



УКРАЇНА

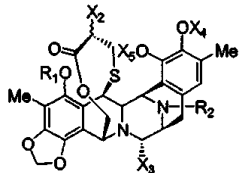
(19) UA (11) 76418 (13) C2

(51) МПК (2006)  
C07D 515/00  
A61K 31/4985  
A61K 35/56  
A61P 35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПРОТИПУХЛИННІ ПОХІДНІ ЕКТЕЙНАСЦИДИНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ  
ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

- (21) 2002118950  
(22) 12.04.2001  
(24) 15.08.2006  
(86) PCT/GB01/01667, 12.04.2001  
(31) 0009043.1  
(32) 12.04.2000  
(33) GB  
(31) PCT/GB00/01852  
(32) 15.05.2000  
(33) GB  
(31) 0022644.9  
(32) 14.09.2000  
(33) GB  
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.  
(72) Флорес Марія , ES, Франсесч Андрес , ES,  
Гальєго Пілар , ES, Чічарро Хосе Луїс, ES, Сарсу-  
ело Марія , ES, Фернандес Кароліна , ES, Манса-  
нарес Ігнасіо , ES  
(73) ФАРМА МАР, С.А., ES  
(56) US 5721362 A, 24.02.1998  
J. AM. CHEM. SOC., vol. 118, 1996, pages 9202-  
9203  
J. AM. CHEM. SOC., vol. 118, 1996, pages 9017-  
9023  
(57) 1. Сполука формули:



де:

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, кожний, незалежно вибрані з H, C(=O)R', C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу або арилу, кожний з яких, незалежно, може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає 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, галоген, =O, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкіл, заміщений або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкеніл, заміщений або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщений або незаміщений гетероарил;

кожна з R'-груп 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; або C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, кожний з яких, незалежно, може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, нітро, азидо; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканолу, карбоксамідо, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкінілу, арилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілтіо, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілсульфінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілсульфонілу, карбоциклічного арилу, що має 6 або більше атомів вуглецю, і ар-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілу; або R' може являти собою незаміщений арил;

X<sub>2</sub> являє собою OX<sub>1</sub> або N(X<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H, C(=O)R', де R' має вищевказані значення, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкініл, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси, гетероцикліл, кожний з яких, незалежно, може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає 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, галоген, =O, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкіл, заміщений або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкеніл, заміщений або незаміщений арил і заміщений або незаміщений гетероарил; або X<sub>1</sub> являє собою незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкіл; або дві X<sub>1</sub>-групи разом можуть утворювати циклічний замісник на атомі азоту, або X<sub>1</sub> являє собою SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, коли X<sub>2</sub> являє собою OX<sub>1</sub>, або N(X<sub>1</sub>)<sub>2</sub> являє собою NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкілCOOH, NHбіотин, NH(aa)<sub>y</sub>, де aa означає амінокислотний ацил і у дорівнює 1, 2 або 3, необов'язково з амідною кінцевою групою, захищений NHCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>SH, NHCO-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкеніларил, заміщений CF<sub>3</sub>, або м-метокси-карбонілбензоїлNH; де N(X<sub>1</sub>)<sub>2</sub> не означає NH<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> вибраний з OR<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має вищевказані значення, CN, (=O) або H;

X<sub>4</sub> являє собою -H або C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкіл; і

X<sub>5</sub> вибраний з H або R<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має вищевказані значення;

і де вказані гетероарильні групи містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S;

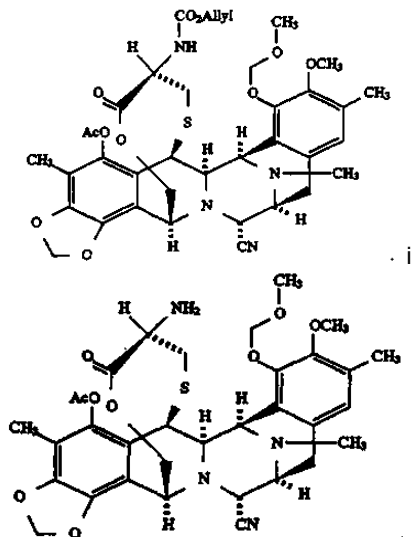
(13) C2

(11) 76418

(19) UA

вказані гетероциклічні групи містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S; вказані карбоциклічні арильні групи містять 1-3 окремих або конденсованих циклів і 6-18 вуглецевих атомів кільця;

за винятком сполук наступних формул:



2. Сполука за п.1, де  $R_1$  являє собою  $C(=O)R'$ , де  $R'$  являє собою H або незаміщений  $C_1$ - $C_{18}$ алкіл, або  $C_1$ - $C_{18}$ алкіл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, гідрокси, нітро, азио;  $C_1$ - $C_6$ алканоїлу, карбоксамідо,  $C_1$ - $C_{12}$ алкілу,  $C_2$ - $C_{12}$ алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$ алкінілу, арилокси,  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси,  $C_1$ - $C_{12}$ алкілітіо,  $C_1$ - $C_{12}$ алкілсульфінілу,  $C_1$ - $C_{12}$ алкілсульфонілу, карбоциклічного арилу, що має 6 або більше атомів вуглецю, і аралкілу.

3. Сполука за п.2, де  $R_1$  являє собою ацетил.

4. Сполука за п.1, де  $R_2$  являє собою H або метил.

5. Сполука за п.4, де  $R_2$  являє собою метил.

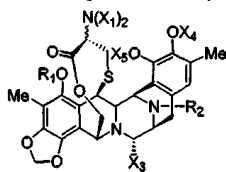
6. Сполука за п.1, де  $X_3$  являє собою OH або CN.

7. Сполука за п.1, де  $X_4$  являє собою H або Me.

8. Сполука за п.1, де  $X_5$  являє собою H або  $C_1$ - $C_{18}$ алкіл.

9. Сполука за п.8, де  $X_5$  являє собою H.

10. Сполука за п.1 формули:



де групи замісників  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  і  $X_5$  мають вищевказані значення.

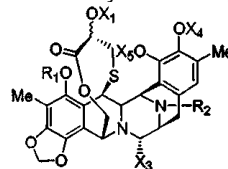
11. Сполука за п.10, де один  $X_1$  являє собою водень.

12. Сполука за п.10, де  $N(X_1)_2$  являє собою –  $NHCO$ - $C_1$ - $C_{18}$ алкіл і може бути галогензаміщеною на алкільній групі; – $NHCO$ - $C_1$ - $C_{12}$ алкіл $COOH$ ; захищений – $NHCOCH(NH_2)CH_2SH$ , де  $NH_2$  і/або  $SH$  захищені; – $NH$ біотин; – $NH$ арил; – $NH(aa)_y$ , де  $aa$  являє собою амінокислотний ацил, і у дорівнює 1, 2 або 3, і де будь-яка  $NH_2$  група необов'язково є захищеною; фталімідогрупу, утворену з двох груп  $X_1$  із сусіднім азотом; – $NH$ - $C_1$ - $C_{12}$ алкіл; – $NHCO$ - $C_2$ -

$C_{12}$ алкеніларил, який може бути заміщений 3-трифторметилом.

13. Сполука за п.10, де  $N(X_1)_2$  являє собою  $NHAc$ ,  $NHCO(CH_2)_2COOH$ ,  $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$ ,  $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$ ,  $NHTFA$ ,  $NHCO(CH_2)_2CH_3$ ,  $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $NHCO(CH_2)_6CH_3$ ,  $NH$ біотин,  $NHBz$ ,  $NHCOCinn$ ,  $NHCO$ -( $p$ - $F_3C$ )- $Cinn$ ,  $NHVal-NH_2$ ,  $NHVal-N-Ac$ ,  $NHVal-N-COCinn$ ,  $NHVal-Ala-NH_2$ ,  $NHVal-Ala-N-Ac$ ,  $NHAla-NH_2$ ,  $NHCOCH(NH_2)CH_2SFm$ ,  $NPhth$ ,  $NH$ -( $m$ - $CO_2Me$ )- $Bz$ ,  $NMe_2$ ,  $NHVal-Ala-N-COCinn$ ,  $NHAla-N-Ac$  або  $NHAla-N-COCinn$ .

14. Сполука за п.1 формули:



де групи замісників  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  і  $X_5$  мають вищевказані значення.

15. Сполука за п.14, де  $X_1$  являє собою H.

16. Сполука за п.14, де  $OX_1$  являє собою OH, OAc,  $OCOCF_3$ ,  $OCOCH_2CH_2CH_3$ ,  $OCO(CH_2)_6CH_3$ ,  $OCO(CH_2)_{14}CH_3$ ,  $OCOCH=CHPh$ ,  $OSO_2CH_3$ .

17. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з H,  $C(=O)R'$  або незаміщеного  $C_1$ - $C_{18}$ алкілу.

18. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з  $C(=O)R'$  або незаміщеного  $C_1$ - $C_{18}$ алкілу.

19. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з H,  $C(=O)R'$ , незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкенілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкінілу або незаміщеного арилу.

20. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з:

H;

$C(=O)R'$ ; або

$C_1$ - $C_{18}$ алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $NHC(O)R'$ , CN, галогену, =O, незаміщеного  $C_1$ - $C_{18}$ алкілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкенілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

21. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з:

H;

$C(=O)R'$ ; або

$C_2$ - $C_{18}$ алкенілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $NHC(O)R'$ , CN, галогену, =O, незаміщеного  $C_1$ - $C_{18}$ алкілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкенілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу; або

$C_2$ - $C_{18}$ алкінілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ ,  $NHC(O)R'$ , CN, галогену, =O, незаміщеного  $C_1$ - $C_{18}$ алкілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкенілу, незаміщеного  $C_2$ - $C_{18}$ алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

22. Сполука за п.1, де  $R_1$  та  $R_2$ , кожний, незалежно вибраний з:

H;

C(=O)R'; або

арилу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

23. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкіл.

24. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкеніл, незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкініл, незаміщений арил, незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси або незаміщений гетероцикл.

25. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкеніл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

26. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкініл, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

27. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або арил, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

28. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

29. Сполука за п.1, де кожний X<sub>1</sub> незалежно являє собою H або гетероцикл, заміщений одним або більш замісниками, вибраними з групи, що складається з 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, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>алкілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкенілу, незаміщеного C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>алкінілу, незаміщеного арилу і незаміщеного гетероарилу.

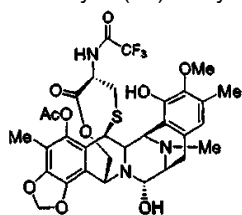
30. Сполука за п.1, яку вибирають відповідно до наступних визначень:

X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>
AcNH	OH	Me	Ac
F <sub>3</sub> CCONH-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH-	OH	Me	Ac
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CONH-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CONH-	OH	Me	Ac
PhCONH-	OH	Me	Ac

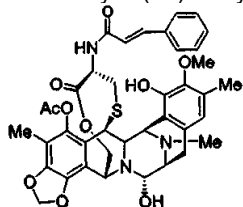
CinnCONH-	OH	Me	Ac
p-F <sub>3</sub> C-CinnCONH-	OH	Me	Ac
БіотинCONH-	OH	Me	Ac
HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH-	OH	Me	Ac
BnNH-	OH	Me	Ac
PrNH-	OH	Me	Ac
NH <sub>2</sub> -ValNH-	OH	Me	Ac
Ac-N-ValNH-	OH	Me	Ac
CinnCON-ValNH-	OH	Me	Ac
NH <sub>2</sub> -Ala-ValNH-	OH	Me	Ac
Ac-N-Ala-ValNH-	OH	Me	Ac
CinnCO-N-Ala-ValNH-	OH	Me	Ac
NH <sub>2</sub> -AlaNH-	OH	Me	Ac
CinnCO-N-AlaNH-	OH	Me	Ac
FmSCH <sub>2</sub> CH(NHAlloc)CONH-	OH	Me	Ac
HO-	OH	Me	Ac
AcO-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COO-	OH	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COO-	OH	Me	Ac
CinnCOO-	OH	Me	Ac
MeSO <sub>3</sub> -	OH	Me	Ac
NH <sub>2</sub>	CN	Me	H
NH <sub>2</sub>	CN	H	Ac
AcNH-	CN	Me	Ac
AcNH-	CN	Me	H
AcNH-	CN	H	Ac
F <sub>3</sub> CCONH-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH-	CN	Me	Ac
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CONH-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CONH-	CN	Me	Ac
PhCONH-	CN	Me	Ac
CinnCONH-	CN	Me	Ac
p-F <sub>3</sub> C-CinnCONH-	CN	Me	Ac
PhtN-	CN	Me	Ac
2-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONH-	CN	Me	Ac
БіотинNH-	CN	Me	Ac
HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH-	CN	Me	Ac
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	CN	Me	Ac
BnNH-	CN	Me	Ac
PrNH-	CN	Me	Ac
NH <sub>2</sub> -ValNH-	CN	Me	Ac
Ac-N-ValNH-	CN	Me	Ac
CinnCO-N-ValNH-	CN	Me	Ac
NH <sub>2</sub> -Ala-ValNH-	CN	Me	Ac
Ac-N-Ala-ValNH-	CN	Me	Ac
CinnCO-N-AlaNH-	CN	Me	Ac
FmSCH <sub>2</sub> CH(NHAlloc)CONH-	CN	Me	Ac
FmSCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CONH-	CN	Me	Ac
Cl <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OCONH-	CN	Me	Ac
HO-	CN	Me	Ac
AcO-	CN	Me	Ac
F <sub>3</sub> CCOO-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COO-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COO-	CN	Me	Ac
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COO-	CN	Me	Ac
CinnCOO-	CN	Me	Ac
MeSO <sub>3</sub> -	CN	Me	Ac

X<sub>5</sub> являє собою H і R<sub>2</sub> являє собою Me.

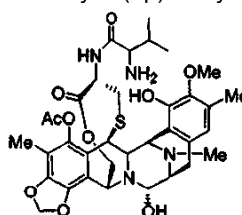
31. Сполука (4b) за пунктом 1 формули:



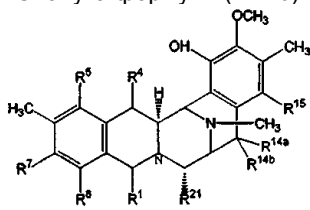
32. Сполука (4h) за пунктом 1 формули:



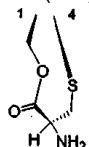
33. Сполука (4p) за пунктом 1 формули:



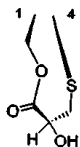
34. Сполука формули (XVIIIb):



де  $R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу формули (VIa) або (VIb):



VIa



VIb

$R^5$  являє собою -H, -OH або ацилоксигрупу формули -O-CO- $R^a$ , де  $R^a$  являє собою  $C_1$ - $C_{12}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси,  $C_1$ - $C_{12}$ алкіленіл,  $C_2$ - $C_{12}$ алкеніл, арил- $C_1$ - $C_{12}$ алкіл, арил, арил- $C_1$ - $C_{12}$ алкілен, амінокислоту, ароматичний гетероцикліл або частково або цілком насичений гетероцикліл, кожний з яких не обов'язково заміщений галогеном, ціано, нітро, карбокси- $C_1$ - $C_{12}$ алкілом,  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси,  $C_1$ - $C_{12}$ алкілом, аміно або заміщений аміно;  $R^7$  являє собою -OCH<sub>3</sub> і  $R^8$  являє собою -OH, або  $R^7$  і  $R^8$  разом утворюють групу -O-CH<sub>2</sub>-O-;  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва являють собою -H, або один являє собою -H, а інший означає -OH, OCH<sub>3</sub> або OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу; і  $R^{15}$  являє собою -H або -OH;  $R^{21}$  являє собою -H, -OH або CN; і похідні, у яких група -NCH<sub>3</sub>- у 12 положенні замінена на групу -NH- або -NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-; і похідні, у яких

група -NH<sub>2</sub> у групі формули (VIa) або група -OH у групі формули (VIb) перетворені в похідні, де група -CHNH<sub>2</sub> групи (VIa) замінена на групу -CHNHX<sub>1</sub> або -CHN(X<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, або де група -CHOH групи (VIb) замінена на групу -CHOX<sub>1</sub>, де X<sub>1</sub> має значення, вказані в п.1, причому група N(X<sub>1</sub>)<sub>2</sub> не є групою NH<sub>2</sub>;

і де вказані гетероарильні групи містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S; вказані гетероциклічні групи містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S; вказані карбоциклічні арильні групи містять 1-3 окремих або конденсованих циклів і 6-18 вуглецевих атомів кільця; за винятком N-ацетилектейнасцидину 597.

35. Сполука за п.34, де  $R^5$  являє собою ацилокси, що містить аж до 4 атомів вуглецю.

36. Сполука за п.35, де  $R^5$  являє собою ацетилокси.

37. Сполука за п.34, де  $R^7$  і  $R^8$  разом утворюють групу -O-CH<sub>2</sub>-O-.

38. Сполука за п.34, де ацильна група являє собою  $C_1$ - $C_6$ алканойл, галоген- $C_1$ - $C_6$ алканойл, арил- $C_1$ - $C_6$ алканойл,  $C_1$ - $C_6$ алкеноїл, гетероциклілацил, ароїл, ариларойл, галогенаройл або нітроаройл.

39. Сполука за п.34, де  $R^a$  являє собою  $C_1$ - $C_{12}$ алкіл, галоген- $C_1$ - $C_{12}$ алкіл,  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси- $C_1$ - $C_{12}$ алкіл, галоген- $C_1$ - $C_{12}$ алкокси- $C_1$ - $C_{12}$ алкіл, арил- $C_1$ - $C_{12}$ алкілен, галоген- $C_1$ - $C_{12}$ алкіларил- $C_1$ - $C_{12}$ алкілен, арил- $C_1$ - $C_{12}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{12}$ алкеніл або амінокислоту.

40. Сполука за п.34, де група  $R^a$ -CO- являє собою ацетил, трифторацетил, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, ізовалерілкарбоніл, транс-3-(трифторметил)циннамоїлкарбоніл, гептафторбутирилкарбоніл, деканоїлкарбоніл, транс-циннамоїлкарбоніл, бутирилкарбоніл, 3-хлорпропіонілкарбоніл, циннамоїлкарбоніл, 4-метилциннамоїлкарбоніл, гідроксидциннамоїлкарбоніл, трансгексеноїлкарбоніл, аланіл, аргініл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістидил, гідроксипроліл, ізoleyцил, лейцил, лізил, метіоніл, фенілаланіл, проліл, серил, треоніл, тироніл, триптофіл, тирозил, валіл, фталімідо або інші циклічні аміді.

41. Сполука за п.34, де група -CO- $R^a$  є похідним амінокислоти і включає аміногрупу, що сама утворює ацильне похідне.

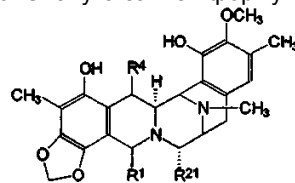
42. Сполука за п.41, де N-ацильна сполука являє собою дипептид, який, у свою чергу, може утворювати N-ацильні похідні.

43. Сполука за п.34, де ацильна група являє собою аліфатичну ацильну групу.

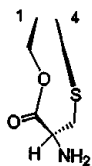
44. Сполука за п.34, де  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  являють собою водень.

45. Сполука за п.34, де  $R^{15}$  являє собою водень.

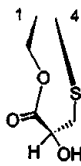
46. Сполука за п.34 формули (XVIII):



де  $R^1$  і  $R^4$  утворюють групу формули (VIa або VIb):



VIa



VIb

R<sup>21</sup> являє собою -H, -OH або -CN.

47. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п.1 разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

48. Композиція за п.47, що додатково містить один або більше лікарських засобів.

49. Спосіб лікування лейкемії, раку легень, раку товстої кишки або меланому, що включає введення ссавцеві ефективної кількості сполуки за п.1.

50. Спосіб за п.49, де сполука являє собою сполуку за п.10.

51. Спосіб за п.49, де сполука являє собою сполуку за п.14.

52. Спосіб за п.49, де сполука являє собою сполуку за п.30, 31, 32 або 33.

53. Спосіб за п.49, де рак являє собою лейкемію.

54. Спосіб за п.49, де рак являє собою рак легень.

55. Спосіб за п.49, де рак являє собою рак товстої кишки.

56. Спосіб за п.49, де рак являє собою меланому.

57. Спосіб лікування лейкемії, раку легень, раку товстої кишки або меланому, що включає введення ссавцеві ефективної кількості сполуки за п.34.

58. Спосіб за п.57, де сполука являє собою сполуку за п.46.

59. Спосіб за п.49 або 57, де сполуку вводять у комбінації з іншим лікарським засобом.

Даний винахід відноситься до протипухлинних похідних ектейнасцидину.

Ектейнасцидини є надзвичайно сильними протипухлинними агентами, виділеними з морського покривника *Ecteinascidia turbinata*. Про декілька ектейнасцидинів повідомлялося раніше в патентній і науковій літературі.

[У Патенті США №5256663] описані фармацевтичні композиції, що включають речовину, виділену з тропічного морського безхребетного *Ecteinascidia turbinata*, і що іменується в ньому як ектейнасцидини, а також використання таких композицій як антибактерійних, антивірусних і/або протипухлинних агентів для ссавців.

[У Патенті США №5089273] описані нові композиції речовини, виділеної з тропічного морського безхребетного *Ecteinascidia turbinata*, і що іменуються в ньому як ектейнасцидини 729, 743, 745, 759A, 759B і 770. Ці сполуки виявилися придатними для ссавців як антибактерійні і/або протипухлинні агенти.

[У Патенті США №5478932] описані ектейнасцидини, виділені з покривника *Ecteinascidia turbinata*, що мешкає в Карибському морі, які *in vivo* захищають від лімфоми P388, меланому B16, саркоми M5076 яєчника, Льюїсовського рака легень, а також від ксенотрансплантатів карциноми LX-1 легень людини і карциноми MX-1 молочної залози людини.

[У Патенті США №5654426] описано декілька ектейнасцидинів, виділених з покривника *Ecteinascidia turbinata*, що мешкає в Карибському морі, які *in vivo* захищають від лімфоми P388, меланому B16, саркоми M5076 яєчника, Льюїсовського рака легень, а також від ксенотрансплантатів карциноми LX-1 легень людини і карциноми MX-1 молочної залози людини.

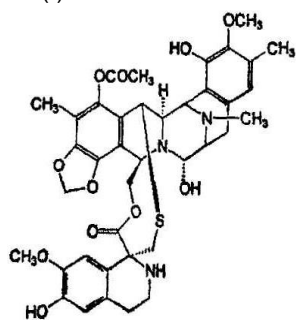
[У Патенті США №5721362] описаний синтетичний спосіб одержання ектейнасцидинових сполук і споріднених структур.

[WO 00/69862], на основі якої дана заявка заявляє пріоритет, описує синтез ектейнасцидинових сполук з ціаносафранцину В.

