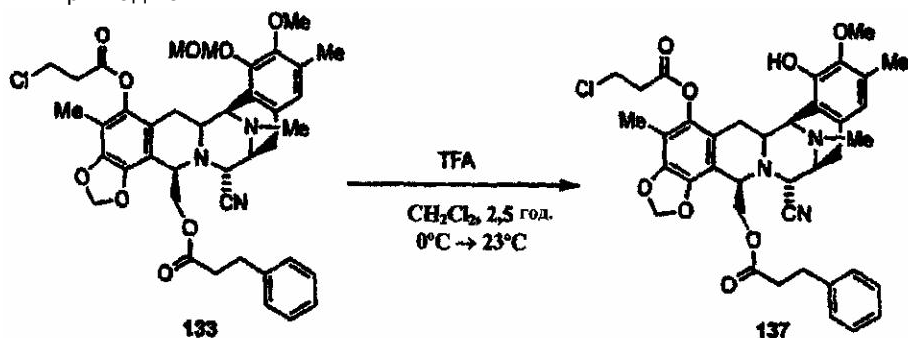


<sup>1</sup>H), 4,03 (шир.с, 2H), 3,68 - 3,61 (дд, J<sub>1</sub>=7,2 Гц, J<sub>2</sub>=12,3 Гц 1H), 3,40 (с 3H), 3,37 - 3,28 (м, 3H), 3,02 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=18,6 Гц 1H), 2,75 (дд, J<sub>1</sub>=2,7 Гц, J<sub>2</sub>=15,9 Гц 1H), 2,58-2,50 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,94 -1,67 (м, 3H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,8, 165,0, 146,8, 144,6, 142,9, 141,0, 140,9, 139,8, 132,0, 130,3, 129,4, 128,5, 128,3, 126,0, 120,8, 120,1, 117,4, 116,1, 113,0, 111,5, 101,7, 60,5, 58,7, 56,3, 56,2, 55,2, 55,0, 41,5, 40,4, 39,5, 37,7, 31,0, 29,6, 26,4, 25,3, 15,5, 9,2.

ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 686,2. Знайдено (M+1)<sup>+</sup>: 687,2.

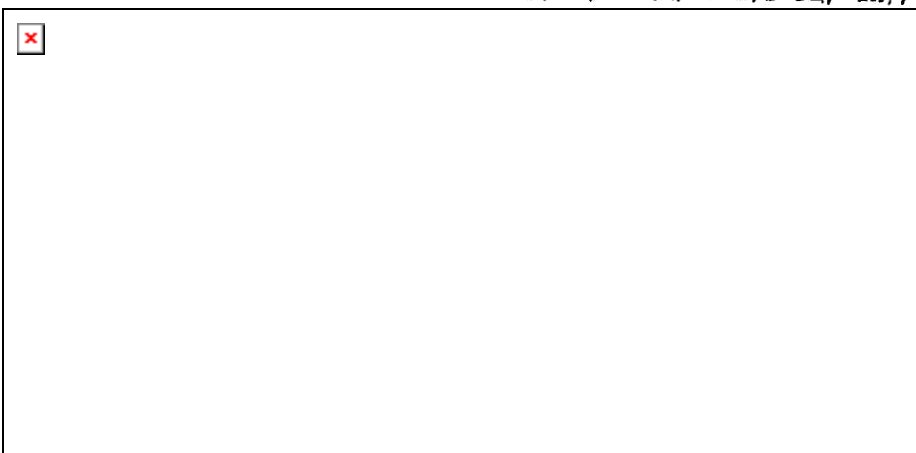
Приклад 131



До розчину сполуки 133 (94мг, 0,126моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1мл) додають при 0°C трифтороцтову кислоту (385мкл, 5,0моль) і реакційну суміш перемішують протягом 2,5год. при 23°C. Реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) та екстрагують етилацетатом (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 137 (118мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

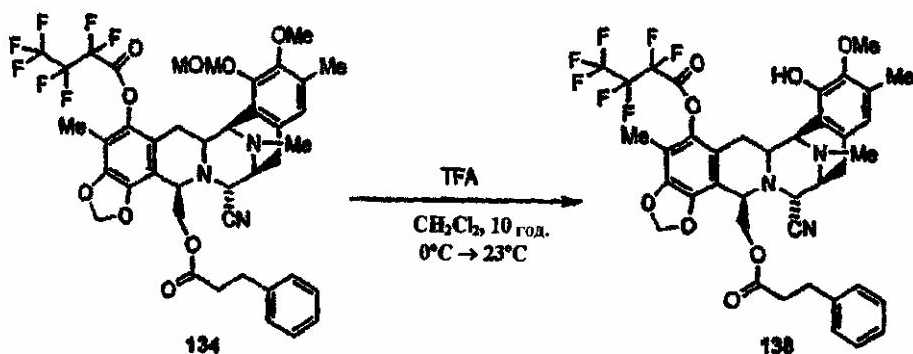
Rf: 0,24 (гексан:ЕтОАс, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25-7,14 (м, 3H), 7,05-7,03 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,20 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,07 (д, J=2,1 Гц, 1H),



ESI-МС m/z: Обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 700,2. Знайдено (M-23)<sup>+</sup>: 723,1.

Приклад 132



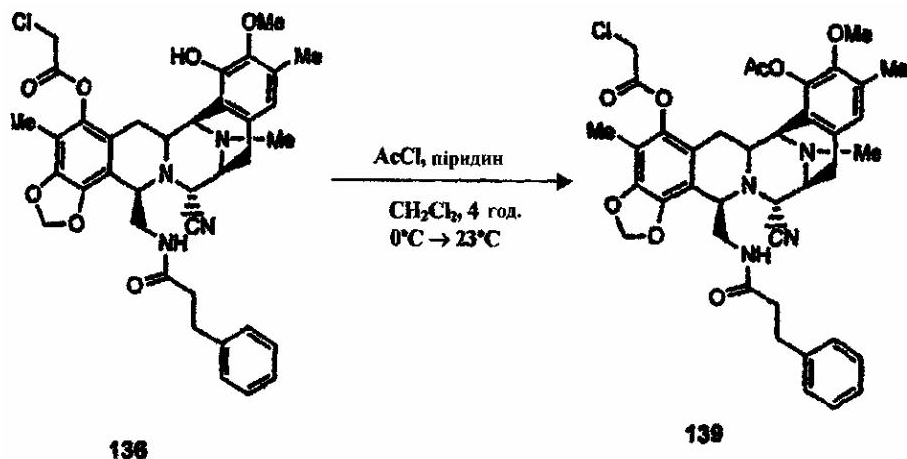
До розчину сполуки 134 (46мг, 0,054моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  трифтороцтову кислоту (166мкл, 2,16моль) і реакційну суміш перемішують протягом 10год. при  $23^\circ\text{C}$ . Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  насиченим водним бікарбонатом натрію (15мл) та екстрагують етилацетатом ( $2 \times 10$ мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку 138 (35мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують у наступних стадіях без додаткового очищення.

Rf: 0,26 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23–7,12 (м, 3H), 7,04–7,01 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,03 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,97 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,09 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,03 (шир.с, 1H), 3,98 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,75 (лд,  $J_1=9,6$  Гц,  $J_2=14,1$  Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,29 – 3,24 (м, 3H), 3,04 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,74 (дд,  $J_1=3,0$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 2,57–2,45 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,03 (с, 6H), 1,92–1,64 (м, 3H).

ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_7$ : 806,7. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 807,3.

Приклад 133



До розчину сполуки 136 (45мг, 0,065моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають ацетилхлорид (4,65мкл, 0,065моль) та піридин (5,2мкл, 0,065моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 4год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (7мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:EtOAc, 5:1 - EtOAc) з одержанням сполуки 139 (27мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини.

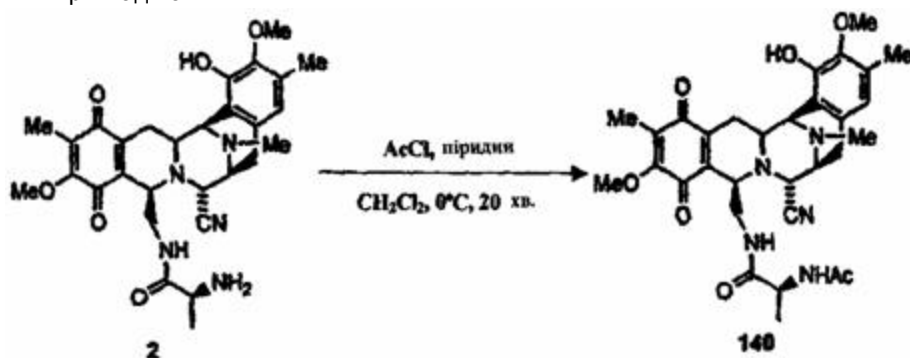
Rf: 0,36 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26–7,14 (м, 3H), 7,07–7,04 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H),

4,94 (т,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,39–4,38 (м, 2H), 4,02 (шир.с, 2H), 3,67 (д,  $J=3$  Гц, 1H), 3,60–3,54 (м, 1H), 3,47–3,35 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,26 (дт,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=8,7$  Гц 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,64–2,38 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,95–1,69 (м, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $C_{39}H_{41}ClN_4O_8$ : 729,2. Знайдено  $(M+23)^+$ : 752,3.

Приклад 134



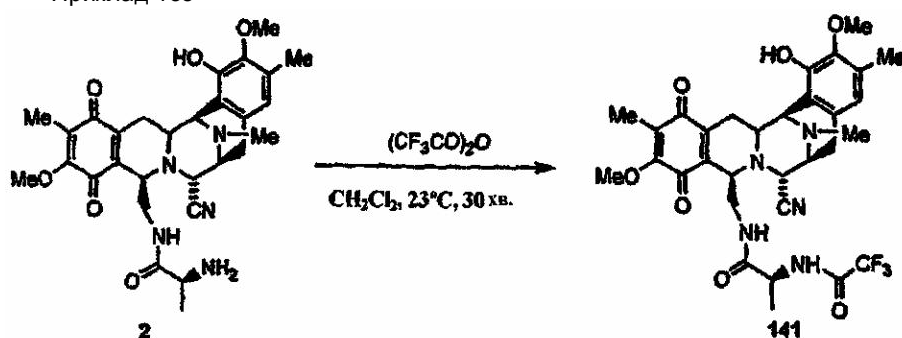
До розчину сполуки 2 (15мг, 0,0273моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,2мл) додають ацетилхлорид (1,94мл, 0,0273моль) та піридин (2,20мл, 0,0273моль) при  $0^\circ C$ . Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин, а потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (15мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 140 (9мг, 56%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Rf: 0,56 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,52 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,73 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,95 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,20 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,86 (д,  $J=4,5$  Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,78–3,77 (м, 1H), 3,40–3,35 (м, 2H), 3,24 (дт,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=11,4$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,11 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,04 (дд,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=18,6$  Гц, 1H), 2,92 (дт,  $J_1=3,3$  Гц,  $J_2=14,1$  Гц, 1H), 2,43 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,75 (дд,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=6,9$  Гц, 1H), 0,99 (д,  $J=7,5$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $C_{31}H_{37}N_5O_7$ : 591,6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 592,3.

Приклад 135



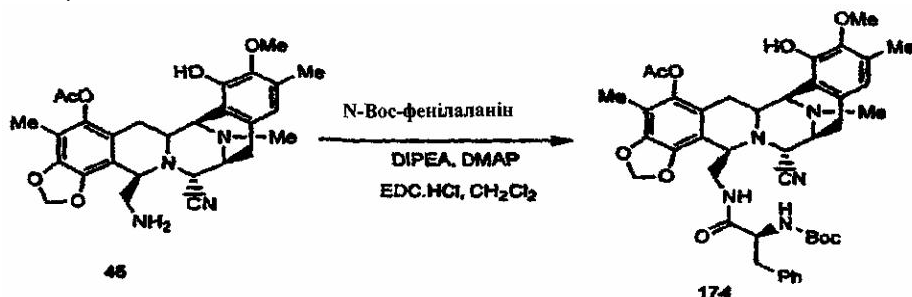
До розчину сполуки 2 (15мг, 0,0273моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,2мл) додають трифторацетилангідрид (3,85мл, 0,0273моль) при  $23^\circ C$ . Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин, а потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (15мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , градієнт EtOAc - EtOAc:MeOH, 4:1) з одержанням сполуки 141 (12,1мг, 69%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Rf: 0,73 (EtOAc:MeOH, 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,90 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,11 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,47 (шир.с, 1H), 4,23 (шир.с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (шир.с, 1H), 3,85–3,81 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,40–3,36 (м, 2H), 3,23 (дд,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=18,6$  Гц, 1H), 3,13–3,08 (м, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,74 (дд,  $J_1=10,8$  Гц,  $J_2=16,8$  Гц, 1H), 1,07 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 645,6. Знайдено  $(M+1)^+$ : 646,3.

Приклад 136



До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,87мл) додають при кімнатній температурі DIPEA (15,0мл, 0,086моль), EDC-HCl (27,6мг, 0,145моль), N-Вос-фенілаланін (22,9мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль), і реакційну суміш перемішують протягом 4год. Розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:ЕтОAc, 1:2) з одержанням сполуки 174 (17мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

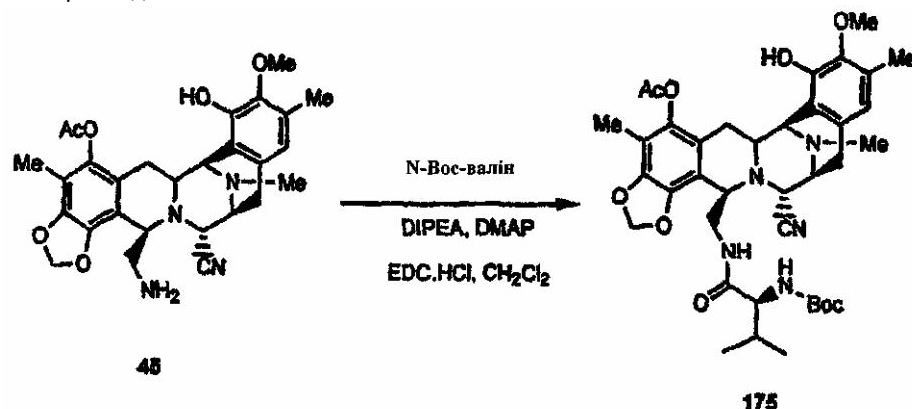
Rf: 0,35 (гексан:AcOEt, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,24–7,15 (м, 3H), 7,05–7,02 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 4,80 (шир.с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,85 (шир.с, 2H), 3,75 (шир.с, 1H), 3,58 (шир.с, 1H), 3,53 (шир.с, 3H), 3,38 (м, 1H), 3,17–3,10 (м, 3H), 2,90 (дд,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,73 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,43–2,37 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,76 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,19 (шир.с, 9H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 171,2, 168,8, 146,6, 144,6, 142,8, 140,6, 137,0, 130,7, 129,5, 129,0, 128,4, 126,8, 121,1, 121,0, 117,8, 116,7, 113,3, 111,8, 101,5, 60,5, 59,7, 57,0, 56,4, 55,3, 41,9, 41,6, 38,7, 31,6, 29,7, 28,2, 26,5, 25,2, 22,6, 20,3, 15,7, 14,1, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9$ : 767,87. Знайдено  $(M+1)^+$ : 768,3.

Приклад 137



До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,87мл) додають при кімнатній температурі DIPEA

(15,0мл, 0,086моль), EDC·HCl (27,6мг, 0,145моль), N-Вос-валін (18,8мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. Розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) та послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10% NaHCO<sub>3</sub> (5мл). Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:EtOAc, 1:2) з одержанням сполуки 175 (18мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини.

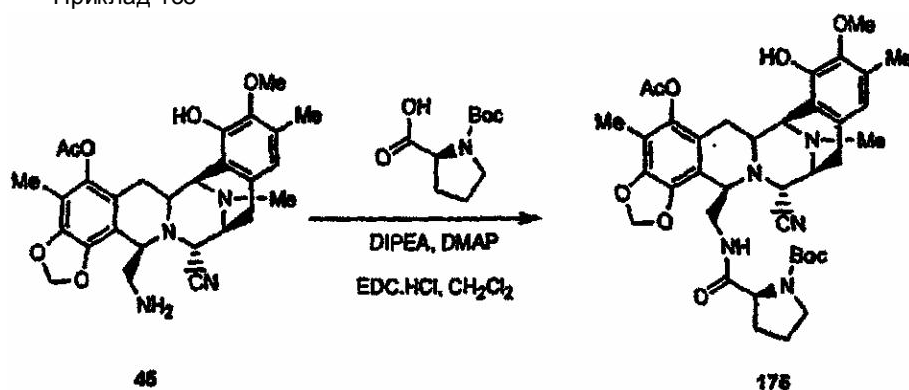
Rf: 0,25 (гексан:EtOAc, 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,42 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,50 (шир.с, 1H), 4,82 (шир.с, 1H), 4,15 (шир.с, 1H), 4,03 (шир.с, 1H), 3,96 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,61 (м, 1H), 3,41-3,15 (м, 3H), 2,96 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=18,3 Гц, 1H), 2,72 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,53 (д, J=18 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,81 (дд, J<sub>1</sub>=14,1 Гц, J<sub>2</sub>=14,7 Гц, 1H), 1,34 (с, 9H), 0,83-0,76 (м, 2H), 0,61 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,54 (д, J=6,3 Гц, 3H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,6, 168,7, 155,4, 146,8, 144,5, 142,9, 140,7, 130,7, 128,2, 121,0, 120,6, 117,7, 116,8, 113,3, 111,9, 101,4, 60,6, 60,0, 59,3, 57,2, 56,3, 55,2, 41,7, 29,7, 29,3, 28,2, 26,2, 25,2, 22,6, 20,3, 18,9, 17,7, 15,7, 14,1, 9,3.

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 719,82. Знайдено (M+1)<sup>+</sup>: 720,3.

Приклад 138



До розчину сполуки 45 (38мг, 0,073моль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,09мл) додають при 23°C DIPEA (19,0мл, 0,109моль), EDC·HCl (34,9мг, 0,182моль), N-Вос-пролін (23,5мг, 0,109моль) і DMAP (0,8мг, 0,007моль) і реакційну суміш перемішують протягом 4,5год. Розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10% NaHCO<sub>3</sub> (5мл). Органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:EtOAc, 1:1) з одержанням сполуки 176 (33мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,14 (гексан:EtOAc, 1:2).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,49 (с, 1H), 6,02 (шир.с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,19 (шир.с, 1H), 4,09 (шир.с, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,38 (д, J=6 Гц, 2H), 3,22 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,15-2,99 (м, 2H), 2,80 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 6H), 1,99 (с, 3H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,50-0,83 (м, 7H), 1,21 (с, 9H).

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 717,81. Знайдено (M+1)<sup>+</sup>: 718,3.

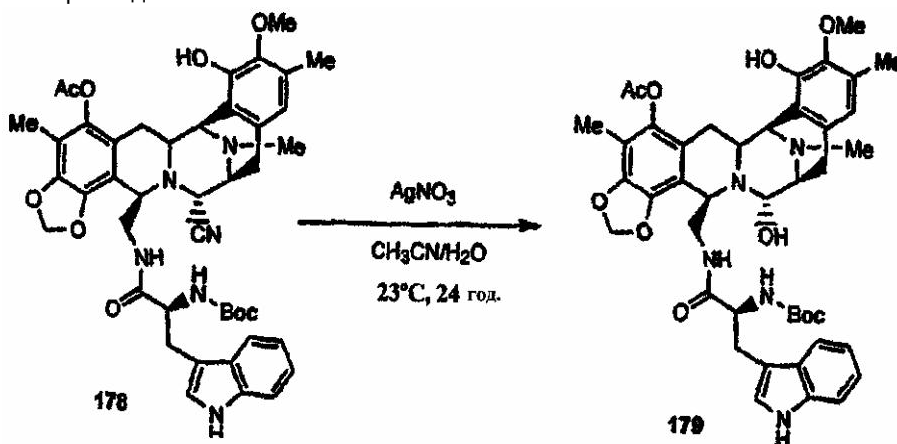
Приклад 139



$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (шир.с, 1H), 7,73–7,71 (м, 1H), 7,13–7,12 (м, 3H), 6,51 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,36 (шир.с, 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 4,95 (шир.с, 1H), 4,41 (шир.с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,50 (шир.с, 2H), 3,30–3,17 (м, 4H), 2,89–2,82 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,26–1,25 (м, 2H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_9$ : 806,90. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 807,3.