Читача, що цікавиться, відсилаємо також до: [Corey, E.J., J. Am. Chem. Soc, 1996, 118 pp.9202-9203; Rinehart, et al., Journal of Natural Products, 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources" (Фізіологічно активні Сполуки з Водних і Наземних Джерел), vol.53, pp.771-792; Rinehart et al., Pure and Appl. Chem., 1990, "Biologically active natural products" (Біологічно активні природні речовини), vol.62, pp.1277-1280; Rinehart, et al., J. Org. Chem., 1990, "Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B і 770: Potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia turbinata*" (Ектейнасцидини 729, 743, 745, 759A, 759B, і 770: Сильні Протипухлинні Агенти з покривника *Ecteinascidia turbinata*, що мешкає в Карибському морі), vol.55, pp.4513-4515; Wright et al., J. Org. Chem., 1990 "Antitumour Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial Ascidian *Ecteinascidia turbinata*" (Протипухлинні Тетрагідрізохінолінові Алкалоїди з Асцидій *Ecteinascidia turbinata*, що Утворюють Колонії), vol.55, pp.4508-4512; Sakai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, "Additional antitumour ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities *in vivo*" (Додаткові протипухлинні ектейнасцидини з покривника, що мешкає в Карибському морі: Кристалічні структури і активність *in vivo*), vol.89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs" (Хімічні Дослідження в Морях Перспективних Лікарських Засобів), vol.266, pp.1324; Koenig, K.E., "Asymmetric Synthesis" (Асиметричний Синтез), ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol.5, 1985, p.71; Barton, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guanidine Bases" (Синтез і Властивості Ряду Стерично Блокованих Основ Гуанідину), pp.2085; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc, 1982, "Stereoccontrolled Total Synthesis of (+)-Saframycin B" (Стереоконтрольований Повний Синтез (+)-Сафрамцину В), vol.104, pp.4957; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc, 1990, "Total Synthesis of (+)-Saframycin A" (Повний Синтез (+)-Сафрамцину А),

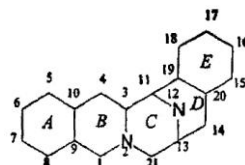
vol.112, p.3712; Saito, et al., J. Org. Chem., 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A" (Синтез Сафрамацинів. Одержання Ключової Трициклічної Лактамної Проміжної Сполуки Сафрамацину А), vol. 54, 5391; Still, et al., J. Org. Chem., 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution" (Швидкий Хроматографічний Метод Препаративного Розділення із Задовільним Дозволом), vol.43, p.2923; Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., J. Org. Chem., 1976, vol.41, 1879; Guan et al., J. Biomolec Struct.SDynam., vol.10, pp.793-817 (1993); Shamma et al., "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids" (Інтерпретація Зсувів Вуглець-13ЯМР в спектрах Амінів і Алкалоїдів), p.206 (1979); Lown et al., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski et al., Chem. Biol. Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC GRIT. Rev. Anal. Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart et al., "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989" (Проблематика Фармацевтичних Наук 1989) pp. 613-626, D.D.Breimer, D.J.A. Cromwelin, K.K. Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B.V., Noordwijk, The Netherlands (1989); Rinehart et al., "Biological Mass Spectrometry" (Мас-спектрометрія в Біології), 233-258 eds. Burlingame et al., Elsevier Amsterdam (1990); Guan et al., Jour. Biomolec. Struct & Dynam., vol.10, pp.793-817 (1993); Nakagawa et al., J. Amer. Chem. Soc, 111:2721-2722 (1989); Lichter et al., "Food and Drugs from the Sea Proceedings" (Продукти Харчування і Лікарські Засоби Морського Походження) (1972), Marine Technology Society, Washington, D.C.1973, 117-127; Sakai et al., J. Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha et al., Brit. J. Cancer, 1996, 73:875-883; i Pommier et al., Biochemistry, 1996, 35:13303-13309; Rinehart, K.L., Med. Res. Rev., 2000, 20, 1-27 i I.Manzanares et-al., Org: Lett., 2000, 2(16), 2545-2548.

Найбільш перспективним ектейнасцидином є ектейнасцидин 743, за допомогою якого робляться спроби клінічного лікування злоякісних пухлин. Ет 743 володіє складною трис(тетрагідроізохінолінфенольною) структурою наступної формули (I):

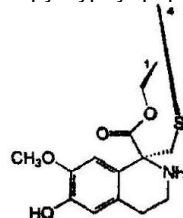


У наш час його одержують шляхом виділення з екстрактів морського покривника Ecteinascidia turbinata. Його вихід низький, тому намагаються знайти альтернативні способи препаративного одержання.

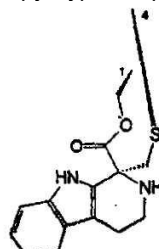
Ектейнасцидини включають конденсовану систему з п'яти циклів (A)-(E), як показано в нижче-наведеній структурній формулі (XIV);



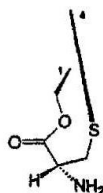
У ектейнасцидину 743 1,4-місток має наступну структурну формулу (IV):



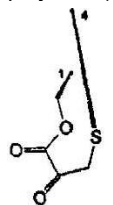
Інші відомі ектейнасцидини включають сполуки з різними місточковими циклічними кільцевими системами, такими, які зустрічаються у ектейнасцидину 722 і 736, де їх місток володіє наступною структурною формулою (V)



У ектейнасцидинів 583 і 597, у яких даний місток володіє наступною структурною формулою (VI):



а також у ектейнасцидинів 594 і 596, у яких даний місток володіє наступною структурною формулою (VII):



Відповідна структура цих і споріднених сполук повністю наведена в J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023.

Відомі ще сполуки у вигляді системи з п'яти конденсованих кілець. У більшості випадків у них відсутня місточкова циклічна кільцева система, яка присутня у вказаних ектейнасцидинів. Вони включають біс(тетрагідроізохінолінхінонові) протипухлинні - протимікробні антибіотики сафразици і сафрамацини, а також морські природні речовини ренісрамацини і ксестоміцин, виділені з бактерій, що культивуються, або губок. Всі вони володіють звичайною димерною тетрагідроізохіноліновою вуглецевою структурою. Такі сполуки можна розділити на чотири типи, типи I-IV, за характером оки-

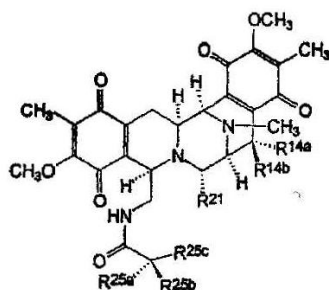
слення ароматичних кілець.

Тип I димерних ізохінолінхінонів, що являє собою систему формули (VIII), що частіше за все

зустрічається в даному класі сполук, див. в нижче-наведеній таблиці I.

Таблиця I

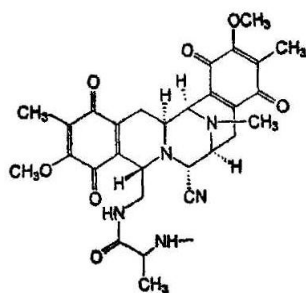
Структура антибіотиків сафраміцину типу I



Сполуки	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>
сафраміцин А	H	H	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
сафраміцин В	H	H	H	O	O	CH <sub>3</sub>
сафраміцин С	H	OCH <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>
сафраміцин G	H	BiH	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
сафраміцин Н	H	H	CN	OH	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
сафраміцин S	H	H	OH	O	O	CH <sub>3</sub>
сафраміцин Y <sub>3</sub>	H	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
сафраміцин Yd <sub>1</sub>	H	H	СП	NH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
сафраміцин Ad <sub>1</sub>	H	H	CN	O	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
сафраміцин Yd <sub>2</sub>	H	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	H
сафраміцин Y <sub>2b</sub>	H	Q <sup>b</sup>	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
сафраміцин Y <sub>2b-d</sub>	H	Q <sup>b</sup>	CN	NH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
сафраміцин AH <sub>2</sub>	H	H	CN	H <sup>a</sup>	OH <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>
сафраміцин AH <sub>2</sub> Ac	H	H	CN	H	OAc	CH <sub>3</sub>
сафраміцин AH <sub>1</sub>	H	H	CN	OH <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>
сафраміцин AH <sub>1</sub> Ac	H	H	CN	OAc	H	CH <sub>3</sub>
сафраміцин AR <sub>3</sub>	H	H	H	H	OH	CH <sub>3</sub>

<sup>a</sup> позначення є взаємно відмінними

<sup>b</sup> де дана група Q представлена формулою (IX)



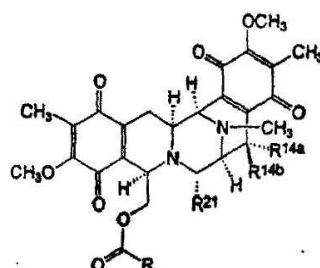
Тип I ароматичних кілець спостерігається у сафраміцинів А, В і С; G і H; і S, виділеному з *Streptomyces lavendulae* у вигляді міnorних компонентів. Ціанопохідне сафраміцину А, що іменується ціанохінонамін, відоме з Japanese Kokai JP-A2 59/225189 і 60/084288. Сафраміцини Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> і Yd<sub>2</sub> одержані за допомогою *S. lavendulae* внаслідок направленої біосинтезу з відповідними добавками в культуральне середовище. Димери сафраміцинів Y<sub>2b</sub> і Y<sub>2b-d</sub>, що утворюються шляхом скріплення азоту на С-25 одного фрагмента з азо-

том С-14 іншого фрагмента, одержують також в культуральному середовищі з добавками для *S. lavendulae*. Сафраміцини AR<sub>1</sub> (=AH<sub>2</sub>), бактеріально відновлений продукт за С-25 сафраміцину А, що продукується *Rhodococcus amorphophilus*, одержують також шляхом нестереоселективного хімічного відновлення сафраміцину А боргідридом натрію у вигляді суміші 1:1 епімерів з подальшим хроматографічним розділенням (другий ізомер AH<sub>1</sub> є менш полярним). Наступний продукт відновлення, сафраміцин AR<sub>3</sub>, 21-деціано-25-дигідросафраміцин А (=25-дигідросафраміцин В), одержують за допомогою такого ж бактеріального перетворення. Інший тип бактеріального перетворення сафраміцину А, з використанням видів *Wocardia*, дає сафраміцин В, а подальшим відновленням за допомогою виду *Mycobacterium* одержують сафраміцин AH'Ac. Для біологічних досліджень хімічно одержують також 25-О-ацетати сафраміцину AH<sub>2</sub> і AH<sub>1</sub>.

З морських губок також виділяють сполуки типу I формули (X), див. Таблицю II.

Таблиця II

## Структура сполук Типу I з морських губок



Сполуки	Замісники			
	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>21</sup>	R
ренієраміцин А	OH	H	H	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ренієраміцин В	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ренієраміцин С	OH	O	O	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ренієраміцин D	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	O	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ренієраміцин E	H	H	OH	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ренієраміцин F	OCH <sub>3</sub>	H	OH	- C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
ксестоміцин	OCH <sub>3</sub>	H	H	- CH <sub>3</sub>

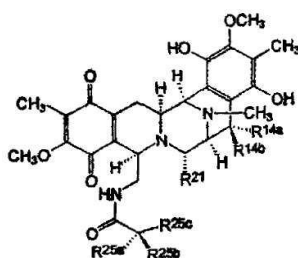
Ренієраміцини А-D, разом з біогенетично спорідненими мономерними ізохінолінами ренієрону і спорідненими сполуками, виділяють з протимікробних екстрактів губок виду *Reniera*, зібраних в Мексиці. Спочатку структуру ренієраміцину А визначили з інвертованою стереохімією за C-С, C-11 і C-13. Однак ретельне дослідження <sup>1</sup>H-ЯМР даних нових, споріднених сполук, ренієраміцинів Е і F, виділених з таких же губок, зібраних на островах Палау, показало, що сполука кілець ренієраміцинів ідентична такій у сафрамацинів. Даний результат

підвів до висновку про те, що раніше встановлена стереохімія ренієраміцинів А-D повинна бути такою ж, як і у сафрамацинів.

Ксестоміцин виявлений в губках виду *Xestospongia*, зібраних у водах Шрі-Ланки.

Сполуки типу II формули (XI) з відновленим гідрохіноновим кільцем включають сафрамацини D і F, що виділяються з *S. lavendulae*, і сафрамацини Mx-1 і Mx-2, що виділяються з *Muxosoccus xanthus*. Див. таблицю III.

Таблиця III

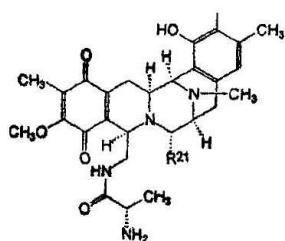


Сполуки	Замісники					
	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>25a</sup>	R <sup>25b</sup>	R <sup>25c</sup>
сафрамацин D	O	O	H	O	O	CH <sub>3</sub>
сафрамацин F	O	O	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
сафрамацин Mx-1	H	OCH <sub>3</sub>	ВН	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
сафрамацин Mx-2	H	OCH <sub>3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

Скелет сполук тип III виявляється у антибіотиків сафрацинів А і В, що виділяються з мікроорганізму *Pseudomonas fluorescens*, що культивується.

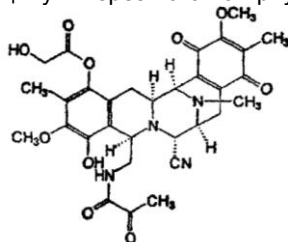
Ці антибіотики формули (XII) складаються з тетрагідроізохінолінхінонової субодиниці і тетрагідроізохінолінфенольної субодиниці.



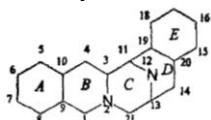


де  $R^{21}$  являє собою -H у сафрацину А і -ОН у сафрамцину В.

Сафрамцин R, єдина сполука, віднесена до скелета Тип IV, було також виділена з *S. lavendulae*. Дана сполука формули (XIII), що складається з гідрокінонового кільця з гліколевим складноєфірним бічним ланцюгом за одним з фенольних киснів, є, приблизно, проліками сафрамцину А через його помірну токсичність.

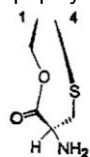


Дані відомі сполуки включають конденсовану систему з п'яти кілець формули (XIV):

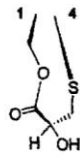


У даному тексті представлено кільцеву структуру називають конденсованою системою ектейнасцидину з п'яти кілець, хоча потрібно мати на увазі, що кільця А і Е є в даних ектейнасцидинах і деяких інших сполуках фенольними, хоча в інших сполуках, особливо у вказаних сафрамцинах, кільця А і Е є хінольними. У даних сполуках кільця В і D є тетрагідро, тоді як кільце С є пергідро.

Даний винахід пропонує сполуки, що мають конденсовану систему ектейнасцидину з п'яти кілець, і споріднених ектейнасцидинам 583 і 597. У ектейнасцидинів 583 і 597 1,4-місток має структуру формули (VIa):



VIa



VIb

Деякі сполуки даного винаходу мають конденсовану систему з п'яти кілець ектейнасцидинів і місток структури формули (VIa), з необов'язковими похідними за  $-NH_2$ -групою. Дані сполуки можуть ацилюватись за  $-CHNH_2$ -групою, представленою в формулі (VI). До інших похідних сполук даного винаходу відносять ті, в яких дана  $-CHNH_2$ -група замінена групою  $-CHNHX_1$  або  $-C(X_2)_2$ , в якій  $X_1$  або  $X_2$  визначені як вказано. Інші замісники в даній конденсованій системі ектейнасцидину з п'яти кілець можуть бути такими ж, що і в природних сполуках, особливо в природних ектейнасцидинах,

або відрізнятися.

Інші сполуки даного винаходу мають конденсовану систему ектейнасцидину з п'яти кілець і місток структури формули (VIb), в якій група  $-NH_2$  містка замінена групою  $-OH$ , яка може бути необов'язково перетворена в її похідні. Дані сполуки можуть ацилюватись за групою  $-CHON$ , присутньою в формулі (VIb). Інші похідні сполуки даного винаходу включають похідні, в яких дана група  $-CHON$  замінена групою  $-CHOX_1$  або  $-C(X_2)_2$ , де  $X_1$  або  $X_2$  визначені як вказано. Інші замісники в даній конденсованій системі ектейнасцидину з п'яти кілець можуть бути такими ж, що і в природних сполуках, особливо в природних ектейнасцидинах, або відрізнятися.

У сполуках даного винаходу стереохімія основного місточкового вуглецевого атома, що несе групу  $-OH$  або  $NH_2$  (або заміщені їх похідні), може бути такою ж, як і в природних сполуках, особливо в природних ектейнасцидинах, або відрізнятися.

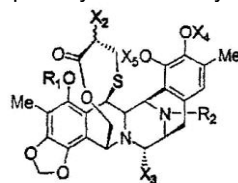
У сполуках даного винаходу конденсована система з п'яти кілець (A)-(E) формули (XIV) може бути такою ж, як у ектейнасцидинів, або такою ж, як у інших споріднених сполук. Так, кільця А і Е можуть бути фенольними або хінольними; кільця В і D можуть бути тетрагідро, а кільце С може бути пергідро.

Сполуки даного винаходу виявляють протипухлинну активність і даний винахід пропонує фармацевтичні композиції даних сполук поряд зі способами одержання даних композицій і способами лікування з використанням даних сполук або композицій.

Даний винахід пропонує також нові напівсинтетичні і синтетичні способи одержання сполук даного винаходу.

Конденсована система з п'яти кілець (A)-(E) формули (XIV) переважно може бути такою ж, як у ектейнасцидинів, і переважно заміщеною за іншими положеннями, які відрізняються від 1,4, природними замісниками.

Відповідно до першого аспекту даний винахід пропонує нові сполуки формули:



в якій:

групи замісників, позначені як  $R_1$ ,  $R_2$ , кожна, незалежно вибрані з H,  $C(=O)R'$ , заміщеного або незаміщеного  $C_1-C_{18}$  алкілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкенілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу; кожна з  $R'$ -груп незалежно вибрана з групи, що складається з H, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , SH, CN, галогену,  $=O$ ,  $C(=O)H$ ,  $C(=O)CH_3$ ,  $CO_3H$ , заміщеного або незаміщеного  $C_1-C_{18}$  алкілу, зміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкенілу,

заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу;

$X_2$  представляє  $OX_1$  або  $N(X_1)_2$ , де всі або кожний  $X_1$  представляє H,  $C(=O)R'$ , заміщений або незаміщений  $C_1-C_{18}$  алкіл, заміщений або незамі-

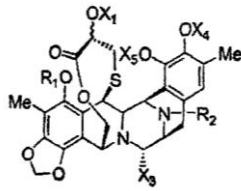
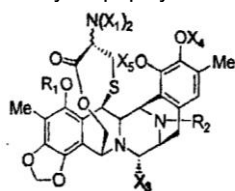
щений  $C_2-C_{18}$  алкеніл, заміщений або незаміщений  $C_2-C_{18}$  алкініл, заміщений або незаміщений арил, або дві  $X_1$ -групи разом можуть утворювати циклічний замісник на атомі азоту;

$X_3$  вибраний з  $OR_1$ ,  $CN$ ,  $(=O)$  або  $H$ ;

$X_4$  представляє  $-H$  або  $C_1-C_{18}$  алкіл; а

$X_5$  вибраний з  $H$ ,  $OH$ , або  $-OR_1$  (в якому  $OR_1$  є таким, як визначено вище).

У відповідному аспекті даний винахід пропонує сполуки формули:



де групи замісників, визначені як  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  і  $X_5$ , є такими, як визначено вище; а  $X_1$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C(=O)R'$ , заміщеного або незаміщеного  $C_1-C_{18}$  алкілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкенілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу, або дві  $X_1$ -групи разом, можуть утворювати циклічний замісник на атомі азоту.

Алкільні групи містять, переважно, від приблизно 1 до 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів, і найбільш переважно 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома. Метил, етил і пропіл, в тому числі ізопропіл, в сполуках даного винаходу

являють собою особливо переважні алкільні групи. Термін алкіл, що використовується в даному описі, якщо не обумовлено інакше, відноситься і до циклічних і нециклічних груп, хоча циклічні групи повинні включати, щонайменше, три вуглецевих атоми кільця. Дані алкільні групи можуть бути нерозгалуженими і розгалуженими.

Переважні алкенільні і алкінільні групи в сполуках даного винаходу містять один або декілька ненасичених зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 2 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 2 до приблизно 6 вуглецевих атомів і найбільш переважно, 2, 3 або 4 вуглецевих атома. Терміни алкеніл і алкініл, що використовуються в даному описі, відносяться і до циклічних і нециклічних груп, хоча нерозгалужені або розгалужені нециклічні групи звичайно є більш переважними.

Переважні алкоксигрупи в сполуках даного винаходу включають групи, що містять один або декілька кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів, але найбільш переважно, 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома.

Переважні алкілтіогрупи в сполуках даного винаходу містять один або декілька простих тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Алкілтіогрупи, що містять 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома, є особливо переважними.

Переважні алкілсульфінільні групи в сполуках

даного винаходу включають групи, що містять одну або декілька сульфоксидних ( $SO$ ) груп і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Алкілсульфінільні групи, що містять 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома, представляються особливо переважними.

Переважні алкілсульфонільні групи у сполуках даного винаходу включають групи, що містять одну або декілька сульфонільних ( $SO_2$ ) груп і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів. Алкілсульфонільні групи, що містять 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома, є особливо переважними.

Переважні аміноалкільні групи включають групи, що містять одну або декілька первинних, вторинних і/або третинних аміногруп і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до приблизно 8 вуглецевих атомів, ще більш переважно, від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів, і найбільш переважно, 1, 2, 3 або 4 вуглецевих атома. Вторинна і третинна аміногрупи, як правило, більш переважні, ніж первинні аміноскладові.

Відповідні гетероароматичні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатомі, вибраних з атомів  $N$ ,  $O$  або  $S$ , і включають, наприклад, кумариніл, в тому числі, 8-кумариніл, хінолініл, в тому числі, 8-хінолініл, піридил, піразиніл, піримідил, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, бензофураніл і бензотіазоліл. Відповідні гетероаліциклічні групи в сполуках даного винаходу містять один, два або три гетероатомі, вибраних з атомів  $N$ ,  $O$  або  $S$ , і включають, наприклад, тетрагідрофуранільну, тетрагідропіранільну, гатеридинільну, морфоліно- і піролідинільну групи.

Відповідні карбоциклічні арильні групи в сполуках даного винаходу включають сполуки з одним і з декількома кільцями, в тому числі, сполуки з декількома кільцями, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові карбоциклічні арильні групи містять 1-3 розділних або конденсованих циклів і, приблизно, 6-18 вуглецевих атомів кільця. Найбільш переважні карбоциклічні групи включають феніл, в тому числі, заміщений феніл, такий як 2-заміщений феніл, 3-заміщений феніл, 2,3-заміщений феніл, 2,5-заміщений феніл, 2,3,5-заміщений і 2,4,5-заміщений феніл, в тому числі і тоді, коли один або декілька фенільних замісників представляють електроніоакцепторну групу, таку як галоген, ціано, нітро, алканойл, сульфініл, сульфоніл і ним подібні; нафтил, в тому числі, 1-нафтил і 2-нафтил; біфеніл; фенантрин; і антрацил.

Групи замісників, представлені  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_4$  і  $X_5$ , кожна, незалежно вибрані з групи, що складається з  $H$ ,  $OH$ ,  $OR'$ ,  $SH$ ,  $SR'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR$ ,  $N(R')_2$ ,  $NHC(O)R'$ ,  $CN$ , галогену,  $=O$ , заміщеного або незаміщеного  $C_1-C_{18}$  алкілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкенілу, заміщеного або незаміщеного  $C_2-C_{18}$  алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероароматичної групи.

Приведені в даному описі посилання на замі-

щені R'-групи в сполуках даного винаходу відносяться до конкретного фрагмента, який можна замінити за одним або декількома доступними положеннями однієї або декількома відповідними групами, наприклад, галогеном, таким як фтор, хлор, бром і йод; ціано; гідроксильною; нітро, азидо; алканойлом, таким як C<sub>1-6</sub> алканойльна група, така як ацил і ним подібні; карбоксамідо; алкільними групами, в тому числі, групами, що містять від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів, але більш переважно, 1-3 вуглецевих атомів; алкільними і алкільними групами, в тому числі, групами, що містять один або декілька ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 2 до приблизно 6 вуглецевих атомів; алкоксигрупами, що містять один або декілька кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів; арилоксигрупами, такими як фенокси; алкілтіогрупами, в тому числі, групами, що містять один або декілька простих тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів; алкілсульфінільними групами, в тому числі, групами, що містять один або декілька сульфінільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів; алкілсульфонільними групами, в тому числі, групами, що містять один або декілька сульфонільних зв'язків і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів; аміноалкільними групами, такими як групи, що містять один або декілька атомів N і від 1 до приблизно 12 вуглецевих атомів або від 1 до приблизно 6 вуглецевих атомів; карбоциклічними арильними групами, що містять 6 і більше вуглеців, зокрема, фенільною (наприклад, R, що представляє заміщену або незаміщену біфенільну групу); і арилалкільною групою, такою як бензильна.

R<sub>1</sub> переважно представляє C(=O)R', де R' відповідно представляє H або заміщений або незаміщений алкіл, більш переважно ацетил.

R<sub>2</sub> переважно представляє H або метил, більш переважно метил.

Звичайно один з X<sub>1</sub> або X<sub>2</sub> представляє водень. X<sub>2</sub>, або ж коли допускається X<sub>1</sub> переважно представляє H; -NHCO-алкіл, де, переважно, алкіл містить аж до 16 вуглецевих атомів, наприклад, 1, 4, 7, 15 вуглецевих атомів, і може бути галогензаміщеним, необов'язково пергалогензаміщеним; -NалкілCOOH, особливо в тих випадках, коли алкіл містить аж до 4 вуглецевих атомів; захищений -NHCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>SH, де NH<sub>2</sub> і/або SH захищені; -NHбіотин; -Nарил; -NH(aa)<sub>y</sub>, де aa представляє амінокислотний ацил, а у дорівнює, відповідно, 1, 2 або 3 і де будь-яка NH<sub>2</sub> група необов'язково є перетвореною в її похідне або захищеною, наприклад, амідною кінцевою групою або Вос-групою; фталімідо, утвореною -NX<sub>2</sub>-; алкіл, що переважно містить 1-4 вуглецевих атомів; арилалкеніл, особливо цинамоїл, який може бути заміщеним, наприклад, 3-трифторметилом.

Переважні приклади групи X<sub>2</sub> включають NHAc, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH<sub>2</sub>SFm, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>, NHTFA, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>,

NHбіотин, NHbz, NHCOcinn, NHCO-(p-F<sub>3</sub>C)-Cinn, NHCOVal-NH<sub>2</sub>, NHCOVal-N-Ac, NHCOVal-N-COCinn, NHCOVal-Ala-NH<sub>2</sub>, NHCOVal-Ala-N-Ac, NHCOAla-NH<sub>2</sub>, OH, OAc, NHAc, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH<sub>2</sub>SFm, NHCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>SFm, NPht, NH-(m-CO<sub>2</sub>Me)-Bz, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub>, NHTFA, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, NHAlloc, NHTroc, NHбіотин, NHbz, NHCOcinn, NHCO-(p-F<sub>3</sub>C)-Cinn, NHCOVal-NH<sub>2</sub>, NHCOVal-N-Ac, NHCOVal-N-COCinn, NHCOVal-Ala-NH<sub>2</sub>, NHCOVal-Ala-N-Ac, NHCOVal-Ala-N-COCinn, NHCOAla-NH<sub>2</sub>, NHCOAla-N-Ac, NHCOAla-N-COCinn, OH, OAc, NHAc, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, NHCOCH(NHAlloc)CH<sub>2</sub>SFm, NPht, разом з аналогічними групами, в яких змінене число вуглецевих атомів або замінена амінокислота, або здійснена інша зміна подібного роду, що дає аналогічну групу.

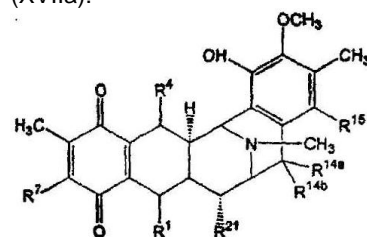
Інші переважні приклади групи X<sub>2</sub> включають OH, OAc, OSOCH<sub>3</sub>, OSOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, OSO(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>, OSOCH=CHPh, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> разом з аналогічними групами, в яких змінене число вуглецевих атомів або введені різні групи замісників, або здійснена інша зміна подібного роду, що дає аналогічну групу.

X<sub>3</sub> представляє переважно OH або CN.

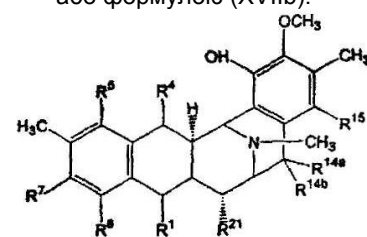
X<sub>4</sub> представляє H або Me, переважно Me.

X<sub>5</sub> представляє H або C<sub>1-18</sub> алкіл, переважно H.

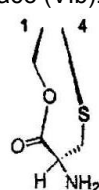
І ще, в більш загальному аспекті даної сполуки дані сполуки представлені звичайно формулою (XVIIa):



або формулою (XVIIb):



R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> разом утворюють групу формули (VIa) або (VIb):



VIa



VIb

R<sup>5</sup> представляє -H або -OH;

R<sup>7</sup> представляє -OCH<sub>3</sub>, а R<sup>8</sup> представляє -OH, або ж R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом утворюють групу -O-CH<sub>2</sub>-O-;

R<sup>14a</sup> і R<sup>14b</sup> обидва представляють -H або один представляє -H, а інший представляє -OH, -OCH<sub>3</sub>

або  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , або  $\text{R}^{14a}$  і  $\text{R}^{14b}$  разом утворюють кетогрупу; і

$\text{R}^{15}$  представляє  $-\text{H}$  або  $-\text{OH}$ ;

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

і похідні, включаючи їх ацильні похідні, особливо, в тих випадках, коли  $\text{R}^5$  представляє ацетилокси- або іншу ацилоксигрупу, що містить аж до 4 вуглецевих атомів, а також включаючи похідні, де група  $-\text{NCH}_3$ - за положенням 12 замінена на  $-\text{NH}$ - або  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ -, і похідні, де група  $-\text{NH}_2$  в сполучі формули (VIa) і група  $-\text{OH}$  в сполучі формули (VIb) необов'язково переводяться в їх похідні.

Група  $\text{R}^1$  з  $\text{R}^4$  можуть бути ацильовані за групою  $-\text{CHNH}_2$ - або  $-\text{CHOH}$ -, представленою в формулах (VIa і VIb). Інші похідні сполуки даного винаходу включають похідні, в яких група  $-\text{CHNH}_2$  в формулі VIa замінена на групу  $-\text{CHNHX}_1$  або  $-\text{C}(\text{X}_2)_2$ -, або в яких група  $-\text{CHOH}$  в формулі VIb замінена на  $\text{CHOX}_1$  або на  $-\text{C}(\text{X}_2)_2$ -, в яких  $\text{X}_1$  або  $\text{X}_2$  визначені як узазано.

Переважаючі сполуки являють собою сполуки формули (XVIIb).

Крім того, в переважних сполуках даного винаходу  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  разом утворюють групу  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ .

Ацильні похідні можуть являти собою N-ацильні або N-тіоацильні похідні, а також циклічні аміді. Дані ацильні групи ілюстративно можуть являти собою алканойльну, галогеналканойльну, арилалканойльну, алкеноїльну, гетероциклілацільну, ароїльну, арилароїльну, галогенароїльну, нітроароїльну або інші ацильні групи. Дані ацильні групи можуть бути представлені формулою  $-\text{CO}-\text{R}^a$ , в якій  $\text{R}^a$  може представляти різні групи, такі як алкільна, алкокси, алкіленова, арилалкільна, арилалкіленова, амінокислотна ацильна або гетероциклільна, кожна з яких необов'язково заміщена галогеном, ціано, нітро, карбоксилалкілом, алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси, алкілом, аміногрупою або заміщеною аміногрупою. Інші ацилюючі агенти включають ізотіоціанати, такі як арильні ізотіоціанати, зокрема фенілізоціанат. Алкільна, алкокси або алкіленова групи  $\text{R}^a$ , що відповідно мають 1-6 або 12 вуглецевих атомів, можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими або циклічними. Арильні групи звичайно представлені фенілом, біфенілом або нафтилом. Гетероциклічні групи можуть бути ароматичними, частково або повністю ненасиченими і відповідно мати 4-8 атомів в кільці, більш переважно, 5 або 6 атомів в кільці, з одним або декількома гетероатомами, вибраними з азоту, сірки і кисню.

Взагалі, звичайні  $\text{R}^a$ -групи включають алкіл, галогеналкіл, алкоксилалкіл, галогеналксксилалкіл, арилалкілен, галогеналкіларилалкілен, ацил, галогенацил, арилалкіл, алкеніл і амінокислоту. Наприклад,  $\text{R}^a$ -CO- може являти собою ацетильну, трифторацетильну, 2,2,2-трихлоретоксикарбонільну, ізовалерилкарбонільну, транс-3-(трифторметил)цинамоїлкарбонільну, гептафторбутирилкарбонільну, деканоїлкарбонільну, транс-цинамоїлкарбонільну, бутирилкарбонільну, 3-хлорпропіонілкарбонільну, цинамоїлкарбонільну, 4-метилцинамоїлкарбонільну, гідроцинамоїлкарбонільну або транс-гексеноїлкарбонільну, або аланільну, аргінільну, аспартильну, аспарагільну, цистильну, глутамільну, глутамінільну, гліцильну,

гістидильну, гідроксипролільну, ізолейцильну, лейцильну, лізильну, метіонільну, фенілаланільну, пролільну, серильну, треонільну, тиронільну, триптофільну, тирозильну, валільну, а також інші менш звичайні амінокислотні ацильні групи, а також фталімідо і інші циклічні аміді. Інші приклади можна знайти серед перерахованих захисних груп.

Сполуки, в яких  $-\text{CO}-\text{R}^a$  одержана з амінокислоти і включає аміногрупу, можуть самі утворити ацильні похідні. Відповідні N-ацильні групи включають дипептиди, які, в свою чергу, утворюють N-ацильні похідні.

$\text{R}^{14a}$  і  $\text{R}^{14b}$  переважно представляють водень.  $\text{R}^{15}$  переважно представляє водень. O-ацильні похідні відповідно представляють аліфатичні O-ацильні похідні, особливо ацильні похідні з 1-4 вуглецевими атомами, і, звичайно, O-ацетильну групу, особливо в положенні 5.

Відповідні захисні групи для фенолів і гідроксигруп включають простий ефір і складний ефір, такий як алкіловий, алкоксилалкіловий, арилоксилалкіловий, алкоксилалкоксилалкіловий, алкілсилілалкоксилалкіловий, алкілтіоалкіловий, арилтіоалкіловий, азиоалкіловий, ціаноалкіловий, хлоралкіловий, гетероцикліловий, арилациловий, галогенарилациловий, циклоалкілалкіловий, алкеніловий, циклоалкіловий, алкіларилалкіловий, алкоксиларилалкіловий, нітроарилалкіловий, галогенарилалкіловий, алкіламінокарбоніларилалкіловий, алкілсульфіларилалкіловий, алкілсиліловий та інші прості ефіри, а також арилациловий, арилалкілкарбонатний, аліфатичний карбонатний, алкілсульфіларилалкілкарбонатний, алкілкарбонатний, арилгалогеналкілкарбонатний, арилалкенілкарбонатний, арилкарбамінатний, алкілфосфіноїловий, алкілфосфінотіоїловий, арилфосфінотіоїловий, арилалкілсульфонатний та інші складні ефіри. Такі групи можуть бути необов'язково заміщені визначеними вище групами в  $\text{R}^1$ .

Відповідні захисні групи для амінів включають карбамати, аміді і інші захисні групи, такі як алкіл, арилалкіл, сульфо- або галогенарилалкіл, галогеналкіл, алкілсилілакіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, алкіларилалкіл, гетероциклілакіл, нітроарилалкіл, ациламіноалкіл, нітроарилдітіоарилалкіл, дициклоалкілкарбоксамідіоалкіл, циклоалкіл, алкеніл, арилалкеніл, нітроарилалкеніл, гетероциклілакеніл, гетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілтіо, алкокси- або галоген- або алкілсульфіларилалкіл, гетероциклілацил, і інші карбамати, а також алканойл, галогеналканойл, арилалканойл, алкеноїл, гетероциклілацил, ароїл, арилароїл, галогенароїл, нітроароїл і інші аміді, і крім того, алкіл, алкеніл, алкілсилілалкоксилалкіл, алкоксилалкіл, ціаноалкіл, гетероцикліл, алкоксиларилалкіл, циклоалкіл, нітроарил, арилалкіл, алкокси- або гідроксиларилалкіл, і багато які інші групи. Такі групи можуть бути необов'язково заміщені визначеними вище групами в  $\text{R}^1$ .

Приклади таких захисних груп представлені в нижченаведених таблицях.

захист для групи OH	
прості ефіри	скорочення
метил	
метоксиметил	MOM
бензилоксиметил	BOM

25		76418	26
метоксietоксиметил	MEM	бенз[f]інден-3-ілметил	Bimoc
2-(триметилсиліл)етоксиметил	SEM	2,7-ди-трет-бутил [9-(10,10-діоксо- 10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]	
метилтіометил	MTM	метил	DBD-Tmoc
фенілтіометил	PTM	2,2,2-трихлоретил	Troc
азидометил		2-триметилсилілетил	Teoc
ціанаметил		2-фенілетил	hZ
2,2-дихлор-1,1-дифторетил		1-(1-адамантил)-1-метил етил	Adpoc
2-хлоретил		2-хлоретил	
2-брометил		1,1-диметил-2-хлоретил	
тетрагідропіраніл	THP	1,1-диметил-2-брометил	
1-етоксietил	EE	1,1-диметил-2,2-диброметил	DB-t-BOC
фенацил		1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил	TCBOC
4-бромфенацил		1-метил-1-(4-біфеніл)етил	Bpoc
циклопропілметил		1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-1-метил етил	t-Barneoc
аліл		2-(2'- і 4'-піридил)етил	Pyoc
пропаргіл		2,2-біс(4'-нітрофеніл)етил	Bnpeoc
ізопропіл		N-(2-півалоїламіно)-1,1-диметилетил	
циклогексил		2-[(2-нітрофеніл)дитіо]-1-феніл етил	NpSSPeoc
трет-бутил		2-(N,N- дициклогексилкарбоксамідо)етил	
бензил		трет-бутил	Boc
2,6-диметилбензил	MPM або PMB	1-адамантил	1-Adoc
4-метоксибензил		2-адамантил	2-Adoc
о-нітробензил		вініл	Voc
2,6-дихлорбензил		аліл	Aloe або Alloc
3,4-дихлорбензил			Ipaoc
4-(диметиламіно)карбонілбензил	Msib	1-ізопропілаліл	Coc
4-метилсульфінілбензил		цинаміл	Noc
9-антрилметил		4-нітроцинаміл	Paloc
4-піколіл		3-(3'-піридил)проп-2-еніл	
гептафтор-п-толіл		8-хіноліл	
тетрафтор-4-піридил		N-гідроксипіперидиніл	
триметилсиліл	TMS	алкілдитіо	
тре-бутилдиметилсиліл	TBDMS	бензил	Cbz або Z
тре-бутилдифенілсиліл	TBDPS	п-метоксибензил	Moz
триізопропілсиліл	TIPS	п-нітробензил	PNZ
складний ефір		п-бромбензил	
арилформіат		п-хлорбензил	
арилацетат		2,4-дихлорбензил	
арилпівалоат	ArOPv	4-метилсульфінілбензил	MsZ
арилбекзоат		9-антрилметил	
арил-9-фторкарбоксилат		дифенілметил	
арилметилкарбонат		фенотіазиніл-(10)-карбоніл	
1-адамантилкарбонат	BOC-OAr	N'-п-толуолсульфоніламінокарбоніл	
трет-бутилкарбонат	Msz-Oar	N'-феніламініотіокарбоніл	
4-метилсульфінілбензилкарбонат	Doc-Oar	аміди	
2,4-диметилпент-3-ілкарбонат		формамід	
арил-2,2,2-трихлоретилкарбонат		ацетамід	
арилвінілкарбонат		хлорацетамід	
арилбензилкарбонат		трифторацетамід	TFA
арилкарбамат		фенілацетамід	
диметилфосфініл	Dmp-OAr	3-фенілпропанамід	
диметилфосфінотіол	Mpt-OAr	пент-4-енамід	
дифенілфосфінотіол	Dpt-Oar	піколінамід	
арилметансульфонат		3-піридилкарбоксамід	
арилтолуолсульфонат		бензамід	
арил-2-формілбензолсульфонат		п-фенілбензамід	
захист для групи -NH <sub>2</sub>		N-фталімід	
карбамати	скорочення	N-тетрахлорфталімід	TCP
метил етил		4-нітро-N-фталімід	
9-флуоренілметил	Fmoc	N-дитіасукцинімід	Dts
9-(2-сульфо)флуоренілметил		N-2,3-дифенілмалеїмід	
9-(2,7-дибром)флуоренілметил		N-2,5-диметилпірол	
17-тетрабензо[a,c,g,i]флуоренілметил	Tbfmoc	N-2,5-біс(триізопропілсилоксил)пірол	BIPSOP
2-хлор-3-інденілметил	Climoc		

N-1,1,4,4-тетраметил- дисилазациклопентантовий адукт	STABASE
1,1,3,3-тетраметил-1,3- дисилазоіндолін	BSB
спеціальні захисні групи -NH	
N-метиламін	
N-трет-бутиламін	
N-аліламін	
N-[2-триметилсиліл)етокси]метиламін	SEM
N-3-ацетоксипропіламін	
N-ціанометиламін	
N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3- піролін-3-іл)амін	
N-2,4-диметоксибензиламін	Dmb
2-азанорборнени	
N-2,4-динітрофеніламін	
N-бензиламін	Bn
N-4-метоксибензиламін	MPM
N-2,4-диметоксибензиламін	DMPM
N-2-гідроксибензиламін	Hbn
N-(дифенілметил)аміно	DPM
N-біс(4-метоксифеніл)метиламін	
N-5-добензосубериламін	DBS
N-трифенілметиламін	Tr
N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил] аміно	MMTr
N-9-фенілфлуреніламін	Pf
N-фероценілметиламін	Fcm
N'-оксид N-2-піколіламіну	
N-1,1-диметилтіометиленамін	
N-бензиліденамін	
N-п-метоксибензиліденамін	
N-дифенілметиленамін	
N-(5,5-диметил-3-оксо-1- циклогексеніл)амін	
N-нітроамін	
N-нітрозоамін	
дифенілфосфінамід	Dpp
диметилтіофосфінамід	Mpt
дифенілтіофосфінамід	Ppt
добензилфосфорамідат	
2-нітробензолсульфенамід	Nps
N-1-(2,2,2-трифтор-1,1- дифеніл)етилсульфенамід	TDE
3-нітро-2-піридинсульфенамід	Npys
п-толуолсульфенамід	Ts
бензолсульфенамід	

Переважаючий клас сполук даного винаходу включає сполуки формули (XVIIb), які відповідають одному або декільком, переважно всім нижченаведеним умовам:

аміногрупа в групі формули (VIa) перетворена в похідну групу;

гідроксигрупа в групі формули (VIb) перетворена в похідну групу;

$R^5$  представляє  $OR_1$ ;

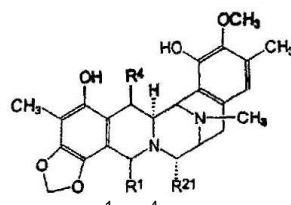
$R^7$  і  $R^8$  разом утворюють групу  $-O-CH_2-O-$ ;

$R^{14a}$  і  $R^{14b}$ , обидва, представляють  $-H$ ;

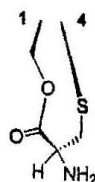
$R^{15}$  представляє  $H$ ; і/або

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

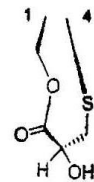
Специфічні ектейнасцидинові продукти даного винаходу включають сполуки формули (XVIII):



де  $R^1$  і  $R^4$  утворюють групу формули (VIa і VIb):



VIa

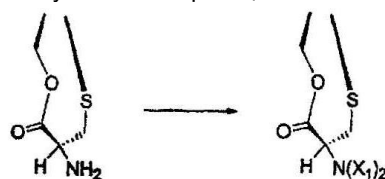


VIb

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

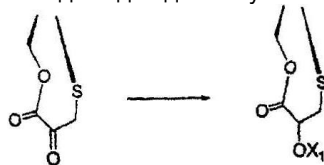
і її ацильні похідні, точніше 5-ацильні похідні, в тому числі, 5-ацетильне похідне, і в яких група  $-NH_2$  в структурі формули (VIa) і група  $-OH$  в структурі формули (VIb) необов'язково перетворені в їх похідні.