Приклад 141



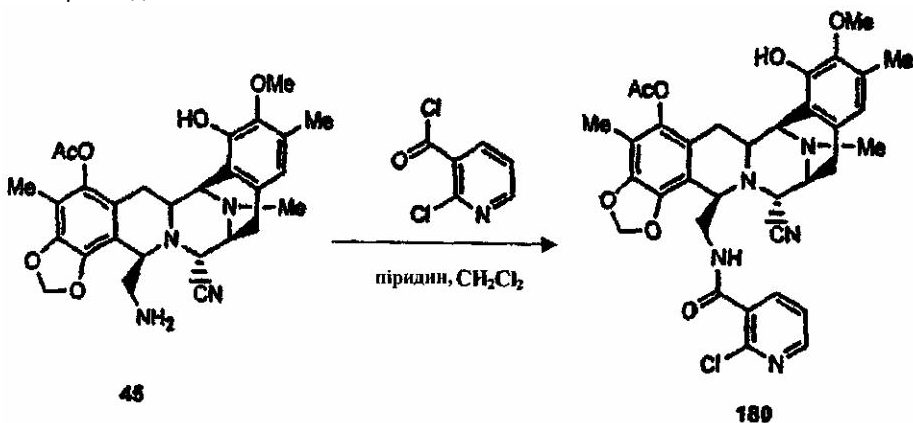
До розчину сполуки 178 (43мг, 0,053моль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (3мл/2мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (271мг, 1,60моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 17 год. Потім додають водний насичений розчин  $\text{NaCl}$  (10мл) та водний насичений  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1) з одержанням сполуки 179 (24мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,38 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,40 (с, 1H), 7,66 (шир.с, 1H), 7,25–7,21 (м, 1H), 7,16–7,09 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,45 (с, 1H), 5,25 (шир.с, 1H), 4,36 (шир.с, 1H), 4,16 (шир.с, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,35–3,02 (м, 6H), 2,83–2,73 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,77 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=15,3$  Гц 1H).

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{10}$ : 797,89. Знайдено  $(\text{M}-17)^+$ : 780.

Приклад 142



До розчину сполуки 45 (50мг, 0,0960моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7мл) додають 2-хлорнікотинілоїлхлорид (17,7мг, 0,101моль) та піридин (8,1мл, 0,101моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 год., а потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-

Rf: 0,18 (EtOAc:MeOH, 1:2).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8 168,6, 164,8, 150,3, 147,2, 146,5, 144,6, 142,5, 140,6, 139,0, 130,9, 130,5, 128,8, 122,3, 120,8, 120,3, 117,6, 116,3, 112,7, 112,1, 101,6, 60,6, 58,8, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 41,6, 39,8, 31,5, 26,2, 24,9, 20,3, 15,5, 9,3.

### Приклад 143

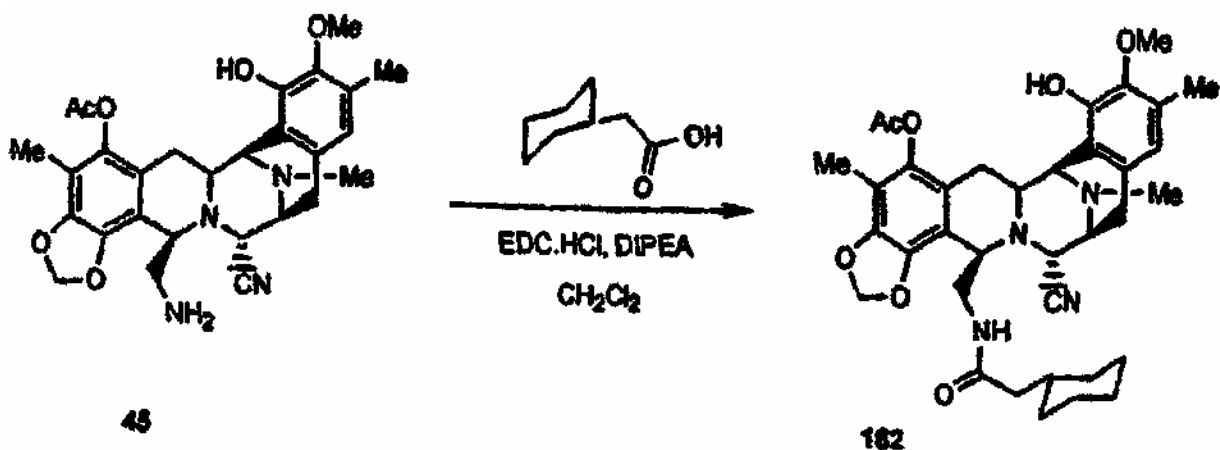


Rf: 0,24 (EtOAc:MeOH, 5:1).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,1, 165,0, 150,0, 147,2, 146,5, 144,4, 142,5, 140,9, 138,7, 131,5, 130,2, 128,9, 122,3, 121,1, 120,7, 116,1, 114,4, 111,4, 101,5, 82,6, 60,6, 57,8, 56,2, 52,1, 41,6, 31,5, 26,4, 24,5, 22,6, 20,3, 15,6, 14,1, 9,3.

### Приклад 144





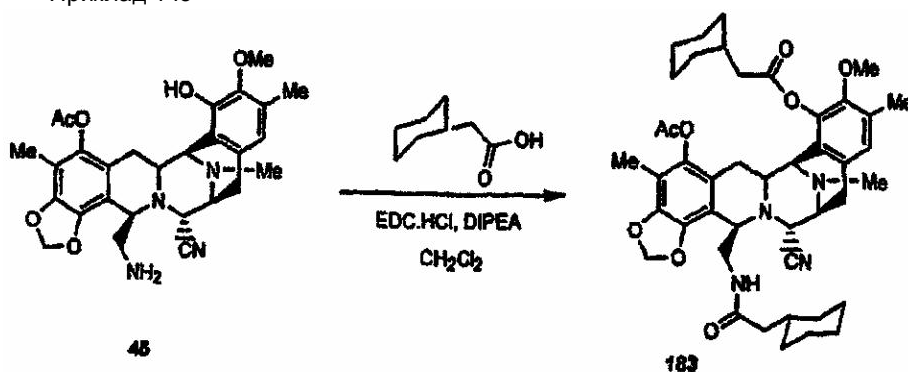
До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,87мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (15,0мл, 0,086моль), EDC·HCl (27,6мг, 0,145моль), циклогексаної кислоту (12,2мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль) і реакційну суміш перемішують протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 1:2) з одержанням сполуки 182 (10мг, 27%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,11 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,02–4,91 (м, 1H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,04 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,72–3,69 (м, 1H), 3,38–3,29 (м, 3H), 3,05 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18,0$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,54 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 1,59–0,61 (м, 13H).

ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$ : 644,76. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 645,3.

Приклад 145

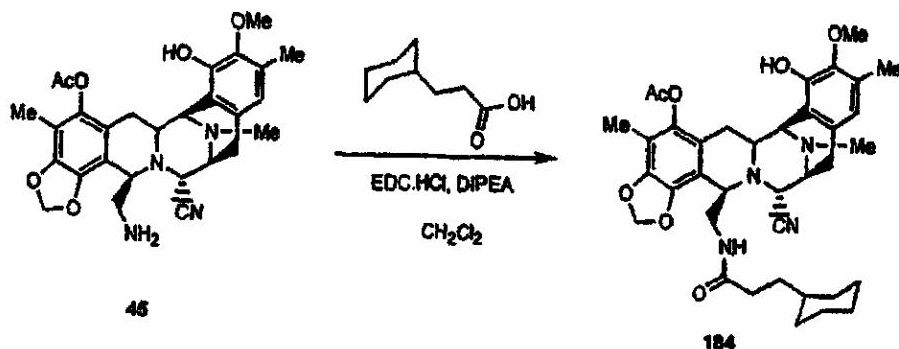


До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,87мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (15,0мл, 0,086моль), EDC·HCl (27,6мг, 0,145моль), циклогексаної кислоту (12,2мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль) і реакційну суміш перемішують протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 1:2) з одержанням сполуки 183 (17мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,13 (гексан:EtOAc, 1:1).



ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{44}H_{56}N_4O_8$ : 768,94. Знайдено  $(M+1)^+$ : 769,3.  
Приклад 146

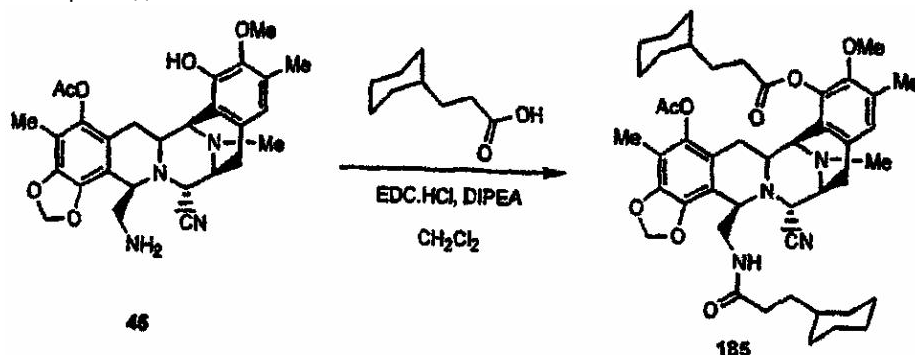


До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,87мл) додають при  $0^\circ C$  DIPEA (15,0мл, 0,086моль), EDC.HCl (27,6мг, 0,145моль), циклогексилпропіонову кислоту (13,5мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль) і реакційну суміш перемішують протягом 6год. при  $23^\circ C$ . Потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $NaHCO_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:EtOAc, 1:2) з одержанням сполуки 184 (15мг, 39%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,15 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,01 (т,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,09 (шир.с, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,02 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,42-3,41 (м, 1H), 3,36 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,28 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,05 (дд,  $J_1=8,6$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,77 (дд,  $J_1=12,0$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H), 1,62-0,71 (м, 15H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{37}H_{46}N_4O_7$ : 658,78. Знайдено  $(M+1)^+$ : 659,3.  
Приклад 147



До розчину сполуки 45 (30мг, 0,058моль) в  $CH_2Cl_2$  (0,87мл) додають при  $0^\circ C$  DIPEA (15,0мл, 0,086моль), EDC.HCl (27,6мг, 0,145моль), циклогексилпропіонову кислоту (13,5мг, 0,086моль) і DMAP (0,7мг, 0,006моль) і реакційну суміш перемішують протягом 6год. Потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $NaHCO_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:EtOAc, 1:2) з одержанням сполуки 185 (21мг, 46%) у вигляді білої твердої речовини.