Сполуки даного винаходу, особливо з однією з двох груп  $X_1$ , можуть бути одержані синтезом з проміжної сполуки (47), [описаної в Патенті США №5721362], або з аналогічної сполуки. Таким чином, даний винахід пропонує спосіб, який включає перетворення аміногрупи 1,4-містка, відповідно до наступної схеми реакції:



де  $X_1$  є таким, як визначено вище, а інші групи замісників в даній молекулі можуть бути захищені або перетворені в їх похідні за бажанням або відповідним чином.

Сполуки даного винаходу, особливо з групами  $X_2$ , які представляють  $-OX_2$ , можуть бути одержані з проміжної сполуки (15), [описаної в Патенті США №5721362], або з аналогічної сполуки. Таким чином, даний винахід пропонує спосіб, який включає перетворення 1, 4-містчової оксогрупи в її похідне відповідно до наступної схеми реакції:



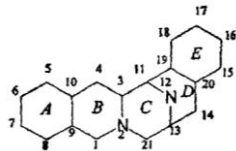
де  $X_1$  представляє групу, як вказано вище, а інші групи замісників в даній молекулі можуть бути захищені або перетворені в свої похідні за бажанням або відповідним чином. Дана реакція може протікати з утворенням замісника  $-OX_1$ , в якому  $X_1$  представляє водень, а потім з перетворенням в сполуку, в якій  $X_1$  представляє іншу групу.

Очевидно, що сполуки даного винаходу можна також одержати шляхом модифікації стадій синтезу, що використовуються [в Патенті США №5721362]. Тому, наприклад, різні реакційні групи

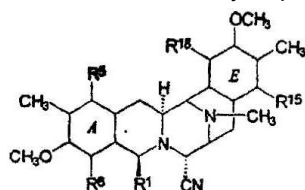
можуть бути введені за функціональними положеннями, наприклад, за положеннями 5- або 18-.

У даному винаході розроблений більш загальний спосіб одержання сполук даного винаходу, і він був вперше розкритий [у WO 00/69862], включеної в даний опис у всій своїй повноті шляхом посилання і на основі якої заявляється пріоритет.

Типовий процес у вказаній WO-заявці зачіпає спосіб одержання сполуки з конденсованою кільцевою структурою формули (XIV):



який включає одну або декілька реакцій, виходячи з 21-ціаносполуки формули (XVI):



де:

$R^1$  представляє амідом етиленову групу або ацилоксиметиленову групу;

$R^5$  і  $R^8$  незалежно вибрані з -H, -OH або  $\text{OSCH}_2\text{OH}$ , або ж  $R^5$  і  $R^8$  обидва представляють кетогрупу, а кільце A представляє п-бензохінонове кільце;

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

$R^{15}$  і  $R^{18}$  незалежно вибрані з -H або -OH, або ж  $R^5$  і  $R^8$  обидва представляють кетогрупу, а кільце A представляє п-бензохінонове кільце.

Зокрема, такий спосіб може забезпечити спосіб одержання вихідних речовин для реакцій Схем I і II, нарівні зі спорідненими сполуками.

Протипухлинна активність даних сполук охоплює лейкоз, рак легені, рак товстої кишки, рак нирок, рак передміхурової залози, рак яєчника, рак молочної залози, саркоми і меланоми.

Інший особливо переважний варіант здійснення даного винаходу представляє фармацевтичні композиції, придатні як протипухлинні агенти, які містять як активний інгредієнт сполуку або сполуки даного винаходу, а також способи їх одержання.

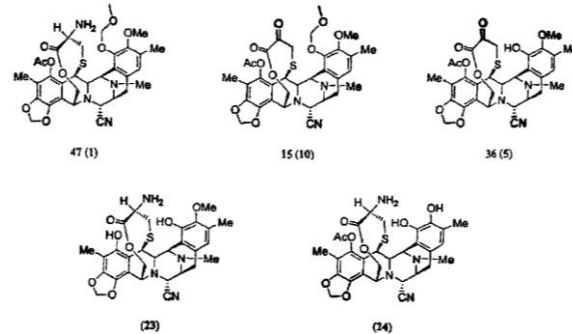
Приклади фармацевтичних композицій включають будь-які тверді (таблетки, пілюлі, капсули,

гранули і т.п.) або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) композиції відповідного складу для перорального, місцевого або парентерального введення.

Введення сполук або композицій даного винаходу можна здійснити будь-яким відповідним способом, таким як внутрішньовенна інфузія, пероральним способом, внутрішньоочеревинним або внутрішньовенним способом.

Щоб уникнути сумніву, стереохімія, представлена в даному патентному описі, засновується на коректній стереохімії природних продуктів. По мірі виявлення помилок у вказаній стереохімії, необхідно здійснювати відповідні виправлення в формулах, приведених в даному описі. Крім того, по мірі модифікації синтезів даний винахід розповсюджується і на стереоізомери.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані шляхом синтезу з проміжних сполук 47 і 15, [описаних в Патенті США №5721362], сполуки 36, [описаної в WO 00/69862], і з вторинних продуктів (пронумерованих як 23 і 24), одержаних на деяких стадіях зняття захисту зі сполуки 33 [з WO 00/69862] з використанням  $\text{AlCl}_3$ .

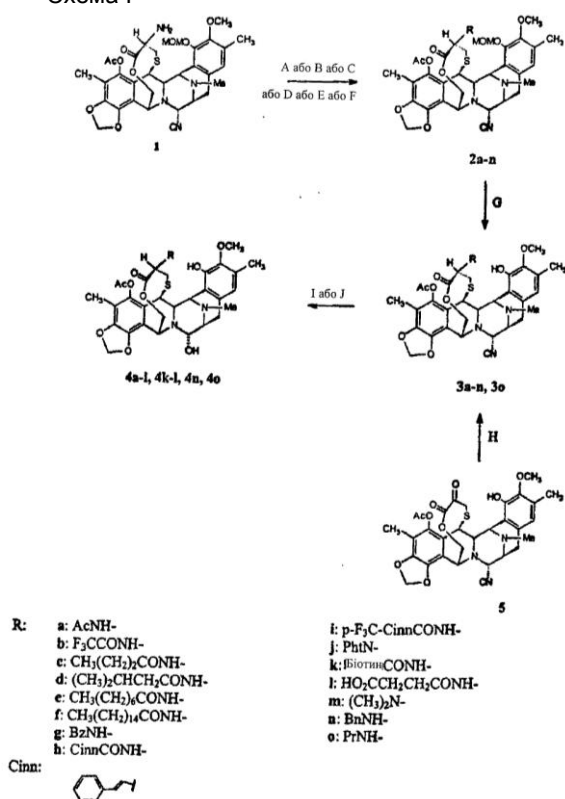


Сполука (1) відповідає синтезованій проміжній сполуці (47), [описаній в Патенті США №5721362]. Сполуки 21 і 28, включені в Таблицю IV, описані як 35 і 34 [в WO 00/69862].

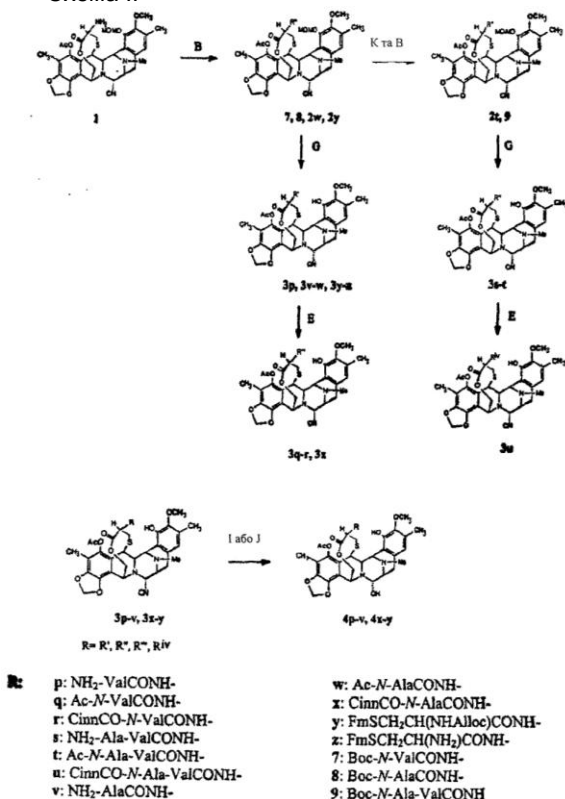
Деякі з переважних способів одержання сполуки формули I описані в наступних реакційних схемах з прикладами звичайних груп замісників. Вказані звичайні замісники не обмежуються даним винаходом, і потрібно мати на увазі, що даний спосіб представляє більш загальний випадок, без особливого урахування тотожності, вказаного в буквенному коді.

Численні активні протипухлинні сполуки були одержані з даних сполук і очевидно, що набагато більше сполук може бути одержано відповідно до відмітних особливостей даного опису.

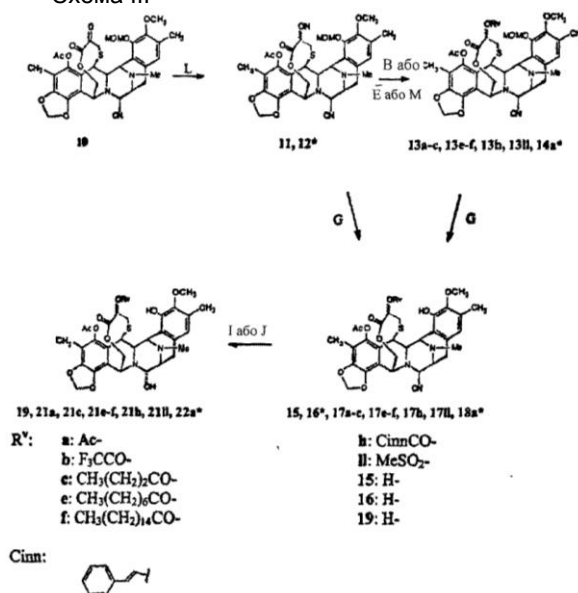
## Схема I



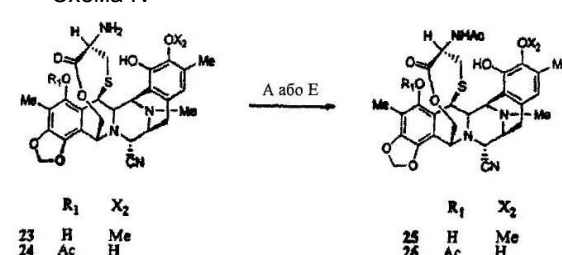
## Схема II



## Схема III



## Схема IV



Типи реакцій наступні:

Способи А, В, С, Е і М включають різні способи ацилювання за допомогою хлорангідридів кислот, ангідридів, кислот або сульфонілхлоридів, для одержання амідних або складноєфірних зв'язків.

Способи D і H включають реакції відновлювального алкілювання між альдегідом і 1 або між аміном і 5, які дають 2т або 3о.

Спосіб F трансформує сполуку 1 в 2п реакцією з BnBr і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Спосіб G включає зняття захисних метоксिमетильної групи (MOM) або MOM/трет-бутилоксикарбонільних груп або MOM/алілоксикарбонільних груп з використанням триметилхлорсилану (TMSCl) і йодиду натрію.

Способи I (AgNO<sub>3</sub>) і J (CuBr) перетворюють CN в OH в положенні C-21.

Спосіб K включає гідроліз карбаматного зв'язку з використанням водної трифтороцтової кислоти.

Спосіб L перетворює карбонільну групу в спирт шляхом відновлення за допомогою NaCNBH<sub>3</sub> в присутності оцтової кислоти. За допомогою даної реакції утворюється новий хіральний центр. Беручи до уваги стеричні ефекти і спектроскопічні дані, очевидно, що основна сполука (11) має за даним центром R-конфігурацію, а вторинний продукт (12\*) має S-конфігурацію. На цій основі 13, 15, 17, 19, 21 повинні мати R-конфігурацію, а 14\*, 18\* і 22\* повинні мати S-конфігурацію. Така інтерпретація, здійснена на основі наявних спектральних даних і, по суті, у відсутності спеціальних



досліджень, які б підтверджували дану інтерпретацію, повинна розглядатися виключно як попередня.

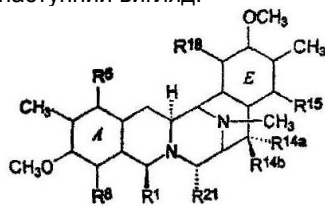
Модифіковані способи можуть використовуватися для одержання інших сполук даного винаходу. Зокрема, вихідна речовина і/або реагенти і реакції можуть змінюватись відповідно до інших поєднань груп замісників.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід стосується застосування в напівсинтетичному синтезі відомої сполуки, сафракцину В, також названого як хінонамін.

Взагалі, даний винахід відноситься до напівсинтетичного способу одержання проміжних сполук, похідних і споріднених ектейнасцидину структур або інших тетрагідроізохінолінфенольних сполук, виходячи з природних біс(тетрагідроізохінолінових) алкалоїдів.

Відповідні переважні вихідні речовини для напівсинтетичного способу включають види сафрамідцинових і сафракцинових антибіотиків, доступних з різних культуральних середовищ, а також види рейнераміцинових і ксестоміцинових сполук, доступних з морських губок.

Загальна формула (XV) вихідних сполук має наступний вигляд:



де:  $R^1$  представляє амідометиленову групу, таку як

$-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$ , де  $R^{25a}$  і  $R^{25b}$  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 коли  $R^{25a}$  представляє  $-\text{OH}$  або  $-\text{NH}_2$ , то  $R^{25b}$  не є  $-\text{OH}$ , а  $R^{25c}$  представляє  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , або ж  $R^1$  представляє ацилоксиметиленову групу, таку як  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-R}$ , де  $R$  представляє  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_3$  або  $-\text{CH}_3$ ;

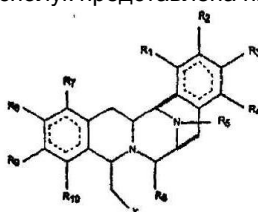
$R^5$  і  $R^8$  незалежно вибрані з  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$  або  $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$ , або ж  $R^5$  і  $R^8$ , обидва, представляють кетогрупу, а кільце А представляє п-бензохінонове кільце;

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

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

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

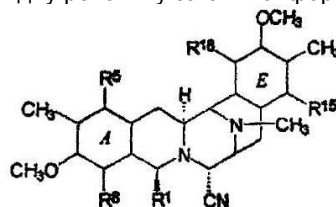
Більш загальна формула для даного класу сполук представлена нижче:



в якій групі замісників, позначені  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ , кожна, незалежно, вибрана з групи, що складається з  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{CH}_3$ ; в якій  $X$  представляють різні амідні або складноєфірні функціональності, що містяться у вказаних природних продуктах; в якій кожний пунктирний цикл відповідає одному, двом або трьом необов'язковим подвійним зв'язкам.

Так, відповідно до даного винаходу, до теперішнього часу пропонуються напівсинтетичні способи одержання нових і вже відомих сполук. Напівсинтетичні способи одержання даного винаходу, кожний, включає ряд стадій перетворення для одержання необхідного продукту. Кожна стадія, сама по собі, представляє спосіб даного винаходу. Даний винахід не обмежується способами, які розглядаються в даному описі як приклади, але можливі і альтернативні способи, наприклад, зміна, за обставинами, порядку стадій перетворення.

Зокрема, даний винахід пропонує 21-ціанових вихідну речовину загальної формули (XVI):



де  $R^1, R^5, R^8, R^{14a}, R^{14b}, R^{15}$  і  $R^{18}$  є такими, як визначено вище.

Інші сполуки формули (XVI) з різними замісниками за положенням 21 можуть також представляти можливі вихідні речовини. Взагалі, їм може стати будь-яке похідне, здатне утворюватися внаслідок нуклеофільного заміщення 21-гідроксигрупи сполук формули (XV), в якій  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу. Приклади відповідних 21-замісників включають, але не обмежуються ними:

меркаптогрупу;

алкілтіогрупу (алкілгрупа, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів);

арилтіогрупу (арилгрупа, що має від 6 до 10 вуглецевих атомів і що є незаміщеною або заміщеною 1-5 замісниками, вибраними, наприклад, з алкілгруп, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, алкоксигруп, що мають від 1 до 6 вуглецевих атомів, атомів галогену, меркаптогруп і нітрогруп);

аміногрупу;

моно- або діалкіламіно (кожна або обидві алкільні групи, що мають від 1 до 6 вуглецевих атомів);

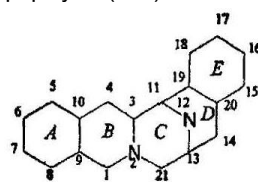
моно- або діариламіногрупу (кожна або обидві арильні групи є такими, як визначено вище у відношенні арилтіогруп);

$\alpha$ -карбонілалкільну групу формули  $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ , де  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  вибрані з атомів водню, алкільних груп, що мають від 1 до 20 вуглецевих атомів, арильних груп (як визначено вище у відношенні арилтіогруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, що має від 1 до 4 вуглецевих атомів, заміщена арильною групою, визначеною вище у відношенні арилтіогруп), за умови, що один з  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  представляє атом водню;

$\text{R}^c$  вибраний з атома водню, алкільної групи,

що має від 1 до 20 вуглецевих атомів, арильних груп (як визначено вище у відношенні арилтіогруп), аралкільної групи (в якій алкільна група, що має від 1 до 4 вуглецевих атоми заміщена арильною групою, визначеною вище у відношенні арилтіогруп), алкоксигрупи, що має від 1 до 6 вуглецевих атомів, аміногрупи або моно- або діалкіламіногрупи, як вони визначені вище.

Таким чином, в більш загальному аспекті, даний винахід відноситься до способів, в яких на першій стадії утворюється 21-похідне з використанням нуклеофільного реагенту. Такі сполуки називаються як 21-Nuc-сполуки. Переважні вихідні речовини 21-Nuc-сполуки володіють структурою формули (XIV):



де, щонайменше, одне кільце А або Е є хіноліним.

Таким чином, крім використання 21-ціаносполук, передбачаються також способи з використанням інших нуклеофільміруючих сполук, які утворюють аналогічні сполуки формули (XVI), в якій положення 21 захищене іншою нуклеофільною групою, 21-Nuc-групою. Наприклад, 21-Nuc-сполуку формули (XVI) з алкіламінозамісником за положенням 21 можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули (XV), в якій R<sup>21</sup> представляє гідроксигрупу, з відповідним алкіламіном. 21-Nuc-сполуку формули (XVI) з алкілтіозамісником за положенням 21 можна також одержати шляхом взаємодії сполуки формули (XV), в якій R<sup>21</sup> представляє гідроксигрупу, з відповідним алкантіолом. Альтернативно, 21-Nuc-сполуку формули (XVI) з α-карбоніалкільним замісником за положенням 21 можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули (XV), в якій R<sup>21</sup> представляє гідроксигрупу, з відповідною карбонільною сполукою, як правило, в присутності основи. Для інших 21-Nuc-сполук доступні інші способи.

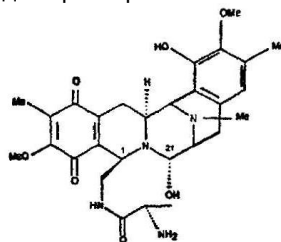
Наявність 21-ціаногрупи необхідна для деяких кінцевих продуктів, а саме, ектейнасцидину 770 і фталасцидину, в той час як для інших кінцевих продуктів вона діє як захисна група, яку можна легко перетворити в інший замісник, такий як 21-гідроксигрупа. Використання 21-ціаносполуки як вихідної речовини ефективно стабілізує дану молекулу під час подальших стадій синтезу, поки цю групу не видалять (необов'язково). Інші 21-Nuc-сполуки можуть володіти цією ж і іншими перевагами.

Переважають вихідні речовини включають сполуки формули (XV) або (XVI), де R<sup>14a</sup> і R<sup>14b</sup>, обидва, є воднем. Переважають вихідні речовини включають також сполуки формули (XV) або (XVI), де R<sup>15</sup> представляє водень. Крім того, переважні вихідні речовини включають сполуки формули (XV) або (XVI), в якій кільце Е представляє фенольне кільце. Переважають вихідні речовини додатково включають сполуки формули (XV) або (XVI), в якій, щонайменше, один, але краще, щонайменше, два

або три з R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup> і R<sup>18</sup> не є воднем.

Приклади відповідних вихідних речовин для даного винаходу включають сафрамідин А, сафрамідин В, сафрамідин С, сафрамідин G, сафрамідин Н, сафрамідин S, сафрамідин Y<sub>3</sub>, сафрамідин Y<sub>d1</sub>, сафрамідин A<sub>d1</sub>, сафрамідин Y<sub>d2</sub>, сафрамідин AN<sub>2</sub>, сафрамідин AN<sub>2</sub>Ac, сафрамідин AN<sub>1</sub>, сафрамідин AN<sub>1</sub>Ac, сафрамідин AR<sub>3</sub>, ренієрамідин А, ренієрамідин В, ренієрамідин С, ренієрамідин D, ренієрамідин Е, ренієрамідин F, ксесетомідин, сафрамідин D, сафрамідин F, сафрамідин Mx-1, сафрамідин Mx-2, сафрамідин А, сафрамідин В і сафрамідин R. Переважні вихідні речовини мають ціаногрупу в положенні 21, для групи R<sup>21</sup>.

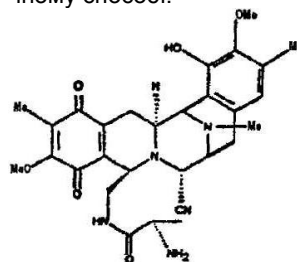
У особливо переважному аспекті даний винахід включає напівсинтетичний спосіб, в якому стадії перетворення застосовуються до сафрацину В:



Сафрацин В

Сафрацин В представлений системою кілець, вельми спорідненою ектейнасцидинам. Дана сполука має таку ж структуру з п'яти кілець і таке ж заміщення в правосторонньому ароматичному кільці Е.

Більш переважні вихідні речовини даного винаходу мають 21-ціаногрупу. У цей час найбільш переважна сполука даного винаходу являє собою сполуку Формули 2. Дану сполуку одержують безпосередньо з сафрацину В і її розглядають як ключову проміжну сполуку в даному напівсинтетичному способі.



сполука 2

Ціаносафрацин В одержують ферментацією штаму *Pseudomonas fluorescens*, що продукує сафрацин В, а одержане культуральне середовище обробляють з використанням іонів ціаніду. Переважним штамом *Pseudomonas fluorescens* є штам A2-2, FERM BP-14, який використовується в способі EP-A-055299. Відповідним джерелом іонів ціаніду є ціанід калію. При звичайній обробці культуральне середовище фільтрують і додають надлишок іонів ціаніду. Після відповідного періоду струшування, наприклад, протягом 1 години, значення рН доводять до лужного, наприклад, рН9,5, і екстрагування органічними розчинниками дає неочищений екстракт, який можна надалі очистити з одержанням ціаносафрацину В.

Загалом, перетворення вихідної 21-ціаносполуки в продукт даного винаходу включає:

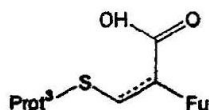
- а) перетворення, при необхідності, хінонової системи кільця Е в фенольну систему;
- б) перетворення, при необхідності, хінонової системи кільця А в фенольну систему;
- с) перетворення фенольної системи кільця А в метилендіоксифенольне кільце;
- д) утворення місточкової спіроциклічної системи формули (IV), (VI) або (VII) за положенням 1 і положенням 4 в кільці В; і
- е) відповідну дериватизацію (одержання похідних), таку як ацилювання.

Стадія (а) перетворення, при необхідності, хінонової системи кільця Е в фенольну систему може здійснюватися за допомогою процедур традиційного відновлення. Відповідною системою реагентів є водень з каталізатором паладій на вуглеці, хоча можна використати і інші відновні системи.

Стадія (б) перетворення, при необхідності, хінонової системи кільця А в фенольну систему, аналогічна стадії (а), і більш докладного пояснення не вимагає.

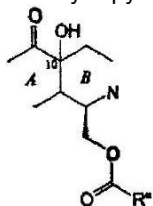
Стадію (с) перетворення фенольної системи кільця А в метилендіоксифенольне кільце, можна здійснити декількома способами, зокрема, разом зі стадією (б). Наприклад, хінонове кільце А можна деметилювати за метоксизамісником в положенні 7 і відновити до дигідрохінону, а кільце замкнути за допомогою відповідного електрофільного реагенту, такого як  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\text{BrCH}_2\text{Cl}$  або аналогічний бівалентний реагент, що безпосередньо дає метилендіоксиспиральну систему, або за допомогою бівалентного реагенту, такого як тіокарбонілдіімідазол, який дає заміщену метилендіоксиспиральну систему, яку можна перетворити в необхідне кільце.

Стадія (д) звичайно здійснюється шляхом відповідного заміщення за положенням 1 за допомогою місточкового реагенту, який може сприяти утворенню необхідного містка, формуючи ексендо хіноновий метид за положенням 4 і даючи можливість даному метиду взаємодіяти із 1-замісником для створення місточкової структури. Переважні місточкові реагенти мають формулу (XIX)



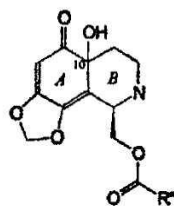
де Fu означає захищену функціональну групу, таку як група  $\text{-NHProt}^{4a}$  або  $\text{Oprot}^{4b}$ ,  $\text{Prot}^3$  представляє захисну групу, а пунктиром показаний необов'язковий подвійний зв'язок.

Відповідно, дана метидна сполука утворюється шляхом першого введення гідроксигрупи за положенням 10 в місці сполуки кільця А і В, що дає неповну структуру формули (XX):



або більш переважно неповну структуру фор-

мули (XXI):



де група R' вибрана для необхідної групи формули (IV), (V), (VI) або (VII). Що стосується перших двох таких груп, група R' звичайно приймає вигляд  $\text{-CHF}_2\text{-CH}_2\text{-Sprot}^3$ . Захисні групи згодом можна видалити і модифікувати відповідним чином, що дає необхідну сполуку.

Типова методика для стадії (д) розкрита [в Патенті США №5721362], включеного шляхом посилання. Конкретне посилання зроблене на розділ в стовпці 8, стадія (1), і Приклад 33 даного Патенту США, а також відповідні розділи.

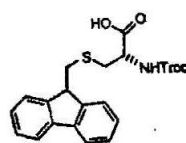
Дериватизація (одержання похідного) на стадії (е) може включати ацилювання, наприклад, у разі групи  $\text{R}^a\text{-CO-}$ , а також перетворення групи  $12\text{-NCH}_3$  в  $12\text{-NH}$  або  $12\text{-NCH}_2\text{CH}_3$ . Таке перетворення можна здійснити перед або після інших стадій з використанням доступних способів.

Як ілюстрація, можна трансформувати в проміжну сполуку 25:

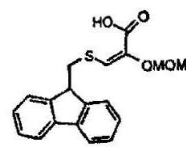


#### INT-25

і, виходячи з даного похідного, представляється можливим ввести ряд цистеїнових похідних, які можна трансформувати в сполуки даного винаходу. Переважні цистеїнові похідні ілюструються наступними двома сполуками:



#### Int-29



#### Int-37

Один спосіб даного винаходу трансформує ціаносафразин В у проміжну сполуку Int-25 за допомогою послідовних реакцій, які включають, головним чином, (1) видалення метоксигрупи, що знаходиться в кільці А, (2) відновлення кільця А і утворення метилендіоксигрупи в одну стадію (в одній посудині), (3) гідроліз амідної функції, що знаходиться у вуглеці 1, (4) трансформацію одержаної аміногрупи в гідроксильну групу, див. схему V.



мули Int-32 з 2екв. ангідриду трифторметансульфонової кислоти і 5екв. ДМСО, (2) подальша взаємодія з 8екв. діізопропілетиламіну, (3) подальша взаємодія з 4екв. трет-бутилового спирту, (4) подальша взаємодія з 7екв. 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідину, (5) подальша взаємодія з 10екв. оцтового ангідриду;

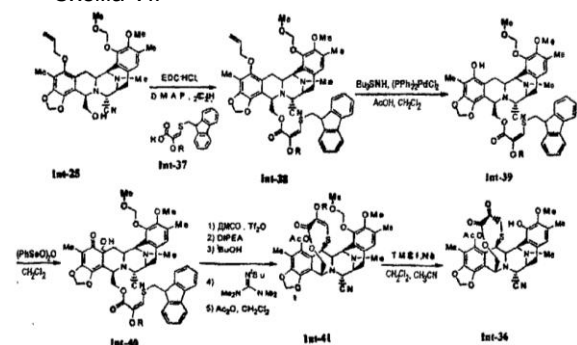
трансформування лактонової сполуки Int-33 в гідроксильну сполуку Int-34 шляхом видалення захисної групи MOM за допомогою TMSI;

відщеплення N-трихлоретоксикарбонільної групи сполуки формули Int-34 для одержання сполуки Int-35 шляхом взаємодії з Zn/AcOH;

трансформування аміносполуки Int-35 у відповідний  $\alpha$ -кетолактон Int-36 шляхом взаємодії з N-метилпіридинійкарбоксальдегідхлоридом, з подальшою взаємодією з DBU.

Перетворення проміжної сполуки Int-25 в ET-743 з використанням цистеїнового похідного Int-37 можна здійснити аналогічним способом і за допомогою тих же реагентів, що і з цистеїновим похідним Int-29, виключаючи трансформації (f) і (g). Послідовність реакцій ілюструється в наступній схемі VII:

Схема VII



Потрібно відразу мати на увазі, що дані способи синтезу можна легко модифікувати, зокрема, шляхом відповідної зміни вихідної речовини і реагентів, для того, щоб одержати сполуки даного винаходу з різними конденсованими кільцевими системами або з різними замісниками.

#### Нові Активні Сполуки

Винахідниками встановлено, що сполуки даного винаходу володіють активністю при лікуванні рака, такого як лейкоз, рак легень, рак товстої кишки, рак нирок і меланоми.

Відповідно до цього, даний винахід пропонує спосіб лікування ссавця, зокрема, людини, ураженої раком, який включає введення такому ураженому індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

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

Приклади фармацевтичних композицій включають тверді (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і т.п.) або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) склади, в залежності від відповідної композиції і композиції для перорального, місцевого або парентерального введення, і вони можуть містити чисто дану сполуку або в поєднанні з яким-небудь носієм або іншими фармакологічно активними

сполуками. Дані композиції потребують стерилізації при парентеральному введенні.

Введення сполук або композицій даного винаходу може здійснюватися будь-яким відповідним способом, у вигляді, наприклад, внутрішньовенної інфузії (вливання), пероральних препаратів, внутрішньоочеревинного або внутрішньовенного введення. Переважно, використовують час інфузії до 24 годин, більш переважно 2-12 годин, і найбільш переважно 2-6 годин. Короткий інфузійний час, який дозволяє здійснювати лікування без ночівлі у лікарні, представляється особливо бажаним. При необхідності, однак, інфузію можна здійснювати 12-24 години або навіть більш тривало. Інфузію можна здійснювати з відповідними інтервалами, скажімо, 2-4 тижні. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу можуть доставлятися за допомогою ліпосом або інкапсулюванням наносфер для уповільненого вивільнення композицій або за допомогою інших стандартних засобів доставки.

Коректування дози сполук повинне змінюватися відповідно до конкретної композиції, способу застосування і конкретного місця дії, пацієнта і пухлини, що зазнають лікування. Повинні бути взяті до уваги і інші фактори, на зразок віку, ваги тіла, статі, харчування, часу введення, швидкості екскреції, стану даного пацієнта, поєднання лікарських засобів, чутливості до лікарських засобів і важкості захворювання. Введення можна здійснювати безперервно або періодично в рамках гранично допустимої дози.

Сполуки і композиції даного винаходу можуть використовуватися разом з іншими лікарськими засобами, що забезпечує комбіновану терапію. Ці інші лікарські засоби можуть входити до складу тієї ж композиції, або являти собою окрему композицію для введення в той же самий час або в інший час. Природа цього іншого лікарського засобу особливо не обмежена, а відповідні кандидати включають:

a) лікарські засоби з антимітотичною дією, такою як таксанові лікарські засоби (наприклад, таксол, паклітаксел, такотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкрисдин, вінбластин), особливо ті з них, мішенню яких є елементи цитоскелету, в тому числі, модулятори мікротрубочок;

b) лікарські антиметаболіти, такі як 5-фторурацил, цитарабін, гемцитабін, пуринові аналоги, такі як пентостатин, метотрексат;

c) алкілюючі агенти, такі як азотистий іприт (наприклад, циклофосфамід або іфосфамід);

d) лікарські засоби, які діють на ДНК, такі як антрациклінові лікарські засоби адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;

e) лікарські засоби, які діють на топоізомерази, такі як етопозид;

f) гормони і гормональні агоністи або антагоністи, такі як естрогени, антиестрогени (тамоксифен і споріднені сполуки) і андрогени, флутамід, леупорелін, гoserelin, ципротрон або октреотид;

g) лікарські засоби, які діють на сигнальну трансдукцію в пухлинних клітинах, включаючи похідні антитіл, такі як герцептин;

h) алкілюючі лікарські засоби, такі як лікарські

засоби на основі платини (цисплатин, карбонплатин, оксалиплатин, пароплатин) або нітрозосечовини;

і) лікарські засоби потенційно діючі на метастази пухлин, такі як інгібітори матричних металопротеїназ;

ж) генну терапію і антисмислові агенти;

к) терапевтичні агенти на основі антитіл;

л) інші біологічно активні сполуки морського походження, а саме дідемініни, такі як аплідін;

м) стероїдні аналоги, зокрема дексаметазон;

н) протизапальні лікарські засоби, зокрема дексаметазон; і

о) протиблювотні засоби, зокрема дексаметазон. Крім того, даний винахід розповсюджується на сполуки даного винаходу для їх застосування в способі лікування, а також для застосування даних сполук для одержання композицій для лікування рака.

#### Цитотоксична Активність

Клітинні культури. Клітини підтримують в логарифмічній фазі зростання в мінімальному основному середовищі Ігла, урівноваженому солями за Ерлом, з 2,0мМ L-глутаміну, із замініми амінокислотами, у відсутності бікарбонату натрію (ЕМЕМ/неаа); з додаванням 10% сироватки плоду теляти (FCS),  $10^{-4}$ М бікарбонату натрію і 0,1г/л пеніциліну G + сульфат стрептоміцину.

Застосовують просту методику визначення і порівняння протипухлинної активності даних сполук з використанням адаптованої форми способу, описаного у Bergeron і співавт. (1984). Лінія пухлинних клітин, що використовується, являє собою Р-388 (супензійна культура лімфоїдної пухлини миші DBA/2), А-549 (моношарова культура карциноми легень людини), НТ-29 (моношарова культура карциноми товстої кишки людини) і MEL-28 (моношарова культура меланому людини).

Клітини Р-388 висівають в 16мм ямки з щільністю  $1 \times 10^4$  клітин на ямку в 1мл аликвотах MEM 5FCS, що містить вказану концентрацію лікарського засобу. Окремі культури без лікарського засобу висівають для контрольного вирощування, щоб пересвідчитися в тому, що клітини залишаються в експонентній фазі зростання. Всі визначення здійснюють в подвійному повторі. Через три дні інкубації при 37°C, 10% CO<sub>2</sub> в атмосфері 98% вологості, визначають зразкову величину IC<sub>50</sub> шляхом порівняння зростання в ямках з лікарським засобом і в контрольних ямках.

А-549, НТ-29 і MEL-28 висівають в 16 мм ямки з щільністю  $2 \times 10^4$  клітин на ямку в 1мл аликвотах MEM 10FCS, що містить вказану концентрацію лікарського засобу. Окремі культури без лікарського засобу висівають для контрольного вирощування, щоб пересвідчитися в тому, що клітини залишаються в експонентній фазі зростання. Всі визначення здійснюють в подвійному повторі. Через три дні інкубації при 37°C, 10% CO<sub>2</sub> в 98% атмосфері вологості, визначають зразкову величину IC<sub>50</sub> шляхом порівняння зростання в ямках з лікарським засобом і в контрольних ямках.

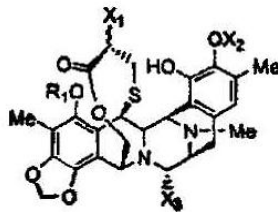
1. Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline, Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot and Carl W. Porter. Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidine catecholamine iron chelators

(Протипухлинна і антигерпесна активність хелатних сполук заліза зі спермидиновим катехоламідом). Biochem. Bioph. Res. Comm. 1984, 121(3), 848-854.

2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr. and Alexander Bioch. Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues (Дія ациклічних піримідинових нуклеозидних аналогів). J.

Med. Chem. 1981, 24 1078-1083.

Приклади біологічної активності сполук, описаних в даній заявці, представлені в Таблиці IV (IC<sub>50</sub> (нг/мл)) на наступних сторінках.



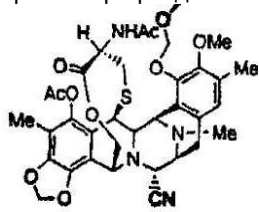
Сполука	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
4a	AcNH-	Me	OH	Ac	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1
4b	F <sub>3</sub> CCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4c	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	OH	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
4d	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4e	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4f	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	OH	Ac	100	100	100	100	100
4g	PhCONH-	Me	OH	Ac	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5
4h	CinnCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4i	n-F <sub>3</sub> C-CinnCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4k	BiomCONH-	Me	OH	Ac	10	10	10	10	10
4l	H <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH-	Me	OH	Ac	100	100	100	100	100
4m	BzNH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4n	PhNH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4p	NH <sub>2</sub> -ValCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4q	Ac-N-ValCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4r	CinnCO-N-ValCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4s	NH <sub>2</sub> -Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4t	Ac-N-Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	100	100	10	10	10
4u	CinnCO-N-Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4v	NH <sub>2</sub> -Ala-CONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4y	FmsSCH <sub>2</sub> CH(NHAlloC)CONH-	Me	OH	Ac	50	50	50	50	50
19	HO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21a	AcO-	Me	OH	Ac	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
21c	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21e	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21f	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	OH	Ac	>1000	>1000			
21h	CinnCOO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21i	MeSO <sub>3</sub> -	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
22a*	*AcO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0			
27	NH <sub>2</sub>	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	-
23	NH <sub>2</sub>	Me	CN	H	10	10			
24	NH <sub>2</sub>	H	CN	Ac	100	100			
3a	AcNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
25	AcNH-	Me	CN	H	10	10			
26	AcNH-	H	CN	Ac		100	100		
3b	F <sub>3</sub> CCONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3c	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3d	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3e	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3f	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	CN	Ac	>1*10 <sup>3</sup>	>1*10 <sup>3</sup>	>1*10 <sup>3</sup>	>1*10 <sup>3</sup>	>1*10 <sup>3</sup>
3g	PhCONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3h	CinnCONH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3i	n-F <sub>3</sub> C-CinnCONH-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3j	PhN-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5
6	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3k	BiomNH-	Me	CN	Ac	10	10	5	5	5
3l	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONH-	Me	CN	Ac	100	100	100	100	100
3m	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10
3n	BzNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3o	PhNH-	Me	CN	Ac		5	5		
3p	NH <sub>2</sub> -ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3q	Ac-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3r	CinnCO-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3s	NH <sub>2</sub> -Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3t	Ac-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10
3u	CinnCO-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	5	5	1	1	1
3v	NH <sub>2</sub> -AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3w	Ac-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3y	FmsSCH <sub>2</sub> CH(NHAlloC)CONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	50	50
3z	FmsSCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CONH-	Me	CN	Ac	50	50	50	50	50
28	Cl <sub>3</sub> CCOCONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
15	HO-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5
16*	*HO-	Me	CN	Ac		10	10		
17a	AcO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17b	F <sub>3</sub> CCOO-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
17c	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17e	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17f	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO-	Me	CN	Ac	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
17h	CinnCOO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17i	MeSO <sub>3</sub> -	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
18a*	*AcO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

#### ПРИКЛАДИ

##### Приклад 1

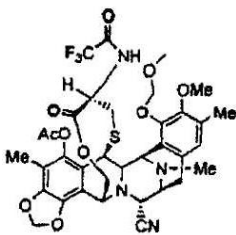
Спосіб А: До розчину 1екв. 1 (23 для 25), упорядковано разом з безводним толуолом з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(0,08M) в атмосфері аргону, додають 1,2екв. ангідриду. Реакцію відстежують за допомогою TLC і гасять кислотою або основою, екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і органічні шари сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.



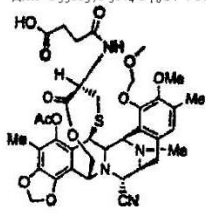
Сполука 2a (з використанням  $\text{Ac}_2\text{O}$  як ангідриду):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,77 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,53 (ушир.д, 1H), 5,18 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,58 (ддд, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,93 (ушир.д, 2H), 2,35-2,02 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,89 (с, 3H),  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,5, 165,7, 168,4, 143,7, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,4, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 58,8, 55,0, 54,5, 52,1, 41,8, 41,3, 32,6, 23,7, 20,9, 20,2, 16,1, 9,5; ESI-MS (мас-спектрометрія з електрогідродинамічним способом іонізації) m/z: Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{S}$ : 708,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 709,2.



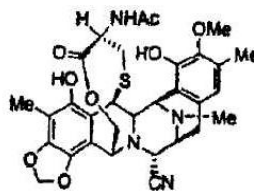
Сполука 2b (з використанням  $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$  як ангідрида):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,74 (с, 2H), 6,41 (ушир.д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,17 (дд, 2H), 5,05 (д, 1H), 4,60 (ушир.п, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 2H), 4,25-4,19 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 2H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,30-2,03 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,9, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 149,3, 148,5, 146,0, 141,2, 140,6, 132,0, 130,2, 124,8, 120,2, 117,9, 113,2, 102,1, 99,2, 61,5, 60,6, 59,7, 59,1, 58,7, 57,5, 54,9, 54,6, 52,9, 42,0, 41,4, 31,6, 23,8, 20,2, 14,1, 9,6; ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 762,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 709,2.



Сполука 21 (з використанням ангідриду янтарної кислоти):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,79 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,63 (ушир.д, 1H), 5,18 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,59-4,53 (м, 2H), 4,35 (д, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,92 (ушир.д, 2H), 2,69-2,63 (м, 2H), 2,53-2,48 (м, 2H), 2,38-2,07 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$ : 766,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 767,3.



Сполука 25 (із сполуки 23 з використанням 1 екв.  $\text{Ac}_2\text{O}$

як ангідриду):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,59 (с, 1H), 5,97 (дд, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,51 (д, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54-3,52 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 1H), 2,93-2,91 (м, 2H), 2,46 (дд, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (дд, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,90 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,1, 169,0, 148,3, 146,4, 146,0, 143,0, 136,4, 130,7, 129,2, 120,4, 119,0, 118,1, 112,4, 112,3, 107,8, 101,4, 61,1, 60,5, 59,2, 58,8, 54,7, 54,5, 51,6, 43,3, 41,4, 31,4, 23,8, 22,9, 16,2, 8,7; ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 580,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 581,3.

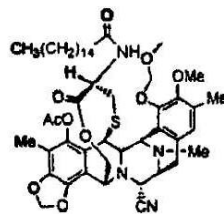
## Приклад 2

Спосіб В: До розчину 1екв. 1 (2р для 2t і 9, I 11 для 13e-f) і 1,5екв. кислоти, двічі упареному з безводним толуолом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05M) в атмосфері аргону, додають 2екв. DMAP і 2екв. EDC-HCl. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. 30хв. Після закінчення цього часу реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивають насиченим розчином солі і органічні шари сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.



Сполука 2e (з використанням  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$  як кислоти):

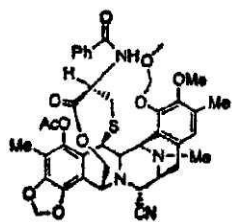
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,50 (ушир.д, 1H), 5,18 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,60 (ддд, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,18 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 2H), 2,93 (ушир.д, 2H), 2,29-1,99 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,31-1,23 (м, 10H), 0,89 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,9, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 130,9, 130,5, 125,7, 124,5, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,3, 58,7, 57,5, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 36,4, 32,7, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,7, 22,6, 20,3, 16,1, 14,0, 9,6; ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 792,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 793,3.



Сполука 2f (з використанням  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$  як кислоти):

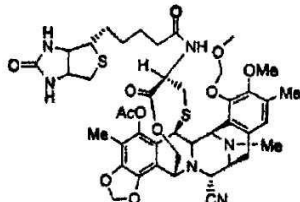
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (с, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,50 (ушир.д, 1H), 5,18 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,60 (ддд, 1H), 4,56-4,50 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,28 (ушир.с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,18 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,93-2,92 (ушир.д, 2H), 2,37-2,01 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,60-1,56 (м, 2H), 1,40-1,20 (м, 24H), 0,88 (т, 3H); ESI-MS m/z: Обчислено для  $\text{C}_{49}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 904,5. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 905,5.