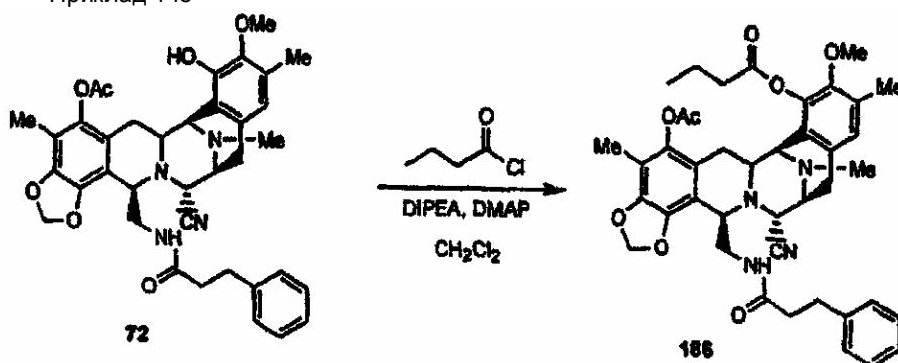
Rf: 0,17 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,86 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,97 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,10 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,64 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,51 (шир.с, 1H), 3,37 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,23 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,69–2,59 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,26 (с, 6H), 2,00 (с, 3H), 1,76–0,72 (м, 30H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,1, 171,5, 168,2, 147,9, 144,7, 142,5, 140,7, 140,3, 130,9, 130,6, 127,7, 123,3, 120,0, 117,5, 113,1, 111,9, 101,6, 60,5, 59,0, 57,3, 56,7, 55,2, 55,0, 41,6, 39,9, 37,2, 33,5, 33,0, 32,9, 32,9, 32,8, 32,5, 32,4, 31,9, 31,7, 29,7, 29,3, 26,6, 26,5, 26,2, 24,9, 20,3, 15,8, 14,1, 9,4.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$ : 796,4. Знайдено  $(M+1)^+$ : 797,5.

Приклад 148



До розчину сполуки 72 (111мг, 0,162моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,81мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (56,3мл, 0,324моль), бутирилхлорид (33,6мл, 0,324моль) і DMAP (1,96мг, 0,016моль) і реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 186 (65,4мг, 54%) у вигляді білої твердої речовини.

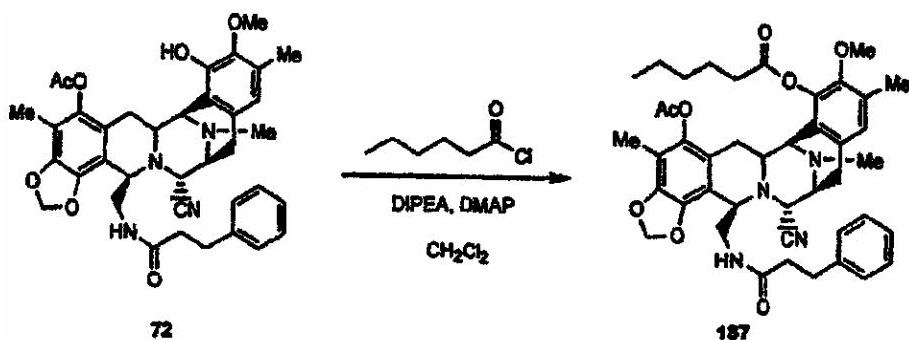
Rf: 0,21 (гексан:EtOAc, 1:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24–7,15 (м, 3H), 7,12–7,04 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 4,97 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,03 (м, 3H), 3,63 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,24 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=11,7$  Гц, 1H), 3,02 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,65–2,54 (м, 7H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,87–1,75 (м, 3H), 1,08 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,7, 170,8, 168,2, 147,8, 144,7, 142,5, 140,8, 140,6, 140,3, 131,1, 130,5, 128,3, 128,2, 127,6, 126,0, 123,2, 117,5, 112,9, 111,8, 101,6, 60,2, 59,0, 57,3, 56,6, 55,1, 54,9, 41,5, 39,9, 37,8, 36,0, 31,0, 26,5, 24,8, 22,6, 20,2, 18,5, 15,6, 13,7, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$ : 722,83. Знайдено  $(M+1)^+$ : 723,2.

Приклад 149



До розчину сполуки 72 (80мг, 0,122моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,61мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (64,0мл, 0,367моль), гексанойлхлорид (49,5мл, 0,367моль) і DMAP (1,50мг, 0,012моль) і реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 6:4) з одержанням сполуки 187 (86,1мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,25 (гексан:EtOAc, 1:2).

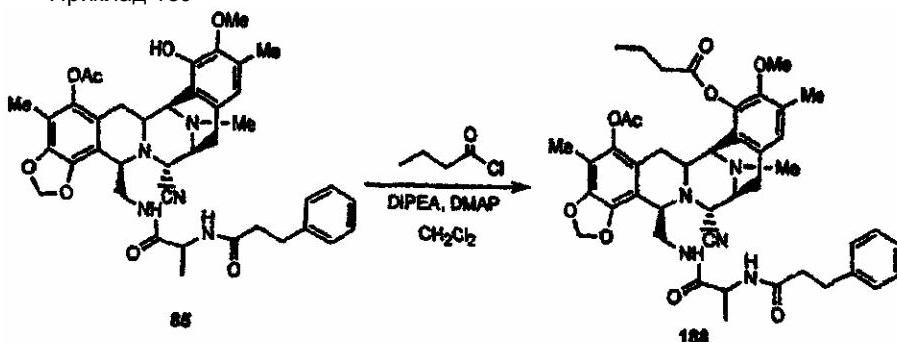
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20–7,06 (м, 3H), 6,99–6,97 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,90 (м, 1H), 3,96 (д,  $J=3$  Гц, 2H), 3,57–3,55 (м, 1H), 3,43 (шир.с, 2H), 3,36 (шир.с, 3H), 3,29 (шир.д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,18 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=12$  Гц, 1H), 2,58–2,46 (м, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,86–1,66 (м, 7H), 1,41–1,38 (м, 2H), 0,86–0,81 (м, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,7, 171,0, 168,2, 147,8, 144,7, 142,5, 140,8, 140,6, 140,3, 131,1, 130,5, 128,3, 128,2, 127,6, 126,0, 117,5, 112,9, 111,8, 101,6, 60,2, 59,0, 57,3, 56,6, 55,1, 55,0, 41,5, 39,9, 37,8, 34,1, 31,3, 31,1, 29,6, 24,8,

24,7, 22,3, 20,2, 15,6, 13,8.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8$ : 750,88. Знайдено  $(M+1)^+$ : 751,3.

Приклад 150



До розчину сполуки 85 (80мг, 0,110моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,55мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (57,7мл, 0,331моль), бутирилхлорид (34,4мл, 0,331моль) і DMAP (1,30мг, 0,011моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 188 (70,1мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

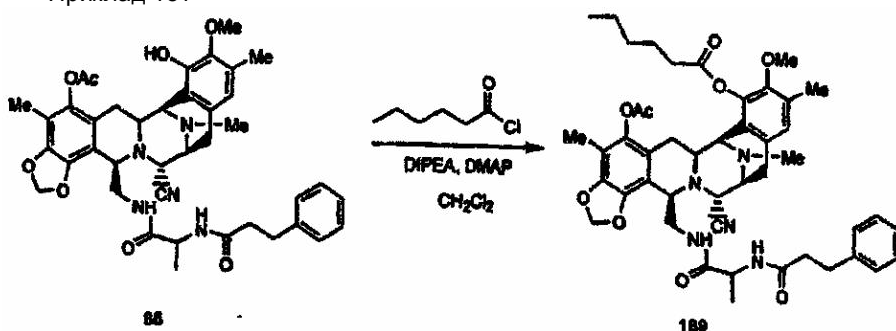
Rf: 0,54 (гексан:EtOAc, 1:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28–7,14 (м, 5H), 6,80 (с, 1H), 6,07 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,35 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,12 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 3,89 (шир.т,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,64–3,63 (м, 1H), 3,59–3,45 (м, 2H), 3,40 (шир.д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,20 (дт,  $J_1=2,7$  Гц,  $J_2=12$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,87 (т,  $J=8,1$  Гц, 2H), 2,71 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,66–2,61 (м, 1H), 2,58 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,41–2,35 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,90–1,77 (м, 3H), 1,08 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,69 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,0, 171,3, 170,8, 168,5, 147,7, 144,7, 142,5, 140,6, 140,5, 140,3, 131,0, 130,7, 128,4, 128,2, 127,7, 126,1, 123,1, 120,3, 117,5, 112,7, 111,8, 101,6, 60,3, 59,1, 57,3, 57,2, 55,4, 54,9, 48,2, 41,5, 39,5, 38,0, 36,0, 31,4, 26,8, 26,6, 24,6, 20,1, 18,5, 18,1, 15,7, 13,7, 9,2.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$ : 793,9. Знайдено  $(M+1)^+$ : 794,3.

Приклад 151



До розчину сполуки 85 (80мг, 0,110моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,55мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (57,7мл, 0,331моль), гексанойлхлорид (46,3мл, 0,331моль) і DMAP (1,30мг, 0,011моль), і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 189 (80мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,23 (гексан:EtOAc, 1:3).