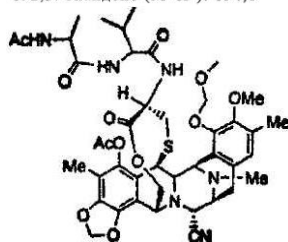
Сполука 2f (з використанням PhCO<sub>2</sub>H як кислоти):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69–7,66 (м, 2H), 7,57–7,46 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,06 (дд, 2H), 5,14 (дд, 2H), 5,07 (д, 1H), 4,76 (дт, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,36–4,33 (м, 2H), 4,24–4,18 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,49–3,46 (м, 2H), 2,94 (ушир.д, 2H), 2,62–2,55 (м, 1H), 2,28–1,93 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,93 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,5, 168,4, 166,4, 149,3, 148,4, 145,9, 141,1, 140,6, 134,5, 134,2, 131,6, 131,4, 130,5, 128,6, 126,9, 125,2, 124,5, 120,7, 118,0, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 60,2, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 53,2, 41,9, 41,4, 32,9, 23,9, 20,2, 15,7, 9,6; ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>O<sub>10</sub>S: 770,3. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 771,3



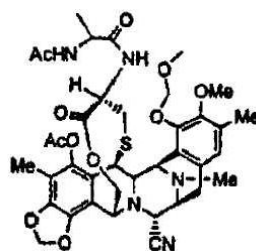
Сполука 2k (з використанням (+)-біотину як кислоти):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,39 (ушир.д, 1H), 5,18 (дд, 3H), 4,78 (д, 1H), 4,64–4,51 (м, 3H), 4,34–4,28 (м, 3H), 4,19 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,47–3,39 (м, 2H), 3,19–3,13 (м, 1H), 3,02–2,74 (м, 4H), 2,28–1,47 (м, 10H), 2,28 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,3, 171,3, 165,6, 163,7, 149,6, 148,4, 145,9, 141,0, 140,5, 131,1, 130,7, 125,8, 124,8, 120,2, 118,4, 113,7, 113,3, 102,0, 99,1, 61,5, 61,4, 61,3, 60,0, 59,6, 59,3, 58,4, 57,4, 56,1, 55,2, 54,6, 51,8, 42,2, 41,3, 41,1, 35,2, 32,1, 28,2, 28,1, 25,4, 24,0, 20,3, 16,1, 9,5; ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>43</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>S<sub>2</sub>: 892,3. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 894,1



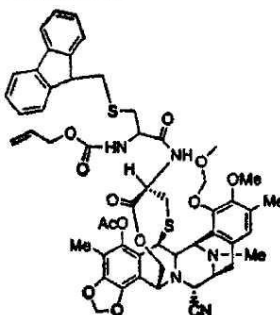
Сполука 2t (із сполуки 2p використанням Ac-L-аланіну як кислоти):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,74 (с, 1H), 6,60–6,56 (м, 1H), 6,26 (ушир.т, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,58 (ушир.т, 1H), 5,17 (дд, 2H), 5,00 (д, 1H), 4,64–4,60 (м, 1H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,48 (дт, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,20–4,14 (м, 2H), 4,12–4,05 (м, 1H), 3,75, 3,76 (2с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,47–3,42 (м, 2H), 2,98–2,89 (м, 2H), 2,42–1,98 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,36, 1,33 (2д, 3H), 1,06, 1,03 (2д, 3H), 0,94, 0,93 (2д, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,9, 170,2, 169,6, 169,7, 168,5, 149,6, 148,6, 145,9, 141,1, 140,5, 131,8, 130,3, 125,4, 124,4, 120,3, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 59,3, 58,5, 57,8, 57,7, 57,4, 54,9, 54,5, 52,0, 51,9, 48,9, 48,8, 42,0, 41,3, 32,7, 32,2, 32,1, 23,8, 23,1, 23,1, 20,3, 19,2, 19,2, 19,1, 18,4, 17,7, 17,7, 16,2, 9,5. ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S: 878,3. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 879,2



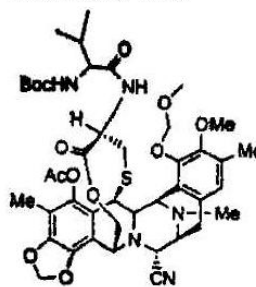
Сполука 2w (з використанням Ac-L-аланіну як кислоти):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,89, 6,77 (2с, 1H), 6,25 (дд, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,72, 5,55 (2ушир.д, 1H), 5,22–5,13 (2дд, 2H), 5,02, 5,01 (2д, 1H), 4,60–4,18 (м, 7H), 3,77, 3,74 (2с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,48–3,43 (м, 2H), 2,93–2,91 (ушир.д, 2H), 2,42–1,98 (м, 2H), 2,42, 2,37 (2с, 3H), 2,29, 2,28 (2с, 3H), 2,17, 2,15 (2с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,99, 1,97 (2с, 3H), 1,46, 1,22 (2д, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,5, 170,1, 169,9, 169,3, 169,2, 168,6, 149,8, 149,4, 148,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 140,4, 132,0, 131,6, 130,6, 130,2, 125,5, 124,9, 124,4, 120,4, 120,2, 117,9, 113,6, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 61,5, 60,4, 60,3, 59,6, 59,5, 59,4, 59,2, 58,8, 58,3, 57,5, 55,0, 55,0, 54,6, 52,2, 51,8, 48,6, 48,5, 42,1, 42,0, 41,4, 32,5, 32,4, 23,8, 23,7, 23,2, 23,2, 20,3, 19,9, 19,8, 16,0, 15,9, 9,6. ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>S: 779,3. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 780,2



Сполука 2y (з використанням FmSCH<sub>2</sub>CH(NHAlloc)CO<sub>2</sub>H як кислоти):

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77–7,67 (м, 4H), 7,42–7,26 (м, 4H), 6,75 (с, 1H), 6,12 (ушир.д, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,97–5,88 (м, 1H), 5,53 (ушир.д, 1H), 5,35–5,21 (м, 2H), 5,15 (дд, 2H), 4,99 (д, 1H), 4,61–4,55 (м, 4H), 4,34 (д, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,20–4,17 (м, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,45–3,40 (м, 1H), 3,21–3,14 (м, 1H), 3,04–2,83 (м, 5H), 2,41–2,03 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>54</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>: 1031,3. Знайдено (M<sup>+</sup>): 1032,2

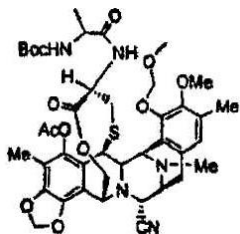


Сполука 7 (з використанням Вос-L-валіну як кислоти)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,86 (ушир.д, 1H), 5,15 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,98 (ушир.д, 1H), 4,63–4,60 (м, 1H), 4,55 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,22–4,16 (м, 2H), 3,83 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,48–3,42 (м, 2H), 2,93–2,90 (м, 2H), 2,41–2,03 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,01 (д, 3H), 0,87 (д, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 170,4, 170,2, 168,5, 165,2, 155,3, 148,6, 145,9, 141,1, 140,5, 131,6, 130,4, 125,5, 124,5, 120,5, 118,0, 113,5, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 60,0, 59,6, 59,3, 58,4, 57,5, 55,0, 54,6, 52,1,

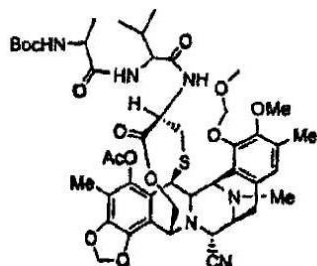


42,0, 41,4, 32,7, 31,6, 28,3, 23,8, 20,2, 19,1, 17,5, 16,3, 9,6.  
ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{43}H_{53}N_5O_{12}S$ : 865,4. Знайдено ( $M+H^+$ ): 866,3.



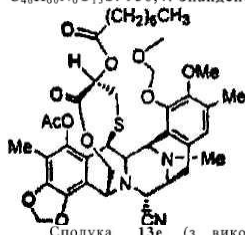
Сполука 8 (з використанням Вос-Л-аланіну як кислоти

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,81 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,86 (ушир.п, 1H), 5,16 (дл, 2H), 5,03 (ушир.п, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,56-4,50 (м, 2H), 4,34 (д, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,98-3,78 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,47-3,43 (м, 2H), 2,91 (ушир.д, 2H), 2,37-2,02 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,37 (д, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171,5, 170,1, 168,4, 154,6, 149,5, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,3, 130,4, 125,6, 124,4, 120,3, 117,9, 113,3, 101,9, 99,1, 61,4, 60,1, 59,6, 59,2, 58,5, 57,4, 54,9, 54,5, 52,1, 49,9, 41,8, 41,3, 32,4, 28,3, 23,8, 20,2, 19,5, 16,1, 9,5. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{41}H_{51}N_5O_{12}S$ : 837,3. Знайдено ( $M+H^+$ ): 838,4.



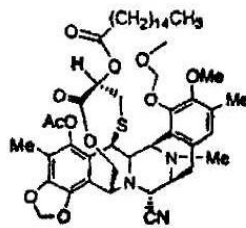
Сполука 9 (з використанням Вос-Л-аланіну як кислоти:

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,76 (с, 1H), 6,66 (ушир.д, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,58 (ушир.д, 1H), 5,17 (дл, 2H), 5,01 (д, 1H), 4,99 (ушир.п, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,19-4,05 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,47-3,42 (м, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,44-2,02 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,32 (д, 3H), 1,03 (д, 3H), 0,93 (д, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,1, 170,2, 169,7, 168,5, 149,7, 148,7, 145,9, 141,0, 140,5, 132,0, 130,2, 125,3, 124,4, 120,3, 117,9, 113,5, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 58,5, 57,7, 57,4, 55,0, 54,6, 51,9, 50,2, 42,0, 41,4, 32,7, 32,2, 28,2, 23,8, 20,3, 19,1, 18,1, 17,8, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{46}H_{60}N_6O_{13}S$ : 936,4. Знайдено ( $M^+$ ): 937,2.



Сполука 13e (з використанням 5 екв.  $CH_3(CH_2)_6CO_2H$

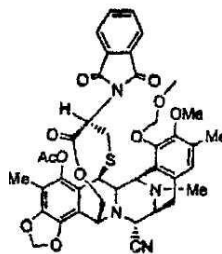
як кислоти, 7 екв. DMAP і 7 екв. EDC-HCl):  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,68 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 5,02-4,98 (м, 2H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,11 (дл, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 2,89-2,87 (м, 2H), 2,32-1,96 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,60-1,55 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 8H), 0,90 (т, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,5, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,8, 31,7, 29,1, 28,9, 24,7, 23,9, 22,6, 20,2, 15,9, 14,0, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{41}H_{53}N_5O_{11}S$ : 708,2. Знайдено ( $M+H^+$ ): 794,9.



Сполука 13f (з використанням 4 екв.  $CH_3(CH_2)_4CO_2H$  як кислоти, 6 екв. DMAP і 6 екв. EDC-HCl):  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,68 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 5,02-4,98 (м, 2H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,12 (дл, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,45-3,41 (м, 1H), 2,89-2,87 (м, 2H), 2,37-1,96 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,63-1,58 (м, 2H), 1,35-1,23 (м, 24H), 0,88 (т, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,9, 31,9, 31,7, 30,9, 29,7, 29,5, 29,3, 29,3, 29,2, 29,1, 24,7, 23,9, 22,7, 20,2, 15,9, 14,1, 9,6.

### Приклад 3

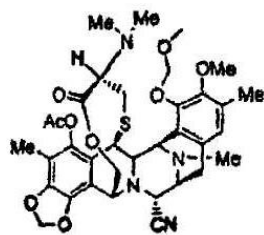
Спосіб С: До розчину 1екв. 1, двічі упареному з безводним толуолом в  $CH_2Cl_2$  (0,05M) в атмосфері аргону, додають 1,05екв. фталевого ангідриду. Через 30хв. реакцію охолоджують до  $0^\circ C$  і додають 2екв.  $Et_3N$  і 1,5екв.  $ClCO_2Et$ . Через 5хв. реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 7год. Потім її розбавляють  $CH_2Cl_2$ , промивають насиченим розчином  $NaHCO_3$  і органічний шар сушать  $Na_2SO_4$ . Флеш-хроматографія (гексан/ $EtOAc$ , 3:2) дає 2d з 85% виходом.



Сполука 2j:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,91-7,70 (м, 4H), 6,67 (с, 1H), 6,06 (дл, 2H), 5,19 (дл, 2H), 5,05 (д, 1H), 4,64-4,62 (м, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,12 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,50 (д, 1H), 3,41-3,40 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 2H), 2,36-2,11 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{41}H_{40}N_4O_{11}S$ : 796,2. Знайдено ( $M+H^+$ ): 797,2.

### Приклад 4

Спосіб D: До розчину 1екв. 1 в  $CH_3CN/CH_2Cl_2$  3:1 (0,025M) в атмосфері аргону додають 1екв. розчину формаліну (37%) і 1 екв.  $NaBH_3CN$ . Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Потім додають 2екв. оцтової кислоти до даного розчину, який придбаває оранжево-жовте забарвлення, і перемішують його протягом 1год. 30хв. Після закінчення цього часу реакційну суміш розбавляють  $CH_2Cl_2$ , нейтралізують  $NaHCO_3$  і екстрагують  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар сушать  $Na_2SO_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.

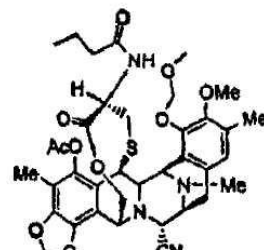


Сполука 2m:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,66 (с, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,17 (дд, 2H), 4,98 (д, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,15–4,13 (м, 1H), 3,95 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,54–3,41 (м, 3H), 2,92–2,80 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,17–2,07 (ушир.п, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,86 (дд, 2H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 694,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 695,3.

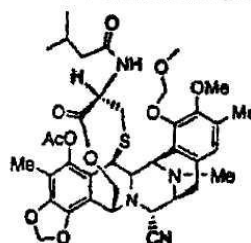
#### Приклад 5

Спосіб Е: До розчину 1екв. 1 (Ер для 3q-г, 3с для 3и, 3v

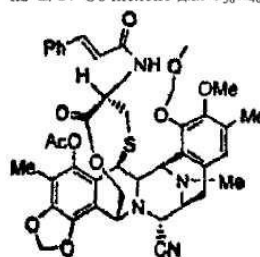
для 3х, 11 для 13с, 13h, 13l і 24 для 26) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,08М) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають 1,1екв. піридину. Потім реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і додають 1,1екв. хлорангідриду кислоти. Через 5хв. реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 45хв. Потім її розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.



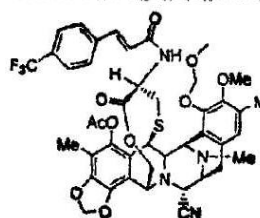
Сполука 2c (з використанням бутирилхлориду):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,52 (ушир.д, 1H), 5,17 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,61 (ддд, 1H), 4,52 (ушир.п, 1H), 4,34 (дд, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,17 (дд, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,47–3,43 (м, 2H), 2,92 (ушир.д, 2H), 2,34–1,98 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,71–1,58 (м, 2H), 0,96 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,7, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,3, 38,2, 32,7, 23,7, 20,2, 18,8, 16,1, 13,7, 9,5. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 736,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 737,2.



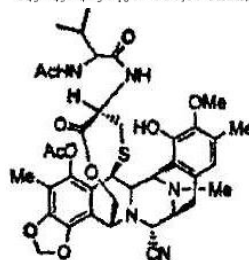
Сполука 2d (з використанням ізоварилхлориду):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 (с, 1H), 6,05 (дд, 1H), 5,50 (ушир.д, 1H), 5,17 (дд, 2H), 5,02 (д, 1H), 4,63 (ддд, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,35 (дд, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,18 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,47–3,43 (м, 2H), 2,92 (ушир.д, 2H), 2,30–1,92 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,93 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,3, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 141,0, 140,5, 130,9, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 118,0, 113,5, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,1, 59,6, 59,3, 58,6, 57,5, 55,0, 54,6, 51,8, 45,6, 41,9, 41,4, 31,8, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 750,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 751,3.



Сполука 2d (з використанням циннамоїлхлориду):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (д, 1H), 7,55–7,51 (м, 2H), 7,44–7,37 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,72 (д, 1H), 5,16 (дд, 2H), 5,05 (д, 1H), 4,71 (ддд, 1H), 4,54 (ушир.п, 1H), 4,35 (дд, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,22–4,17 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,48–3,44 (м, 2H), 2,97–2,95 (м, 2H), 2,51–2,45 (м, 1H), 2,27–2,03 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,5, 168,4, 164,5, 149,7, 148,5, 145,8, 142,1, 141,0, 140,4, 134,7, 131,1, 130,5, 129,8, 128,8, 127,9, 125,5, 124,4, 120,4, 119,7, 118,0, 113,4, 113,3, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 59,2, 58,8, 57,4, 54,9, 54,5, 52,6, 41,7, 41,4, 32,7, 23,8, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 796,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 797,2.

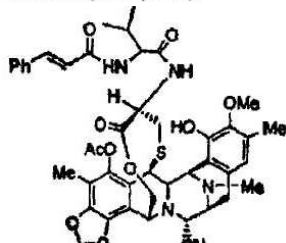


Сполука 2i (з використанням транс-3-трифторметилу цинамоїлхлориду):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82–7,51 (м, 5H), 6,85 (с, 1H), 6,29 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,75 (д, 1H), 5,17 (дд, 2H), 5,05 (д, 1H), 4,73–4,69 (м, 1H), 4,55 (ушир.п, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,23–4,18 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,48–3,44 (м, 2H), 2,96 (ушир.д, 2H), 2,49–2,44 (м, 1H), 2,27–2,04 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,3, 168,4, 163,8, 149,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 135,5, 134,6, 131,6, 131,0, 130,6, 129,5, 126,3, 126,2, 125,6, 124,4, 123,7, 123,6, 121,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,3, 102,0, 99,2, 61,4, 60,4, 59,6, 59,2, 58,9, 57,5, 54,9, 54,5, 52,6, 41,8, 41,4, 32,6, 23,8, 20,3, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 864,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 865,0.



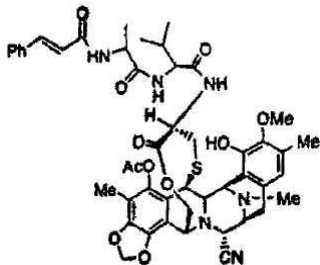
Сполука 3q (із сполуки 3p з використанням ацетилхлориду):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,54 (с, 1H), 6,08 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,59 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,67 (дт, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,26 (дд, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 4,09 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,29-1,98 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,06 (д, 3H), 0,96 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,2, 169,5, 168,6, 148,1, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,3, 58,8, 57,7, 54,7, 54,6, 51,8, 42,0, 41,5, 32,7, 32,3, 23,8, 23,3, 20,5, 19,1, 18,0, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ : 763,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 764,3



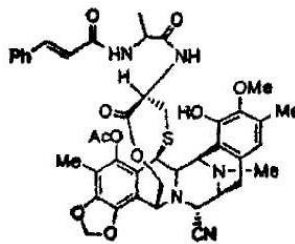
Сполука 3q (із сполуки 3p з використанням циннамоїлхлориду):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (д, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 3H), 6,57 (с, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,64 (д, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,70-4,67 (м, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,30-4,24 (м, 3H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,45 (ушир.д, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,28-2,03 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,10 (д, 3H), 1,00 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,2, 170,1, 169,4, 168,5, 165,3, 148,1, 145,9, 143,4, 141,2, 140,4, 134,8, 130,5, 130,1, 129,7, 128,8, 127,8, 120,6, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,4, 58,9, 57,7, 54,7, 54,6, 51,9, 42,0, 41,5, 32,7, 23,8, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ : 851,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 852,3.



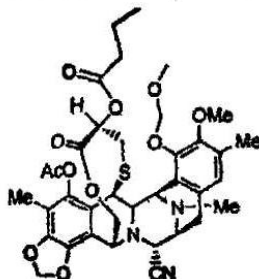
Сполука 3u (із сполуки 3s з використанням циннамоїлхлориду):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (д, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,38-7,35 (м, 3H), 6,62 (д, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,60 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,68-4,60 (м, 2H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,26 (дд, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 4,10 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,45-3,43 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,30-2,03 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,41 (д, 3H), 1,04 (д, 3H), 0,94 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,8, 170,2, 169,6, 168,5, 165,4, 148,0, 145,9, 143,3, 141,6, 141,1, 140,5, 134,7, 130,6, 129,8, 129,8, 128,8, 127,8, 120,3, 120,1, 118,7, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,3, 59,4, 58,8, 57,8, 54,7, 54,6, 51,9, 49,0, 42,1, 41,5, 32,6, 32,3, 23,8, 20,5, 19,2, 18,6, 17,7, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$ : 922,4. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 923,1.



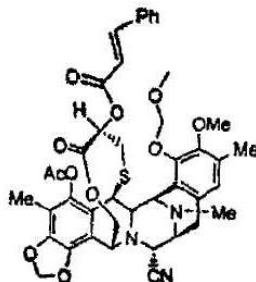
Сполука 3x (із сполуки 3v з використанням циннамоїлхлориду):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (д, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 6,48 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,84 (с, 1H), 5,58 (д, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,36-4,8 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,45-3,43 (м, 2H), 2,92 (д, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,28-2,03 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,54 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,4, 170,1, 168,6, 164,9, 148,2, 145,9, 143,2, 141,1, 134,8, 130,5, 130,0, 129,7, 128,8, 127,8, 120,4, 120,4, 120,0, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,4, 60,6, 60,4, 59,3, 59,1, 54,8, 54,6, 51,7, 48,7, 41,9, 41,5, 32,5, 23,8, 20,5, 20,0, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ : 823,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 824,3.



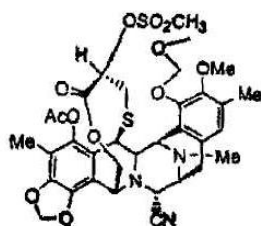
Сполука 13c (із сполуки 11 з використанням 20 екв.

бутирилхлориду і 30 екв. пиридин):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,62 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,17 (дд, 2H), 5,02 (ушир.т, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,57 (ушир.п, 1H), 4,34 (дд, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,12 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 2,88 (ушир.д, 2H), 2,30-2,16 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 2H), 0,98 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,5, 168,8, 167,3, 149,1, 148,4, 146,0, 141,3, 140,9, 131,0, 125,6, 125,0, 121,2, 118,3, 113,8, 113,3, 102,2, 99,4, 71,7, 61,7, 60,3, 60,0, 59,4, 58,8, 57,6, 55,2, 54,9, 41,9, 41,7, 36,1, 32,0, 24,2, 20,5, 18,5, 16,1, 13,9, 9,8. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$ : 737,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):

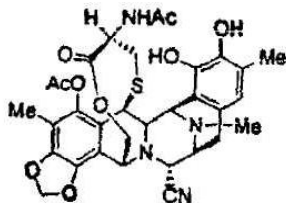


Сполука **13h** (із сполуки **11** з використанням 5 екв. циннамілхлориду, 7,5 екв. пиридин і  $\text{CH}_3\text{CN}$  як співрозчинник):

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (д, 1H), 7,56–7,53 (м, 2H), 7,43–7,39 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,22–5,13 (м, 3H), 5,04 (д, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,48 (д, 1H), 3,43–3,39 (м, 1H), 2,90–2,88 (м, 2H), 2,47–2,41 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07–2,03 (м, 1H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,6, 167,1, 165,6, 148,8, 148,2, 145,7, 141,1, 140,6, 134,4, 130,9, 130,7, 130,4, 128,9, 128,2, 128,1, 125,2, 124,7, 120,9, 118,1, 117,3, 113,7, 113,1, 102,0, 99,2, 71,9, 61,5, 60,0, 59,8, 59,3, 58,5, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,8, 23,9, 20,2, 16,0, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ : 797,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 798,8.



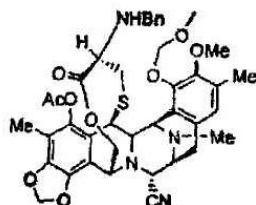
Сполука **13II** (із сполуки **11** з використанням 5 екв. метансульфонілхлориду і 5 екв.  $\text{Et}_3\text{N}$  як основа):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,65 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,17 (дд, 2H), 5,00 (д, 1H), 4,93 (дд, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,34 (дд, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,16–4,12 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,44–3,39 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,96–2,81 (м, 2H), 2,50–2,42 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,04–1,97 (м, 1H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ : 745,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 746,2.



Сполука **26** (із сполуки **24** з використанням 1,05 екв. ацетилхлориду і у відсутності основи):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 6,05 (д, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,60 (д, 1H), 5,59 (ушир.п, 1H), 5,03 (д, 1H), 4,58–4,53 (м, 2H), 4,27 (с, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,20–4,16 (м, 2H), 3,43–3,42 (м, 2H), 2,90–2,88 (м, 2H), 2,27–2,11 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,85 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4, 169,5, 168,9, 145,8, 144,5, 140,9, 140,4, 139,9, 127,1, 123,6, 120,1, 119,8, 119,2, 118,1, 113,5, 113,4, 102,0, 61,3, 60,4, 59,2, 58,9, 54,7, 54,5, 52,0, 41,7, 41,4, 32,3, 23,5, 22,8, 20,6, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 650,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 709,2.

#### Приклад 6

Спосіб F: До розчину 1 екв. **1** в ДМФ (0,03M) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають 0,9 екв.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  і 0,9 екв.  $\text{BnBr}$ . Через 2 год. 30 хв. реакцію гасять 1 мкл  $\text{AcOH}$ , розбавляють гексан/ЕЮАс (1:3), промивають  $\text{H}_2\text{O}$  і екстрагують гексан/ЕЮАс (1:3). Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисту сполуку **2n**.



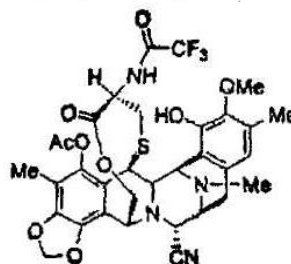
Сполука **2n**:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32–7,20 (м, 5H), 6,56 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,15 (дд, 2H), 5,04 (д, 1H), 4,51 (ушир.п, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,25–4,23 (м, 2H), 4,12 (дд, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,62 (дд, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,44–3,40 (м, 2H), 3,38–3,20 (м, 1H), 3,19–2,84 (м, 2H), 2,36–1,91 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,91 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,7, 168,6, 149,3, 148,2, 145,6, 140,9, 140,4, 139,9, 131,5, 130,3, 128,3, 128,1, 126,9, 124,9, 124,7, 120,9, 118,1, 113,8, 113,2, 101,9, 99,1, 61,5, 59,7, 59,6, 59,5, 59,2, 58,9, 57,4, 54,9, 54,7, 51,3, 41,5, 41,4, 33,3, 23,8, 20,3, 15,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 756,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 779,2.

#### Приклад 7

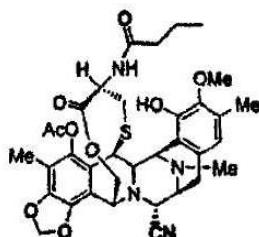
Спосіб G: До розчину 1 екв. **2a-n**, **2t**, **2w**, **2y**, **11**, **12\***, **13a-c**, **13e-f**, **13h**, **1311**, **14a\*** або **7-9** в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5:4 (0,026M) в атмосфері аргону додають бекв.  $\text{NaI}$  і бекв. свіжеперегнаного  $\text{TMSCl}$ . Через 20 хв. реакцію гасять насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивають  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (x3) або  $\text{NaCl}$ . Водний шар екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає сполуки **3a-n**, **3r**, **3s-t**, **3v-w**, **3z**, **15**, **16\***, **17a-c**, **17e-f**, **17h**, **17II**, **18a\***.



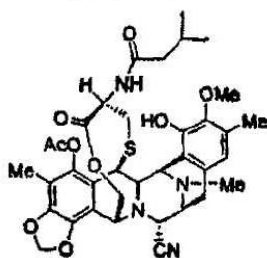
Сполука **3a** (з **2a**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,52 (ушир.п, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,58 (дд, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,27–4,25 (м, 2H), 4,19–4,15 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,44–3,43 (м, 2H), 2,92–2,90 (м, 2H), 2,36–2,02 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,88 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,5, 168,8, 168,4, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,9, 129,0, 120,3, 119,0, 117,9, 113,5, 102,0, 61,3, 60,3, 60,2, 59,3, 58,9, 54,7, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 32,4, 23,7, 22,8, 20,4, 16,0, 9,5. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 664,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 665,2.



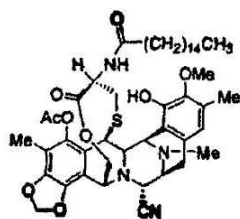
Сполука **3b** (з **2b**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,52 (с, 1H), 6,41 (ушир.п, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,72 (с, 1H), 5,05 (д, 1H), 4,60 (ушир.п, 1H), 4,54–4,51 (м, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,26–4,18 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,46–3,42 (м, 2H), 2,97–2,80 (м, 2H), 2,44–2,38 (м, 1H), 2,30–2,03 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,8, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 147,6, 146,0, 143,1, 141,2, 140,5, 130,5, 129,9, 120,7, 120,6, 120,1, 118,0, 117,9, 113,2, 101,1, 61,4, 60,7, 60,1, 59,5, 58,9, 54,6, 54,5, 52,8, 42,0, 41,5, 31,9, 23,8, 20,4, 15,6, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 718,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 719,2.



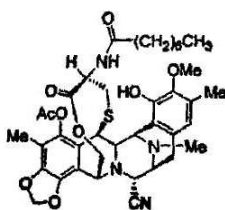
Сполука 3e (з 2e):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,54 (с, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,49 (ушир.д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,61 (ддд, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,27-4,24 (м, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,44-3,41 (м, 2H), 2,90 (ушир.д, 2H), 2,31-1,94 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,67-1,57 (м, 2H), 0,95 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,8, 170,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,4, 102,0, 61,4, 60,2, 59,4, 58,9, 54,7, 54,5, 51,7, 41,8, 41,4, 38,2, 32,6, 23,8, 20,5, 18,8, 16,0, 13,7, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 692,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 693,9.



Сполука 3d (з 2d):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,54 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,48 (ушир.д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,66-4,60 (м, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,27-4,23 (м, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,44-3,42 (м, 2H), 2,90 (ушир.д, 2H), 2,33-1,90 (м, 5H), 2,33 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,92 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,3, 170,6, 168,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,1, 140,4, 130,8, 129,0, 127,6, 120,5, 120,3, 119,1, 118,0, 113,5, 102,0, 74,2, 61,4, 60,3, 59,4, 58,8, 54,7, 54,6, 51,7, 45,5, 41,9, 41,5, 32,7, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 706,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 729,2.



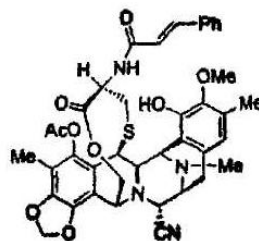
Сполука 3e (з 2e):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,54 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,48 (ушир.д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,60 (ддд, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,27-4,24 (м, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 2H), 2,91 (ушир.д, 2H), 2,32-1,97 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,62-1,41 (м, 2H), 1,390-1,25 (м, 8H), 0,85 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,0, 170,6, 168,4, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,7, 113,5, 102,0, 61,4, 60,3, 59,4, 58,9, 54,7, 54,6, 51,8, 41,8, 41,5, 36,3, 32,6, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,8, 22,6, 20,5, 16,1, 14,0, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 748,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 749,3.



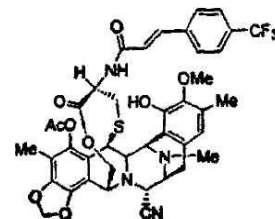
Сполука 3f (з 2f):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,55 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,73 (с, 1H), 5,48 (ушир.д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,60 (ддд, 1H), 4,56-4,50 (ушир.п, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 4,20-4,14 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 2,92-2,90 (ушир.д, 2H), 2,35-1,95 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,38-1,20 (м, 24H), 0,88 (т, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{47}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 860,4. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 861,5.



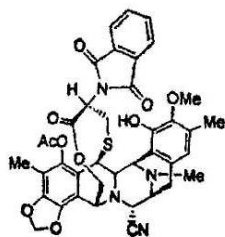
Сполука 3g (з 2g):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69-7,66 (м, 2H), 7,57-7,45 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 6,35 (д, 1H), 6,06 (дд, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,26-4,18 (м, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,47-3,45 (м, 2H), 2,92 (ушир.д, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,28-1,93 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,93 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,7, 170,5, 166,4, 147,7, 145,9, 143,0, 141,1, 140,5, 134,2, 131,6, 130,8, 129,4, 128,6, 127,0, 120,4, 118,5, 118,0, 113,7, 113,4, 102,0, 61,5, 60,3, 60,1, 59,7, 58,8, 54,7, 53,1, 41,9, 41,5, 32,8, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 726,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 727,2.



Сполука 3h (з 2h):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (д, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 3H), 6,63 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,79 (с, 1H), 5,73 (д, 1H), 5,05 (д, 1H), 4,71 (ддд, 1H), 4,55 (ушир.п, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 2H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,29-2,03 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4, 168,4, 164,5, 148,1, 145,8, 143,1, 142,0, 141,0, 140,4, 134,7, 130,8, 129,8, 129,2, 128,8, 127,9, 120,2, 119,8, 118,9, 118,0, 113,6, 113,3, 102,0, 61,4, 60,4, 60,2, 59,4, 59,0, 54,6, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 752,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 775,8.

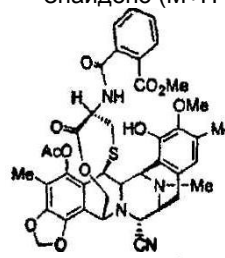


Сполука 3i (з 2i):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,66-7,51 (м, 4H), 6,64 (с, 1H), 6,26 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,74 (д, 1H), 5,05 (д, 1H), 4,72 (ддд, 1H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,26 (дд, 1H), 4,22-4,16 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,46-3,44 (м, 2H), 2,94 (ушир.д, 2H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,30-2,03 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,3, 163,9, 148,1, 143,1, 141,1, 140,4, 135,6, 131,7, 130,9, 129,5, 129,0, 126,2, 123,6, 121,7, 120,3, 118,0, 113,3, 102,0, 99,2, 61,4, 60,5, 60,2, 59,4, 59,1, 54,7, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_9\text{S}$ : 820,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 821,3.

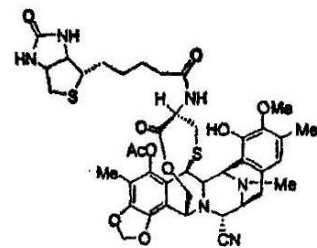


Сполука 3j (з 2j):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77–7,68 (м, 4H), 6,26 (с, 1H), 6,06 (дд, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,61–4,55 (м, 2H), 4,33–4,21 (м, 2H), 4,09 (д, 1H), 4,97 (дд, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,47–3,31 (м, 2H), 2,93–2,77 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,33–2,14 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 752,2

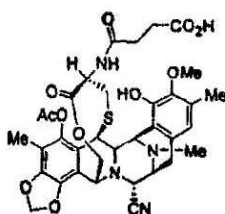
Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 753,2



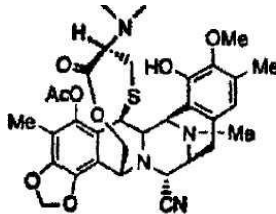
Сполука 6:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (дд, 1H), 7,66–7,45 (м, 3H), 6,13 (с, 1H), 6,07 (дд, 2H), 5,88 (д, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,06 (д, 1H), 4,83–4,81 (м, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,30–4,17 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,45–3,40 (м, 2H), 2,94–2,85 (м, 2H), 2,29–2,04 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 6H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 784,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 785,1



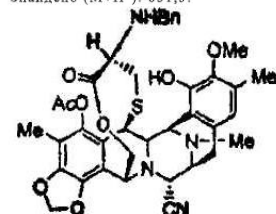
Сполука 3k (з 2k):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,78 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,38 (ушир.д, 1H), 5,29 (ушир.с, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,60 (ушир.п, 1H), 4,55–4,51 (м, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,34–4,29 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 4,14 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,43–3,39 (м, 2H), 3,09–3,05 (м, 1H), 2,96–2,90 (м, 3H), 2,70 (д, 1H), 2,34–1,94 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,81–1,25 (м, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,5, 170,8, 168,7, 163,8, 148,8, 145,8, 142,8, 141,1, 140,3, 131,2, 128,9, 120,7, 120,3, 120,1, 118,3, 113,5, 102,0, 61,9, 61,2, 60,2, 59,8, 59,4, 59,4, 56,4, 55,1, 54,7, 51,3, 41,8, 41,4, 41,1, 34,5, 32,6, 27,8, 27,7, 25,0, 24,1, 20,7, 16,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$ : 849,0. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 850,0.



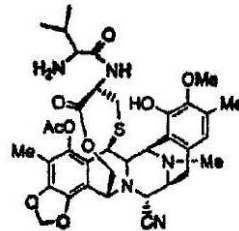
Сполука 3l (з 2l):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,57 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,90 (ушир.п, 1H), 5,63 (ушир.д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,60–4,55 (м, 2H), 4,27–4,17 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,47–3,39 (м, 2H), 2,90 (ушир.д, 2H), 2,68–2,61 (м, 2H), 2,58–2,02 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,4, 170,5, 170,2, 168,6, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,2, 120,3, 120,0, 119,0, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,3, 60,4, 60,3, 59,2, 58,9, 54,6, 54,4, 51,9, 41,8, 41,4, 32,3, 30,2, 29,6, 29,1, 28,3, 23,7, 20,5, 16,0, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 722,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 723,2.



Сполука 3m (з 2m):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,02 (д, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,55 (ушир.п, 1H), 4,27–4,22 (м, 2H), 4,14 (д, 1H), 3,94 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,65–3,38 (м, 3H), 2,96–2,79 (м, 2H), 2,44–2,02 (м, 7H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,88–1,82 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 650,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 651,3.

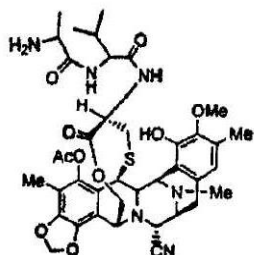


Сполука 3n (з 2n):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,31–7,21 (м, 5H), 6,37 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,67 (с, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,52 (ушир.п, 1H), 4,24–4,22 (м, 3H), 4,11 (дд, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (дд, 2H), 3,42–3,41 (м, 2H), 3,19–3,18 (м, 1H), 3,03–2,83 (м, 2H), 2,34–2,30 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05–2,02 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,93 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,7, 168,5, 147,7, 145,6, 142,9, 141,0, 140,4, 140,1, 130,6, 129,3, 128,2, 128,2, 126,8, 120,7, 118,2, 118,0, 113,8, 113,3, 101,9, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,5, 59,2, 54,7, 51,3, 41,6, 41,5, 33,4, 23,8, 20,5, 15,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 712,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 713,3.

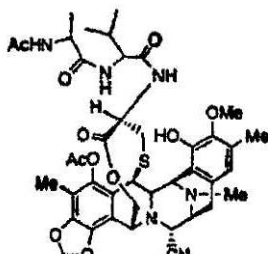


Сполука 3p (з 7):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,73 (ушир.п, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,03 (д, 1H), 4,64 (дд, 1H), 4,55 (ушир.п, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,26 (дд, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,17 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,49–3,42 (м, 2H), 2,99 (д, 1H), 2,90–2,88 (м, 2H), 2,47–1,97 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,79 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,6, 170,4, 168,5, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,8, 120,6, 118,8, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,6, 60,2, 60,0, 59,6, 58,6, 54,7, 54,6, 51,9, 42,0, 41,5, 33,0, 31,6, 23,9, 20,4, 19,6, 16,8, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ : 721,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 722,2.

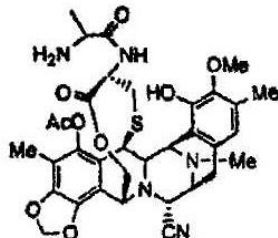




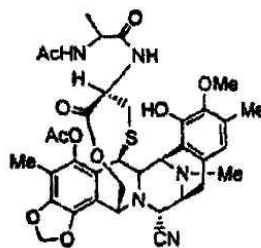
Сполука 3s (з 9 з використанням 9 екв. TMSCl і NaI. Реакцію гасять насиченим розчином солі і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (д, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,61 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,68-4,64 (м, 1H), 4,57 (ушир.п, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,27 (дд, 1H), 4,20-4,16 (м, 2H), 4,04 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,52-3,43 (м, 3H), 2,91-2,89 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,29-2,02 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,07 (д, 3H), 0,97 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,2, 170,2, 170,2, 168,5, 148,0, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,4, 60,3, 59,4, 58,8, 57,4, 54,7, 54,6, 51,8, 50,9, 42,0, 41,5, 32,7, 32,2, 23,8, 21,8, 20,5, 19,3, 18,0, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$ : 792,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 793,3.



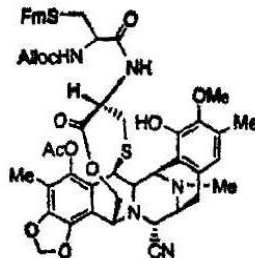
Сполука 3t (з 2t):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,59 (ушир.д, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,28-6,22 (м, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,60, 5,58 (2д, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 4,57 (ушир.п, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,20-4,12 (м, 2H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,78, 3,77 (2с, 3H), 3,47-3,42 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,28-1,98 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16, 2,15 (2с, 3H), 2,03, 2,02 (2с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,36, 1,32 (2д, 3H), 2,03, 2,02 (2с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,36, 1,32 (2д, 3H), 1,05, 1,03 (2д, 3H), 0,93 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,9, 170,1, 169,7, 169,6, 168,5, 148,0, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,6, 129,8, 120,3, 120,2, 118,7, 118,0, 113,4, 102,0, 61,4, 60,3, 60,3, 59,4, 58,8, 57,7, 57,6, 54,6, 54,5, 51,9, 48,9, 48,9, 42,0, 41,5, 32,6, 32,3, 32,2, 23,8, 23,1, 20,5, 19,2, 19,1, 19,1, 18,5, 17,7, 17,7, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$ : 721,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 835,3.



Сполука 3v (з 8; дану реакцію гасять насиченим розчином солі і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (ушир.п, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,03 (д, 1H), 4,58-4,53 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,25 (дд, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,45-3,42 (м, 2H), 3,30 (дд, 1H), 2,90-2,88 (м, 2H), 2,38-2,00 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,25 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,0, 170,3, 168,4, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,9, 120,5, 118,7, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,2, 60,1, 59,6, 58,8, 54,8, 54,6, 52,1, 50,8, 41,9, 41,5, 32,7, 23,9, 21,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ : 721,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 694,3.



Сполука 3w (з 2w; дану реакцію гасять насиченим розчином солі):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67, 6,55 (2с, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,86, 5,79 (2с, 1H), 5,65, 5,54 (2ушир.д, 1H), 5,03, 5,02 (2д, 1H), 4,60-4,17 (м, 7H), 3,79, 3,76 (2с, 3H), 3,45-3,40 (м, 2H), 2,92-2,85 (ушир.д, 2H), 2,46-1,95 (м, 2H), 2,46, 2,40 (2с, 3H), 2,29, 2,28 (2с, 3H), 2,17, 2,15 (2с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,98, 1,95 (2с, 3H), 1,45, 1,20 (2д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,5, 170,1, 169,9, 169,1, 168,6, 148,2, 147,7, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,9, 130,4, 130,0, 129,8, 120,8, 120,3, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,5, 61,4, 60,5, 60,4, 59,3, 59,1, 58,7, 54,8, 54,6, 51,9, 51,7, 48,5, 42,1, 41,9, 41,5, 32,4, 32,3, 23,8, 23,2, 20,5, 19,9, 16,0, 15,8, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ : 735,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 736,2.



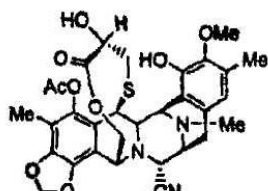
Сполука 3y (з 2y):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77-7,68 (м, 4H), 7,42-7,26 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 6,05 (ушир.д, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,96-5,87 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,58 (ушир.д, 1H), 5,38-5,20 (м, 2H), 5,00 (д, 1H), 4,60-4,55 (м, 4H), 4,33-4,08 (м, 6H), 3,73 (с, 3H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 3,05-2,83 (м, 5H), 2,38-2,02 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{52}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$ : 987,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 988,1.



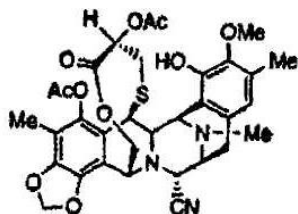
Сполуку **3z** також отримують в реакції з **2y**:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (д, 2H), 7,66 (дд, 2H), 7,42–7,30 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,67 (ушир.п, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,59–4,54 (м, 2H), 4,30 (ушир.с, 1H), 4,25–4,23 (дд, 1H), 4,19–4,09 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,68–3,43 (м, 2H), 3,33 (дд, 1H), 3,14–2,85 (м, 5H), 2,46 (дд, 1H), 2,35–2,24 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$ : 903,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 904,2.



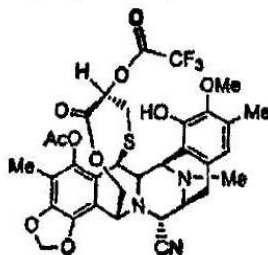
Сполука **15** (з **11**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,04 (д, 2H), 4,54 (ушир.п, 1H), 4,26–4,23 (м, 2H), 4,20–4,14 (м, 2H), 4,02–3,96 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,42–3,39 (м, 2H), 2,93–2,90 (м, 2H), 2,31–2,03 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 623,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 624,2.