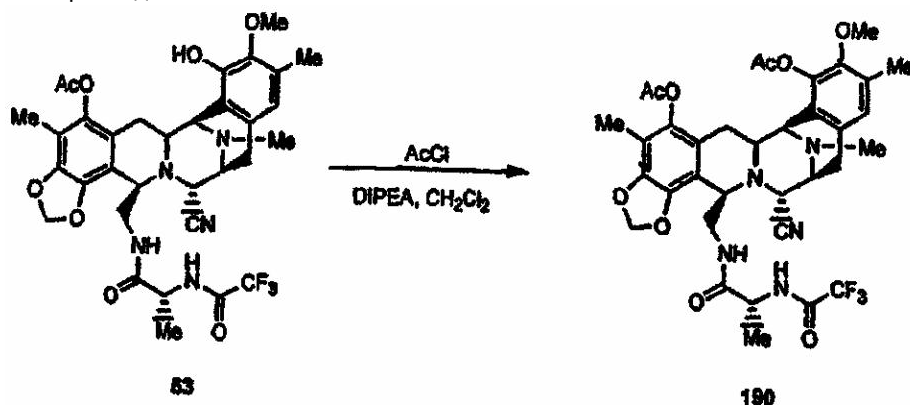
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21–7,08 (м, 5H), 6,74 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,94 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,24 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,06 (шир.с, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,83 (т,  $J=6$  Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,57 (м, 1H), 3,53–3,40 (м, 2H), 3,33 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,14 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,81 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H),

2,65 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,52 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,76-1,60 (м, 3H), 1,35-1,29 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 0,85-0,78 (м, 3H), 0,62 (т,  $J=6,6$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,0, 171,3, 171,1, 168,4, 147,8, 144,8, 142,6, 140,7, 140,5, 131,2, 130,6, 128,4, 128,3, 127,7, 126,2, 123,1, 120,3, 117,5, 112,6, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 57,4, 57,2, 55,4, 54,9, 48,3, 41,5, 39,6, 38,1, 34,1, 33,6, 31,5, 31,3, 26,7, 24,7, 22,3, 20,2, 18,2, 15,7, 13,9, 9,3.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_9$ : 821,96. Знайдено  $(M+1)^+$ : 822,3.

Приклад 152



До розчину сполуки 53 (100мг, 0,145моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,72мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (50,6мл, 0,291моль) та ацетилхлорид (20,7мл, 0,291моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:ЕтОАс, 1:2) з одержанням сполуки 190 (27мг, 25%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,24 (гексан:ЕтОАс, 1:1).

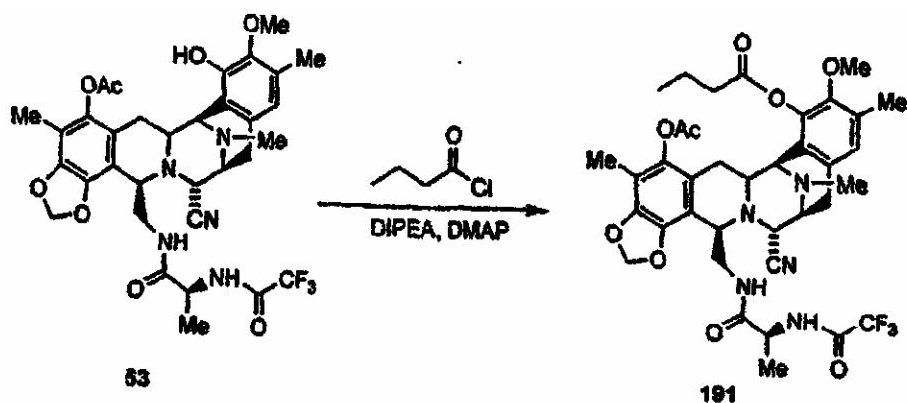
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,82 (с, 1H), 6,02 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H),

5,92 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,14 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,90-3,73 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,67 (шир.с, 1H), 3,49 (шир.с, 1H), 3,42 (шир.д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,01 (дд,  $J_1=8,4$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,64 (шир.д,  $J=15,6$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,77 (дд,  $J_1=11,7$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H), 0,65 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,2, 168,6, 168,1, 167,6, 147,9, 144,9, 142,8, 140,5, 131,5, 131,0, 127,7, 123,2, 120,3, 117,5, 112,3, 112,2, 101,7, 60,4, 59,0, 57,4, 57,2, 55,2, 54,9, 46,6, 41,5, 39,1, 36,6, 29,7, 26,7, 24,6, 20,1, 20,2, 17,6, 15,5, 9,2.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{55}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9$ : 729,70. Знайдено  $(M+1)^+$ : 730,3.

Приклад 153

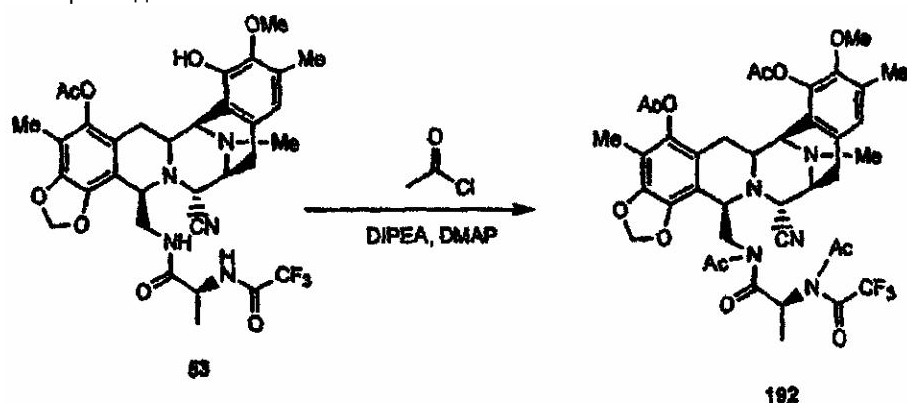


До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (151,9мл, 0,87моль), бутирилхлорид (90,6мл, 0,87моль) і DMAP (2,70мг, 0,02моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 4:1) з одержанням сполуки 191 (20,2мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (гексан: EtOAc, 1:1).



ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_9$ : 757,75. Знайдено: 758,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, 780,5 ( $\text{M}+23$ )<sup>+</sup>.  
Приклад 154



До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (151,9мл, 0,87моль), ацетилхлорид (62,0мл, 0,87моль) і DMAP (2,70мг, 0,02моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 5год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) та послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 192 (111мг, 62%) у вигляді білої твердої речовини.

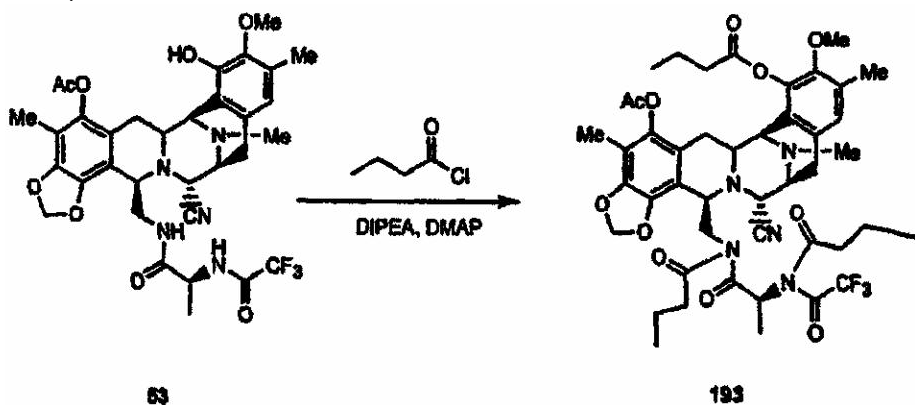
Rf: 0,25 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,80 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,70 (дл,  $J_1=2,4$  Гц,  $J_2=9,9$  Гц, 1H), 4,20 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,28 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,07 (дл,  $J_1=7,2$  Гц,  $J_2=18,3$  Гц, 1H), 2,93 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 2,66 (д,  $J=15,3$  Гц, 1H), 2,53 (д,  $J=17,7$  Гц, 1H), 2,47-2,20 (м, 1H), 2,37 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,72 (т,  $J=14,4$  Гц, 1H), 1,53 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174,1, 168,6, 168,4, 167,5, 147,7, 144,8, 142,2, 140,4, 131,1, 130,5, 126,9, 123,3, 120,4, 117,5, 112,4, 111,8, 101,1, 60,7, 60,6, 57,6, 57,2, 56,6, 55,3, 52,7, 48,3, 41,5, 31,6, 29,7, 26,4, 25,5, 23,0, 22,6, 20,7, 20,5, 20,2, 17,8, 15,9, 14,1, 9,5.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{11}$ : 813,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 814,3.

Приклад 155



До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (151,9мл, 0,87моль), бутирилхлорид (90,6мл, 0,87моль) і DMAP (2,70мг, 0,02моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 4:1) з одержанням сполуки 193 (58мг, 30%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,38 (гексан:EtOAc, 1:1).

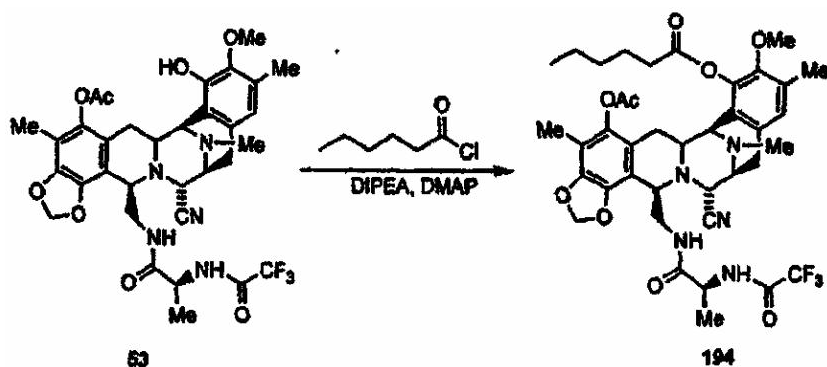
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (с, 1H), 5,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,47-5,42 (м, 2H), 4,09-4,08 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,66 (м, 1H), 3,41 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 2H), 3,07 (дл,  $J_1=8,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,66 (д,  $J=18,6$  Гц, 1H), 2,61-2,39 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,95-1,79 (м, 6H), 1,72-1,59 (м, 6H), 1,09 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H), 0,99-0,94 (м, 6H), 0,85 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,2, 170,7, 169,1, 168,4, 148,1, 145,0, 142,7, 140,9, 140,6, 131,2, 130,5, 128,4, 123,4, 119,9, 117,6, 113,0, 112,1, 101,9, 60,7, 59,5, 57,6, 56,5, 55,7, 55,2, 41,8, 41,4, 36,3, 35,8, 29,9, 27,0, 25,3, 20,5, 20,0, 18,8, 18,3, 15,8, 14,0, 13,8, 13,4, 12,7, 9,6.

ESI-МС  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{11}$ : 897,93. Знайдено  $(M+1)^+$ : 898,3.

Приклад 156





До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (151,9мл, 0,87моль), гексанойлхлорид (121,9мл, 0,87моль) і DMAP (2,70мг, 0,02моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 4:1) з одержанням сполуки 194 (37,5мг, 22%) у вигляді білої твердої речовини.

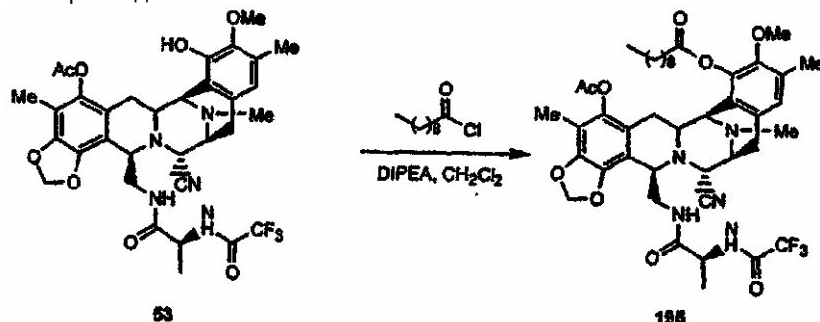
Rf: 0,32 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,80 (с, 1H), 6,02 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,92 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 5,22 (т,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,13 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,88–3,81 (м, 1H), 3,80–3,71 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (д,  $J=3$  Гц, 1H), 3,52–3,43 (м, 1H), 3,41 (шир.д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,23–3,19 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=18,6$  Гц, 1H), 2,77 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,67–2,56 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,82–1,74 (м, 4H), 1,43–1,38 (м, 3H), 0,97–0,88 (м, 3H), 0,67 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,2, 170,3, 168,6, 148,2, 145,1, 143,0, 140,8, 140,7, 131,7, 131,1, 127,8, 123,5, 120,6, 117,7, 112,5, 102,0, 60,7, 59,2, 57,6, 57,4, 55,4, 55,2, 48,9, 41,6, 34,4, 31,8, 31,6, 29,9, 26,9, 25,0, 24,8, 22,9, 22,5, 20,4, 17,9, 15,8, 14,3, 14,1, 9,5.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9$ : 785,81. Знайдено: 786 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , 805,5 ( $\text{M}+23$ ) $^+$ .

Приклад 157

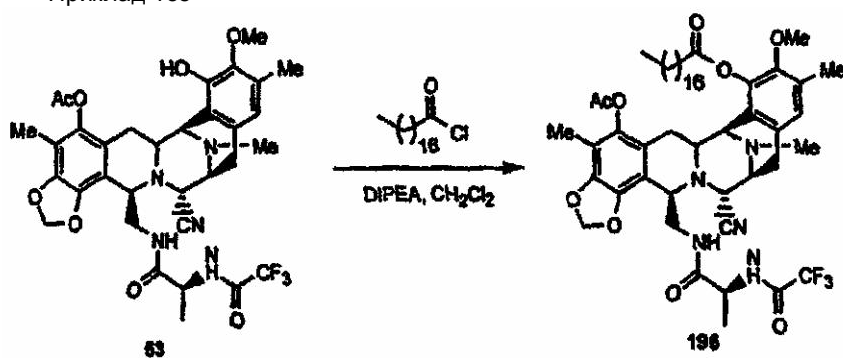


До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  DIPEA (75,9мл, 0,436моль) і деканойлхлорид (92,7мл, 0,436моль), і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) та розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 1:1) з одержанням сполуки 195 (75мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,32 (гексан:EtOAc, 1:1).



ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{43}H_{54}F_3N_5O_9$ : 841,91. Знайдено  $(M+1)^+$ : 842,3.  
Приклад 158



До розчину сполуки 53 (150мг, 0,218моль) в  $CH_2Cl_2$  (1,09мл) додають при  $0^\circ C$  DIPEA (75,9мл, 0,436моль) та стеаройлхлорид (147,3мл, 0,436моль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ C$  протягом 4год. Потім розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) та послідовно промивають 0,1н HCl (5мл) і розчином 10%  $NaHCO_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $Na_2SO_4$  фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $CH_3CN:H_2O$ , 1:1) з одержанням сполуки 196 (86мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,42 (гексан:EtOAc, 1:1).

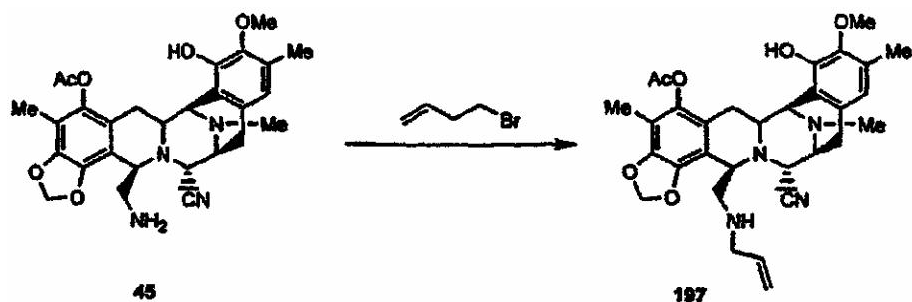
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,81 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,14 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,88–3,74 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (д,  $J=3$  Гц, 1H), 3,49 (шир.д,  $J=14,7$  Гц, 1H), 3,42 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,22 (шир.д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,02 (дц,  $J_1=8,7$  Гц,  $J_2=18,6$  Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,68–2,56 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,82–1,73 (м, 3H), 1,42–1,19 (м, 28H), 0,87 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 0,67 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H);

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171,0, 170,2, 168,5, 147,9, 144,8, 142,8, 140,4, 131,4, 130,9, 127,5, 123,3, 120,4, 117,5, 112,4,

112,1, 101,7, 60,4, 58,9, 57,4, 57,2, 55,2, 55,0, 48,6, 41,5, 39,0, 34,2, 31,9, 29,7, 29,6, 29,4, 29,3, 29,2, 26,7, 25,1, 24,6, 22,7, 20,2, 17,6, 15,5, 14,1, 9,2.

ESI-МС m/z: Обчислено для  $C_{51}H_{70}F_3N_5O_9$ : 953,5. Знайдено  $(M+1)^+$ : 954,4.

Приклад 159



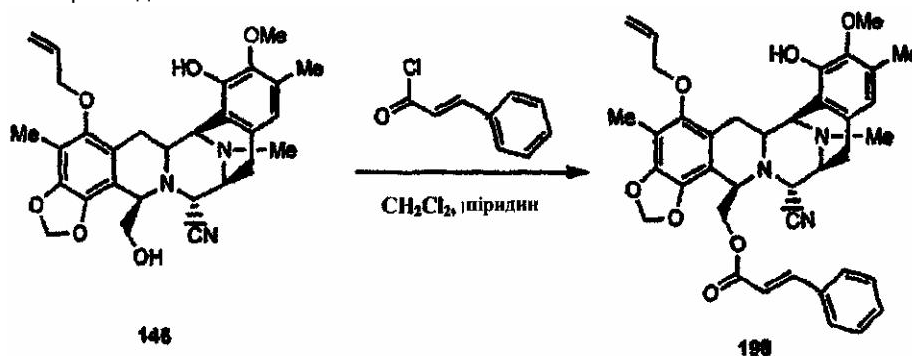
До розчину сполуки 45 (10мг, 0,019моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,095мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  триетиламін (2,94мл, 0,021моль) і алілбромід (2,0мл, 0,023моль). Потім реакційну суміш перемішують протягом 6год., після чого розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ , 1:5) з одержанням сполуки 197 (3,8мг, 35%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,19 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,43 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,62–5,59 (м, 1H), 4,94–4,84 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,98 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,32–3,26 (м, 2H), 3,07 (дд,  $J_1=7,5$  Гц,  $J_2=17,4$  Гц, 1H), 2,89 (д,  $J=6$  Гц, 2H), 2,80 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 2,76 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 2,57–2,52 (м, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,88–1,79 (дд,  $J_1=12,9$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H).

ESI-МС m/z: Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ : 560,64. Знайдено  $(\text{M}+1)^+$ : 561,3.

Приклад 160



До розчину сполуки 146 (50мг, 0,096моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,96мл) додають піридин (11,7мл, 0,144моль) та цинамоїлхлорид (24,0мг, 0,144моль) при  $23^\circ\text{C}$  і реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 18год. Потім розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і послідовно промивають 0,1н  $\text{HCl}$  (5мл) і розчином 10%  $\text{NaHCO}_3$  (5мл). Органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан: $\text{EtOAc}$ , 1:2) з одержанням сполуки 198 (54мг, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

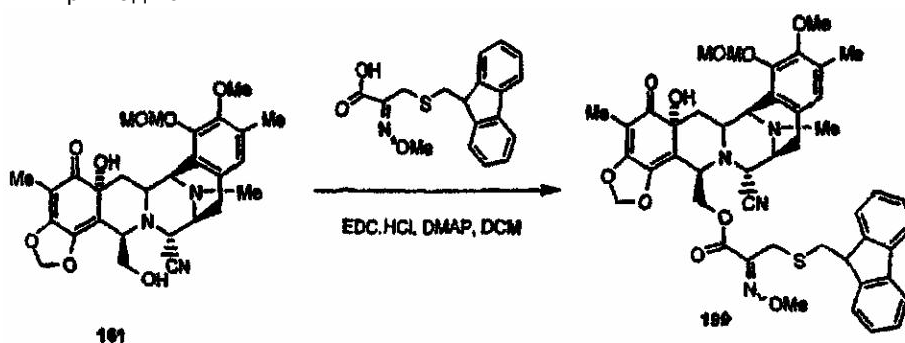
Rf: 0,45 (гексан: $\text{EtOAc}$ , 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,41–7,37 (м, 6H), 6,38 (с, 1H), 6,19–6,03 (м, 1H), 6,08 (д,  $J=15,9$  Гц, 1H), 5,93 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,38 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,26 (дд,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,5$  Гц, 1H), 4,47 (дд,  $J_1=3,6$  Гц,  $J_2=10,8$  Гц, 1H), 4,23–4,11 (м, 5H), 3,89 (дд,  $J_1=4,8$  Гц,  $J_2=11,1$  Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,34 (шир.д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,27–3,21 (м, 2H), 2,97 (дд,  $J_1=7,8$  Гц,  $J_2=17,7$  Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,91 (дд,  $J_1=12$  Гц,  $J_2=15,6$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,5, 148,8, 146,7, 144,7, 144,5, 142,7, 139,5, 134,4, 134,1, 131,1, 130,6, 129,1, 128,7, 128,2, 121,9, 121,2, 118,5, 117,8, 116,8, 112,9, 112,7, 101,5, 74,7, 65,2, 60,7, 60,6, 57,4, 56,8, 56,6, 55,7, 41,9, 31,8, 26,7, 25,5, 22,9, 15,9, 14,4, 9,7.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7$ : 649,7. Знайдено  $(M+1)^+$ : 650,3.

Приклад 161



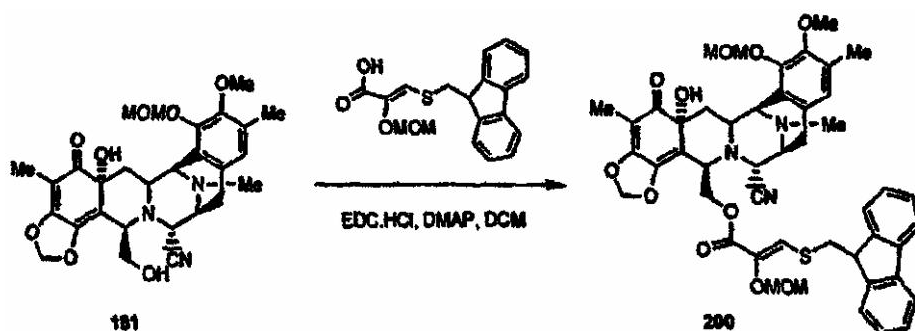
До розчину сполуки 161 (78,5мг, 0,146моль) і цистеїнового похідного (81,1мг, 0,247моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,3мл), додають при 23°C DMAP (50мг, 0,41моль) і EDC $\cdot$ HCl (78,1мг, 0,41моль). Реакційну суміш перемішують при 23°C в атмосфері аргону протягом 1,5год. Суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і екстрагують водним насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл). Водну фазу екстрагують додатковою кількістю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і об'єднані органічні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт реакційної суміші очищають колонковою флеш-хроматографією (внутрішній діаметр колонки 2см, висота двоокису кремнію 10см) з використанням як елюенту сумішей етилацету/гексану у градієнті 1:4 - 3:1. Таким чином, одержують сполуку 199 (113мг, 88%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Rf: 0,36 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,63 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,40 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,10 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,08 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,50 (дд,  $J=4,9$  Гц,  $J=11,8$  Гц, 1H), 4,20–4,05 (м, 4H), 4,02 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,55 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,21 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,00 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,90 (дд,  $J=8,9$  Гц,  $J=17,4$  Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,50 (дд,  $J=4,8$  Гц,  $J=14,9$  Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,75 (м, 2H).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 848,3. Знайдено: 849,3  $(M+1)^+$ , 871,3  $(M+23)^+$ . ВЕРХ: Умови: Колонка: симетрична, C18, рухома фаза:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  у градієнті 50-100%, 25 хвилин, 0=1мл/хв.,  $t=40^\circ\text{C}$ . Час утримання: 16,04хв. ВЕРХ-чистота по площі: 89,29%.

Приклад 162



До розчину сполуки 161 (80мг, 0,148моль) та цистеїнового похідного (76мг, 0,223моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,8мл), додають при 23°C DMAP (45мг, 0,37моль) і EDC-HCl (71мг, 0,37моль). Реакційну суміш перемішують при 23°C в атмосфері аргону протягом 2,5год. Потім, суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і екстрагують водним насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл). Водну фазу екстрагують додатково кількістю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і об'єднані органічні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт реакційної суміші очищають колонковою флеш-хроматографією (внутрішній діаметр колонки 2см, висота двоокису кремнію 10см) з використанням як елюенте сумішей етилацетату/гексану у градієнті 1:4 - 3:1. Таким чином, одержують сполуку 200 (83мг, 65%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

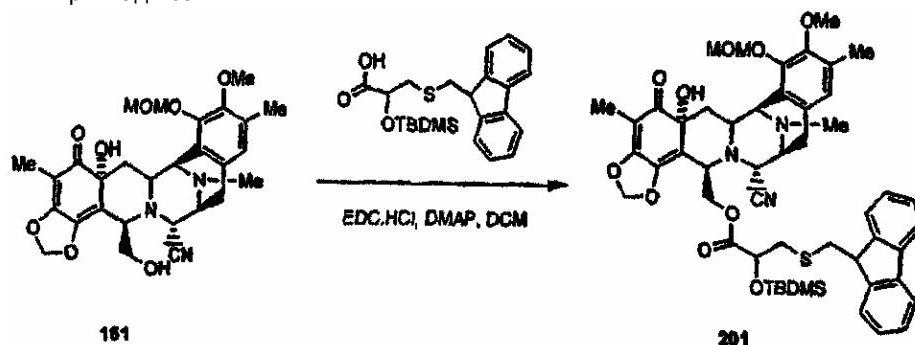
Rf: 0,5 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (м, 3H), 7,49 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,36 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,13 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,05 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 5,01 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,76 (дд,  $J=3,9$  Гц,  $J=11,9$  Гц, 1H), 4,15-4,03 (м, 4H), 3,96 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,34-3,29 (м, 2H), 3,24 (дд,  $J=5,5$  Гц,  $J=13,5$  Гц, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,97 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,44-2,35 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,98 (дд,  $J=8,06$ ,  $J=15,1$  Гц, 2H), 1,75 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196,98, 161,13, 158,21, 149,01, 148,78, 145,05, 144,91, 141,01, 140,69, 140,07, 137,53, 132,76, 131,15, 129,41, 127,70, 127,67, 127,21, 126,83, 125,28, 125,05, 124,94, 122,51, 119,84, 119,73, 116,61, 110,26, 104, 57, 101,40, 99,23, 96,70, 70,25, 63,15, 60,40, 58,89, 57,52, 56,98, 56,72, 56,15, 55,06, 47,22, 41,37, 38,26, 35,22, 29,57, 25,34, 15,62, 7,26.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ : 863,97. Знайдено: 865,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 887,1 ( $M+23$ )<sup>+</sup>. ВЕРХ: Умови: Колонка: симетрична, C18, рухома фаза:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  у градієнті 50-100%, 25 хвилин, 0=1мл/хв.,  $t=40^\circ\text{C}$ . Час утримання: 15,36хв. ВЕРХ-чистота по площі: 91,56%.

Приклад 163



До розчину сполуки 161 (418мг, 0,77моль) та цистеїнового похідного (321мг, 0,77моль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35мл), додають при 23°C DMAP (235мг, 1,92моль) і EDC-HCl (369мг, 1,92моль) і реакційну суміш

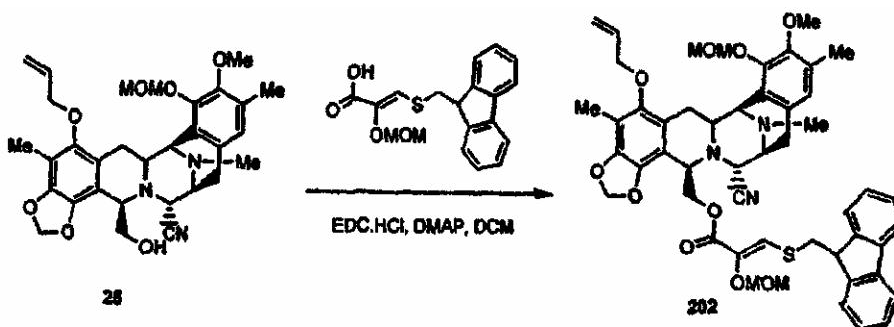
перемішують в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і екстрагують водним насиченим розчином бікарбонату натрію (25 мл). Водну фазу екстрагують додатковою кількістю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і об'єднані органічні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт реакційної суміші очищають колонковою флеш-хроматографією (внутрішній діаметр колонки 3 см, висота двоокису кремнію 11 см) з використанням як елюенту сумішей етилацетату/гексану у градієнті 1:3 - 3:1. Таким чином, одержують сполуку 201 (372 мг, 52%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Rf: 0,41 (гексан:EtOAc, 1:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц):  $\delta$  7,76-7,64 (м, 4H), 7,41-7,30 (м, 4H), 6,54 (с, 1H, основний ізомер), 6,51 (с, 1H, міnorний ізомер), 5,69 (с, 1H, міnorний ізомер), 5,67 (с, 1H, основний ізомер), 5,60 (с, 1H, міnorний ізомер), 5,57 (с, 1H, основний ізомер), 5,08 (с, 2H), 4,26 (т,  $J=5,1$  Гц, 1H, міnorний ізомер), 4,23 (т,  $J=4,9$  Гц, 1H, основний ізомер), 4,07-4,03 (м, 3H), 3,98-3,88 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,71 (дт,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=10,0$  Гц, 1H), 3,49 (с, 3H, основний ізомер), 3,49 (с, 3H, міnorний ізомер), 3,40 (дт,  $J_1=5,6$  Гц,  $J_2=9,5$  Гц, 1H), 3,18 (м, 3H), 3,11 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,48-2,28 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H, основний ізомер), 2,14 (с, 3H, міnorний ізомер), 2,03 (с, 3H), 1,91 (дт,  $J_1=8,8$  Гц,  $J_2=14,4$  Гц, 1H), 1,76 (с, 3H, міnorний ізомер), 1,76 (с, 3H, основний ізомер), 0,85 (с, 9H, міnorний ізомер), 0,65 (с, 9H, основний ізомер), 0,04 і 0,01 (с, 6H, обидва ізомери).

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SSi}$ : 935,4. Знайдено: 936,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>, 958,3 ( $M+23$ )<sup>+</sup>.

Приклад 164



До розчину сполуки 25 (2 мг, 0,0035 моль) та надмірної кількості цистеїнового похідного у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 мл) додають при 23°C надмірну кількість DMAP і EDC·HCl. Реакційну суміш перемішують, при 23°C в атмосфері аргону протягом 14 год. Потім, суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл). Водну фазу екстрагують додатковою кількістю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт реакційної суміші очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:EtOAc, 4:1) з одержанням сполуки 202 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) (низкое разрешение)  $\delta$  7,78, 7,62 (м, 4H), 7,41-7,26 (м, 4H), 6,73 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,40-5,22 (м, 2H), 5,11 (с, 3H), 5,02 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,29-4,02 (м, 6H), 3,97 (м, 1H), 3,72 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,51 (д,  $J=12,3$  Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,49-3,20 (м, 4H), 2,54-2,28 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 3H).

#### Процедури ферментації

##### Приклад А

Посівне середовище YMP3, що містить 1% глюкози; 0,25% м'ясного екстракту; 0,5% бактопептону; 0,25%  $\text{NaCl}$ ; 0,8%  $\text{CaCO}_3$ , інокулювали 0,1% замороженим вегетативним штамом мікроорганізму, штамом A2-2 *Pseudomonas fluorescens*, та інкубували на роторному шейкері (250 об./хв.) при 27°C. Після 30-годинного інкубування, посівну культуру переносили у ферментер, що перемішується, який містить середовище, що продукує, яке складається з 2% декстрози; 4% маніту, 2% висушених пивних дріжджів (Vitalvor® Biolux, Belgium); 1%  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 0,04%  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ; 0,8  $\text{KCl}$ ; 0,001%  $\text{FeCl}_3$ ; 0,1% L-Тур; 0,8%  $\text{CaCO}_3$ ; 0,05% ППГ-2000; 0,2% силікону, що протиспінює (ASSAF-100, RHODIA UK). Стерилізацію здійснювали протягом 30 хвилин при 122°C. Інокульований об'єм складав 2% (об./об.). Температура складала 27°C (0-16 год.), а після 16 год. і до завершення процесу (41 година) вона складала 24°C. Тиск розчиненого кисню складав понад 25%. Через 28 годин і до завершення процесу, рН регулювали, підтримуючи при 6,0, додаванням розбавленої сірчаної кислоти. Надмірний тиск складав 0,5 бар. Через 16 год. і до завершення процесу додавали 1% маніту або сорбіту (протягом 2 днів) і 2% - протягом трьох днів процесу ферментації.

Через 41 або 64 години ферментаційний бульйон повинен бути екстрагований для виділення сафракцину В або KCN-обробки освітленого бульйону для виділення сафракцину В-ціану.

##### Приклад В

Одержання сафракцину В-ціану з неочищеного екстракту

Після освітлення або фільтрації ферментаційного бульйону при рН 6, тверді речовини видалялися.

Освітлений бульйон доводили до pH 9,5 розбавленим гідроксидом натрію і двічі екстрагували сумішшю етилацетату і метиленхлориду або бутилацетату, 2:1 (об./об.). Екстракцію здійснювали у посудині, що перемішується, протягом 20 хвилин, при цьому, температуру суміші підтримували при 8-10°C. Дві фази розділяли на центрифугі, яка призначена для розділення двох рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію або заморожували, а потім фільтрували для видалення льоду. Дану органічну фазу (етилацетатний шар) випарювали з одержанням неочищеного масляного екстракту.

#### Приклад С

Одержання сафракцину В-ціано з освітленого бульйону

Після освітлення або фільтрації ферментаційного бульйону при pH 6 тверді речовини видалялися. Освітлений бульйон доводили до pH 3,9 концентрованою оцтовою кислотою. До освітленого бульйону додавали 0,5 грамів на літр KCN та інкубували при 20°C протягом 1 години при помішуванні. Потім температуру знижували до 15°C і pH доводили до 9,5 розбавленим гідроксидом натрію та двічі екстрагували етилацетатом 2:1,5 (об./об.). Екстракцію здійснювали у посудині, що перемішується, протягом 20 хвилин, при цьому температуру суміші підтримували при 8-10°C. Дві фази розділяли на центрифугі, яка призначена для розділення двох рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Дану органічну фазу (етилацетатний шар) випарювали з одержанням неочищеного масляного екстракту. Одержаний екстракт очищали колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт етилацетат:метанол, 20:1 - 10:1 - 5:1) та одержували сполуку 2 з кількісним виходом у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

R<sub>f</sub>: 0,55 (етилацетат:метанол, 5:1); t<sub>R</sub>=19,9хв. [BEPX, Delta Pack C4, 5мм, 300A, 150×3мм, λ=215нм, швидкість потоку=0,7мл/хв., темп.=50°C, град.: CH<sub>3</sub>CN-водн. NaOAc (10мМ) 85%-70% (20')];



ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 549,6. Знайдено (M+Na)<sup>+</sup>: 572,3.

#### Приклад D

Середовище (50л), яке складається з декстрази (2%), маніту (4%), сухих пивних дріжджів (2%), сульфату амонію (1%), вторинного фосфату калію (0,04%), хлориду калію (0,8%), 6-гідрату хлориду заліза(III) (0,001%), L-тирозину (0,1%), карбонату кальцію (0,8%), поліпропіленгліколю 2000 (0,05%) та протиспінювача ASSAP 1000 (0,2%) виливали у чан ферментера загальною ємністю 75л, і після стерилізації, інокулювали посівною культурою (2%) штаму A2-2 (FERM BP-14) та здійснювали культивування з аерацією і перемішуванням при 27°C-24°C протягом 64 годин (аерація - 75л за хвилину, і перемішування - від 350 до 500об./хв.). pH регулювали шляхом автоматичної подачі розбавленої сірчаної кислоти після 27 годин і до закінчення процесу. Після 16 годин і до закінчення процесу додавали 2% маніт. Одержане таким чином культуральне середовище (45л), після видалення клітин центрифугуванням, доводили до pH 9,5 розбавленим гідроксидом натрію, і двічі екстрагували 25 літрами етилацетату. Суміш вміщували у посудину на 20 хвилин з перемішуванням при 8°C. Дві фази розділяли на центрифугі, яка призначена для розділення двох рідких фаз. Органічні фази заморожували при -20°C і фільтрували для видалення льоду, лід випарювали і фази упарювали до одержання 40г темного неочищеного масляного екстракту. Після введення ціанідної групи та очищення одержували 3,0 грами сафракцину В-ціано.

#### Приклад E

Середовище (50л), яке складається з декстрази (2%), маніту (4%), сухих пивних дріжджів (2%), сульфату амонію (1%), вторинного фосфату калію (0,02%), хлориду калію (0,2%), 6-гідрату хлориду заліза(III) (0,001%), L-тирозину (0,1%), карбонату кальцію (0,8%), поліпропіленгліколю 2000 (0,05%) і протиспінювача ASSAF 1000 (0,2%), виливали у чан ферментера загальною ємністю 75л, та інокулювали, після стерилізації, посівною культурою (2%) штаму A2-2 (FERM BP-14) і здійснювали культивування з аерацією і перемішуванням при 27°C-24°C протягом 41 години (аерація - 75л за хвилину, і перемішування - від 350 до 500об./хв.). pH регулювали шляхом автоматичної подачі розбавленої сірчаної кислоти після 28 годин і до закінчення процесу. Після 16 годин і до закінчення процесу додавали 1% маніт. Одержане таким чином культуральне середовище (45л), після видалення клітин центрифугуванням, доводили до pH 3,9 додаванням 200мл конц. оцтової кислоти. Потім додавали 25 грамів 97% ціаніду калію і після перемішування протягом 1 години при 20°C, pH

доводили до 9,5 додаванням 1500мл 10% розчину гідроксиду натрію. Після цього, суміш екстрагували 35 літрами етилацетату. Суміш вміщували у посудину на 20 хвилин з перемішуванням при 8°C. Дві фази розділяли на центрифугі, яка призначена для розділення двох рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію і випарювали з одержанням 60г темного неочищеного масляного екстракту. Після хроматографії одержували 4,9 грами сафракцину В-ціано.

Посилання:

European Patent 309, 477.

US Patent 5, 721,362.

Sakai R., Jares-Erijman E.A., Manzanares I., Elipe M.V.S., and Rinehart K.L.J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023

Martinez E.J., Owa T., Sckeiber S.L. and Corey E.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 3496-3501.

Japanese Kokai JP-A2 59/225189.

Japanese Kokai JP-A2 60/084288.

Arai T., Kubo A. In The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology, Brossi, A. Ed.; Academic: New York, 1983, Vol.21; pp.56-110.

Remers W.A.: In The Chemistry of Antitumor Antibiotics; Vol.2; Wiley, New York, 1988, pp.93-118.

Gulavita N.K., Scheuer P.J., Desilva E.D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb. 23-27, 1989, p.28.

Arai T., Takahashi K., Kubo A.J. Antibiot, 1977, 30, 1015-1018.

Arai T., Takahashi K., Nakahara S., Kubo A. Experientia 1980, 36, 1025-1028.

Mikami Y., Takahashi K., Yazawa K.L., Hour-Young C., Arai T., Saito N., Kubo A.J. Antibiot. 1988, 41, 734-740.

Arai T., Takahashi K., Ishiguro K., Yazawa K.J. Antibiot. 1980, 33, 951-960.

Yazawa K., Takahashi K., Mikami Y., Arai T., Saito N., Kubo A.J. Antibiot. 1986, 39, 1639-1650.

Arai T., Yazawa K., Takahashi K., Maeda A., Mikami Y. Antimicrob. Agent Chemother. 1985, 25, 5-11.

Takahashi K., Yazawa K., Kishi K., Mikami Y., Arai T., Kubo A. J. Antibiot. 1982, 35, 196-201.

Yazawa K., Asaoka T., Takahashi K., Mikami Y., Arai T. J. Antibiot. 1982, 35, 915-917.

Frincke J.M., Faulkner D.J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 265-269.

He H.-Y., Faulkner D.J. J. Org. Chem. 1989, 54, 5822-5824.

Kubo A., Saito N., Kitahara Y., Takahashi K., Tazawa K., Arai T. Chem Pharm. Bull 1987, 35, 440-442.

Trowitzsch-Kienast W., Irschik H., Reichenback H., Wray V., Hofle G. Liebigs Ann. Chem. 1988, 475-481.

Ikeda Y., Idemoto H., Hirayama F., Yamamoto K., Iwao K., Asano T., Munakata T. J. Antibiot. 1983, 36, 1279-1283.

Asaoka T., Yazawa K., Mikami Y., Arai T., Takahashi K. J. Antibiot. 1982, 35, 1708-1710.

Lown J.W., Hanstock C.C., Joshua A.V., Arai T., Takahashi K. J. Antibiot. 1983, 36, 1184-1194.

Munakata et al. United States Patent 4, 400, 752, 1984.

Y. Ikeda et al. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVI, №10, 1284, 1983.

R. Cooper, S. Unger. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVIII, №1, 1985.

Corey et al. United States Patent 5, 721, 362. 1998.

Corey et al. J. Am. Chem. Soc. Vol.118 pp.9202-92034, 1996.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, pp.3496-3501, 1999.