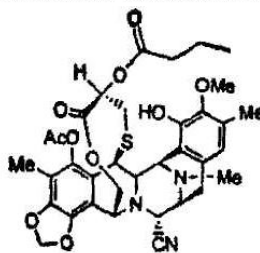
Сполука **16\*** (з **12\***):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $45^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,94 (ушир.д, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,24–4,17 (м, 3H), 4,05 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,57–3,55 (м, 2H), 3,40–3,37 (м, 1H), 2,98–2,90 (м, 1H), 2,73 (д, 1H), 2,51–2,47 (ушир.м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,66 (дд, 1H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 623,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 624,3.



Сполука **17a** (з **13a**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,67 (с, 1H), 5,02–4,99 (м, 2H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,25 (дд, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,44–3,41 (м, 2H), 2,88–2,86 (м, 2H), 2,31–1,97 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,97 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7, 168,5, 167,0, 147,2, 145,7, 142,9, 141,1, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 118,0, 113,5, 102,0, 71,6, 61,4, 60,2, 60,0, 59,9, 59,0, 54,7, 54,6, 41,6, 41,5, 31,5, 23,9, 20,5, 20,3, 15,8, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 665,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 666,1.



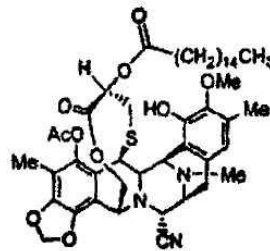
Сполука **17b** (з **13b**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (с, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,09 (ушир.т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,62 (ушир.п, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,24 (дд, 1H), 4,19–4,14 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,46–3,40 (м, 2H), 2,93–2,75 (м, 2H), 2,44–2,37 (дд, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,10–2,04 (м, 1H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,6, 164,9, 147,0, 145,9, 142,9, 141,2, 140,7, 132,2, (CF<sub>3</sub>?), 130,6, 129,5, 125,1 (CF<sub>3</sub>?), 121,6, 120,5 (CF<sub>3</sub>?), 118,0, 117,3, 113,7, 113,3, 113,3 (CF<sub>3</sub>?), 102,1, 74,8, 61,4, 60,6, 60,1, 59,9, 58,9, 54,6, 41,7, 41,6, 31,0, 23,9, 20,4, 15,5, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 719,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 720,2.



Сполука **17c** (з **13c**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,47 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,02–4,99 (м, 2H), 4,57 (ушир.п, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,24 (дд, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,45–3,41 (м, 2H), 2,87–2,85 (м, 2H), 2,31–1,99 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,67–1,55 (м, 2H), 0,97 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,3, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 131,0, 128,8, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 35,9, 31,7, 24,0, 20,4, 18,2, 15,8, 13,7, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 693,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 694,2.

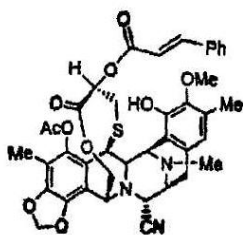


Сполука **17d** (з **13d**):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,47 (с, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,02–4,98 (м, 2H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,24 (дд, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,44–3,42 (м, 2H), 2,87–2,85 (м, 2H), 2,30–1,98 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,61–1,57 (м, 2H), 1,31–1,23 (м, 8H), 0,89 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 130,0, 128,7, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 33,8, 31,7, 31,6, 29,1, 28,9, 24,7, 24,0, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 749,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 750,9.

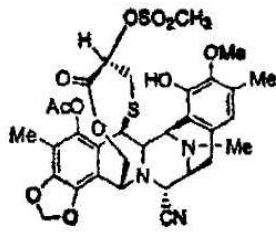




Сполука 17f (з 13f):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,02-4,98 (м, 2H), 4,57 (ушир.п, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,25 (дд, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 2,87-2,85 (м, 2H), 2,37-1,98 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 24H), 0,88 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,6, 167,1, 147,2, 145,7, 142,8, 141,0, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 117,9, 113,5, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,3, 59,8, 58,8, 54,7, 54,6, 41,6, 33,8, 31,9, 31,6, 29,7, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 24,6, 23,9, 22,7, 20,5, 15,9, 14,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 861,4. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 862,2.



Сполука 17h (з 13h):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64 (д, 1H), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 3H), 6,51 (с, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,05 (дд, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,17 (ушир.т, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,58 (ушир.п, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,45 (д, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 2,92-2,80 (м, 2H), 2,42 (дд, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 1H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5, 167,0, 165,6, 147,2, 145,8, 145,6, 142,9, 141,1, 140,6, 134,5, 131,1, 130,4, 128,9, 128,8, 128,1, 121,1, 120,8, 118,1, 118,0, 117,4, 113,6, 113,1, 102,0, 71,9, 61,5, 60,3, 59,9, 58,7, 54,7, 54,7, 41,7, 41,6, 31,8, 24,0, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 753,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 754,7.



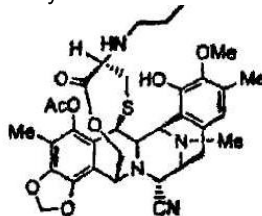
Сполука 17II (з 13II):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,43 (с, 1H), 6,04 (дд, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,59 (ушир.п, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,46 (д, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,94-2,78 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,08-2,03 (м, 1H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,8, 166,9, 147,8, 146,1, 143,2, 141,4, 140,8, 130,7, 129,4, 121,3, 120,5, 118,2, 118,0, 113,6, 113,3, 102,3, 77,4, 61,4, 61,0, 60,5, 60,1, 59,6, 55,0, 54,8, 41,8, 41,7, 39,6, 33,0, 24,3, 20,6, 16,0, 9,8. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}_2$ : 701,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 724,6.



Сполука 18a\* (з 14a\*):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,04 (дд, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,50-4,06 (м, 7H), 3,80 (с, 3H), 3,53 (д, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,75 (д, 1H), 2,33-1,84 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 665,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 666,7.

#### Приклад 8

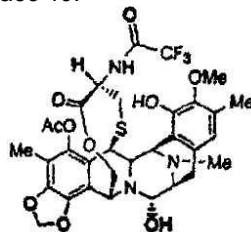
Спосіб Н: До розчину 1екв. 5 в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,05M) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають амін і Зекв.  $\text{AsOH}$ , Через 40хв. додають 1,5екв.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  і одержаний розчин перемішують протягом 40хв. Після закінчення цього часу реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нейтралізують  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.



Сполука 3o (з використанням пропіламіну):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,01 (д, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,24-4,19 (м, 3H), 4,10 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,41-3,40 (м, 2H), 3,17-3,16 (м, 1H), 3,00-2,82 (м, 2H), 2,46-1,97 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,44-1,25 (м, 2H), 0,84 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,5, 168,6, 147,6, 145,5, 142,9, 140,8, 140,4, 130,6, 129,1, 120,8, 120,7, 118,2, 113,7, 113,2, 101,9, 61,4, 60,1, 60,0, 59,5, 59,0, 54,7, 54,6, 49,2, 41,5, 32,9, 23,8, 23,3, 20,6, 15,7, 11,7, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 664,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 665,3.

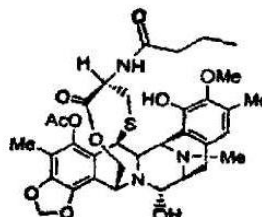
#### Приклад 9

Спосіб І: До розчину 1екв. 3b-i, 3k-l, 3q, 3-s, 3u-v, 3x-у або 15 в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  3:2 (3,009M) додають 30екв.  $\text{AgNO}_3$ . Через 24год. реакцію гасять сумішшю 1:1 насичених розчинів солі і  $\text{NaHCO}_3$ , перемішують протягом 10хв., розбавляють і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хроматографія дає чисті сполуки 4b-i, 4k-l, 4q, 4s, 4u-v, 4x-у або 19.

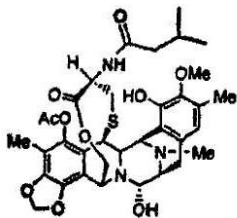


Сполука 4b:  $t_R=48,2$  мін [ВЕРХ, Симетрія 300 C18, 5 мкм, 250x4,6 мм,  $\lambda=285$  нм, потік=1,2 мл/хв., темп.=40°C, град.:  $\text{CH}_3\text{CN}$ водний- $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10 mM), 1% DEA, pH-3,0, 10%-60% (90°)];

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,53 (с, 1H), 6,49 (ушир.д, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,69 (ушир.п, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,52-4,46 (м, 3H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,29-2,02 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,8, 168,6, 156,8, 156,3, 153,7, 147,4, 143,7, 142,9, 141,1, 140,9, 131,2, 129,7, 120,8, 120,7, 117,9, 114,9, 112,7, 101,9, 81,4, 62,0, 60,1, 57,7, 57,6, 56,0, 54,6, 52,9, 42,2, 41,3, 29,7, 23,6, 20,5, 15,6, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 721,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 692,2.



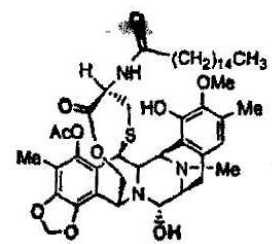
Сполука 4с:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,01 (дд, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,57 (ушир.д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,50-4,42 (м, 2H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,32-1,98 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,65-1,58 (м, 2H), 0,96 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,8, 170,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,0, 140,8, 131,6, 128,8, 121,0, 120,7, 118,9, 115,3, 101,8, 81,5, 61,6, 60,3, 57,8, 57,6, 56,0, 55,0, 51,9, 42,0, 41,3, 38,3, 32,6, 23,7, 20,5, 18,9, 16,1, 13,8, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 683,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 666,3.



Сполука 4d:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,72 (ушир.с, 1H), 5,55 (ушир.д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,17-4,12 (м, 1H), 4,09 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,34-1,91 (м, 5H), 2,34 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,93 (д, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 697,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 680,0.  $\Delta$ .



Сполука 4e:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,02 (д, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,55 (ушир.д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,50-4,42 (м, 2H), 4,17-4,14 (м, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,32-1,98 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,65-1,58 (м, 2H), 1,37-1,22 (м, 8H), 0,89 (т, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 739,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 722,3.



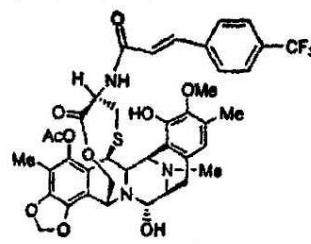
Сполука 4f:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,56 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,57-5,63 (ушир.д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,58 (ддд, 1H), 4,47-4,43 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,32-1,95 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,40-1,20 (м, 26H), 0,88 (т, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 851,4. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 834,5.



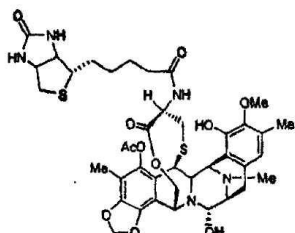
Сполука 4g:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70-7,67 (м, 2H), 7,56-7,45 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,20 (д, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,73 (дд, 1H), 4,52-4,45 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,52 (ушир.д, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,28-1,92 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,92 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4, 168,5, 166,4, 147,6, 145,7, 142,9, 141,1, 140,9, 134,4, 131,5, 129,3, 128,6, 127,0, 125,1, 121,2, 120,5, 115,1, 112,6, 101,8, 81,5, 61,6, 60,1, 57,9, 56,0, 55,0, 53,3, 42,1, 41,3, 32,7, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 717,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 699,9.



Сполука 4h:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60 (д, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 6,25 (д, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,80 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,69 (ддд, 1H), 4,49-4,43 (м, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,52-2,47 (м, 1H), 2,29-2,03 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4, 168,5, 164,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,8, 141,5, 141,0, 140,8, 134,8, 131,6, 129,7, 129,0, 128,8, 127,9, 121,0, 120,5, 120,1, 118,7, 115,2, 112,7, 101,8, 81,6, 61,7, 60,2, 57,7, 57,6, 56,0, 54,9, 52,7, 42,0, 41,3, 32,5, 23,7, 20,5, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 743,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 726,3.



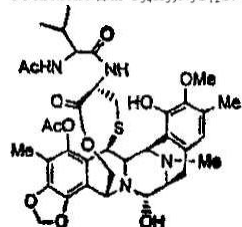
Сполука 4i:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (с, 1H), 7,65-7,51 (м, 4H), 6,65 (с, 1H), 6,29 (д, 1H), 6,03 (дд, 2H), 5,81 (д, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,49-4,47 (м, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,23-3,20 (м, 1H), 2,88-2,86 (м, 2H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,30-2,02 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 811,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 794,2.



Сполука 4k:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,32 (ушир.п, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,01 (дд, 2H), 5,48 (ушир.д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,55-4,45 (м, 3H), 4,33 (дд, 1H), 4,22 (ушир.п, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 3H), 2,66 (д, 1H), 2,34-1,91 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (ушир.с, 3H), 2,01 (ушир.с, 3H), 1,75-1,22 (м, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,0, 170,4, 163,7, 148,9, 145,5, 142,7, 141,1, 140,5, 131,8, 128,8, 122,2, 120,3, 112,6, 101,7, 82,0, 62,1, 60,1, 59,7, 57,2, 56,4, 55,7, 55,3, 51,2, 41,9, 41,2, 41,1, 34,3, 32,9, 27,8, 27,5, 24,8, 23,9, 20,7, 16,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$ : 840,0. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 822,3.



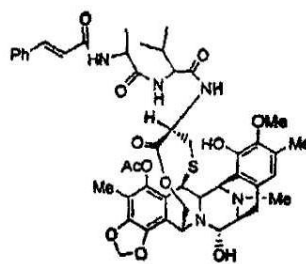
Сполука 4l:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,58 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,82-5,72 (ушир.м, 2H), 5,15 (д, 1H), 4,79 (ушир.с, 1H), 4,57-4,45 (м, 3H), 4,22-4,15 (ушир.п, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,59-3,49 (ушир.п, 1H), 3,30-3,23 (ушир.п, 1H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,68-2,45 (м, 4H), 2,35-2,02 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,01 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ : 713,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 696,2.



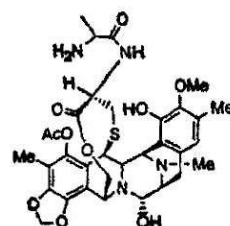
Сполука 4q:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,55 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 6,02 (д, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,64 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,67-4,62 (м, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,14-4,09 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,29-1,98 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,06 (д, 3H), 0,97 (д, 3H); ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 754,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 737,3.



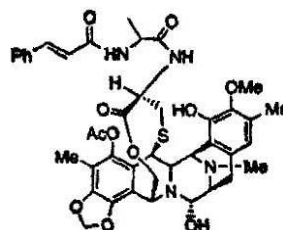
Сполука 4s:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,09 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,19 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 3,13 (с, 1H), 3,10 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 3,04 (с, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,92 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,50 (с, 1H), 2,47 (с, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,35 (с, 1H), 2,32 (с, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,26 (с, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,17 (с, 1H), 2,14 (с, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,08 (с, 1H), 2,05 (с, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,93 (с, 1H), 1,90 (с, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,81 (с, 1H), 1,78 (с, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,69 (с, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,60 (с, 1H), 1,57 (с, 1H), 1,54 (с, 1H), 1,51 (с, 1H), 1,48 (с, 1H), 1,45 (с, 1H), 1,42 (с, 1H), 1,39 (с, 1H), 1,36 (с, 1H), 1,33 (с, 1H), 1,30 (с, 1H), 1,27 (с, 1H), 1,24 (с, 1H), 1,21 (с, 1H), 1,18 (с, 1H), 1,15 (с, 1H), 1,12 (с, 1H), 1,09 (с, 1H), 1,06 (с, 1H), 1,03 (с, 1H), 1,00 (с, 1H), 0,97 (с, 1H), 0,94 (с, 1H), 0,91 (с, 1H), 0,88 (с, 1H), 0,85 (с, 1H), 0,82 (с, 1H), 0,79 (с, 1H), 0,76 (с, 1H), 0,73 (с, 1H), 0,70 (с, 1H), 0,67 (с, 1H), 0,64 (с, 1H), 0,61 (с, 1H), 0,58 (с, 1H), 0,55 (с, 1H), 0,52 (с, 1H), 0,49 (с, 1H), 0,46 (с, 1H), 0,43 (с, 1H), 0,40 (с, 1H), 0,37 (с, 1H), 0,34 (с, 1H), 0,31 (с, 1H), 0,28 (с, 1H), 0,25 (с, 1H), 0,22 (с, 1H), 0,19 (с, 1H), 0,16 (с, 1H), 0,13 (с, 1H), 0,10 (с, 1H), 0,07 (с, 1H), 0,04 (с, 1H), 0,01 (с, 1H). ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$ : 783,3. Знайдено ( $\text{M}$ ): 766,3.



Сполука 4u:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,32 (ушир.п, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,01 (дд, 2H), 5,48 (ушир.д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,55-4,45 (м, 3H), 4,33 (дд, 1H), 4,22 (ушир.п, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 3H), 2,66 (д, 1H), 2,34-1,91 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (ушир.с, 3H), 2,01 (ушир.с, 3H), 1,75-1,22 (м, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,0, 170,4, 163,7, 148,9, 145,5, 142,7, 141,1, 140,5, 131,8, 128,8, 122,2, 120,3, 112,6, 101,7, 82,0, 62,1, 60,1, 59,7, 57,2, 56,4, 55,7, 55,3, 51,2, 41,9, 41,2, 41,1, 34,3, 32,9, 27,8, 27,5, 24,8, 23,9, 20,7, 16,2, 9,6. ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$ : 914,0. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 897,0.



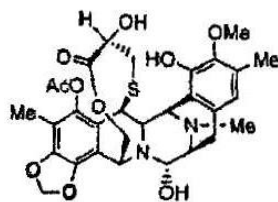
Сполука 4v:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (ушир.п, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,02 (д, 2H), 5,16 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,55-4,48 (м, 3H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,31-2,02 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,26 (д, 3H); ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 684,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 667,2.



Сполука 4x:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77-7,67 (м, 4H), 7,42-7,28 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 6,18-6,06 (ушир.п, 1H), 6,02 (дд, 2H), 6,03-5,86 (м, 1H), 5,70 (ушир.с, 1H), 5,58 (ушир.д, 1H), 5,35-5,20 (м, 2H), 5,15 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,60-4,55 (м, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,20-4,11 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,06-2,70 (м, 6H), 2,38-2,11 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,8, 168,9, 147,8, 145,8, 145,7, 143,0, 141,0, 140,8, 132,5, 131,4, 127,5, 127,1, 127,0, 125,0, 125,0, 120,6, 119,8, 117,9, 115,1, 101,9, 81,4, 65,8, 61,6, 60,3, 57,8, 55,9, 55,0, 54,4, 52,4, 47,0, 42,1, 41,3, 37,2, 36,5, 33,3, 23,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$ : 978,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 961,3.



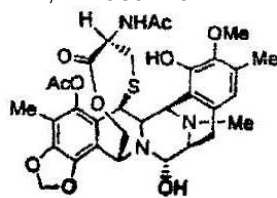
Сполука 4y:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77-7,67 (м, 4H), 7,42-7,28 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 6,18-6,06 (ушир.п, 1H), 6,02 (дд, 2H), 6,03-5,86 (м, 1H), 5,70 (ушир.с, 1H), 5,58 (ушир.д, 1H), 5,35-5,20 (м, 2H), 5,15 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,60-4,55 (м, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,20-4,11 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,06-2,70 (м, 6H), 2,38-2,11 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,8, 168,9, 147,8, 145,8, 145,7, 143,0, 141,0, 140,8, 132,5, 131,4, 127,5, 127,1, 127,0, 125,0, 125,0, 120,6, 119,8, 117,9, 115,1, 101,9, 81,4, 65,8, 61,6, 60,3, 57,8, 55,9, 55,0, 54,4, 52,4, 47,0, 42,1, 41,3, 37,2, 36,5, 33,3, 23,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$ : 978,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 961,3.



Сполука 19:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,58 (с, 1H), 6,01 (дд, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,47-4,43 (м, 2H), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,08 (дд, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,35-2,02 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ESI-MS Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ : 614,2. 14,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 597,1. 1.

### Приклад 10

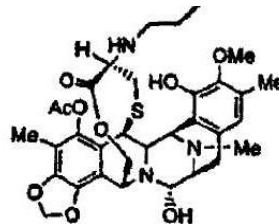
Спосіб J: До розчину 1екв. 3а, 3п-р, 3г, 3т, 17а, 17сс, 17е-ф, 17h, 1711 або 18а\* в ТГФ/Н<sub>2</sub>O 4:1 (0,03М) додають 5екв.  $\text{CuBr}$ . Через 24год. реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивають насиченими розчинами  $\text{NaHCO}_3$  і солі, і одержаний органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хроматографія дає чисті сполуки 4а, 4п-р, 4г, 4т, 21 а, 21с, 21е-ф, 21 h, 21l або 22а\*.



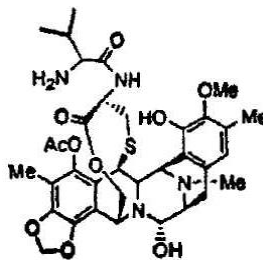
Сполука 4а:  $t_R$ =24,6 хв. ВЕРХ Симетрія 300 С18, 5 мкм, 250х4,6 мм,  $\lambda$ =285 нм, потік 1,2 мл/хв темп.=40°C, град.:  $\text{CH}_3\text{CN}$ /водний- $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10хм), 1% DEA, pH=3,0, 10%-60% (90°);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,57 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,79 (ушир.с, 1H), 5,60 (ушир.д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,56 (ддд, 1H), 4,46-4,43 (м, 2H), 4,15 (дд, 1H), 4,09 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,23-3,20 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 2H), 2,31-2,11 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,89 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,4, 168,8, 168,5, 148,0, 145,6, 143,0, 141,0, 140,7, 131,5, 128,8, 120,9, 120,6, 118,9, 115,2, 112,7, 101,8, 81,5, 61,6, 60,2, 57,7, 57,4, 55,9, 55,0, 52,1, 52,0, 41,3, 32,4, 23,6, 22,9, 20,5, 16,1, 9,5. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 655,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 638,1.



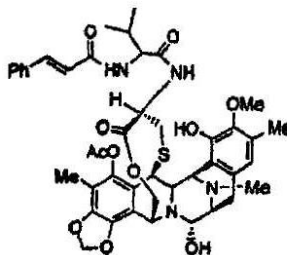
Сполука 4п:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29-7,21 (м, 5H), 6,39 (с, 1H), 5,99 (дд, 2H), 5,66 (с, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,44 (ушир.п, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,03 (дд, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (дд, 2H), 3,48-3,47 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 2H), 2,95 (д, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,93 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,6, 147,6, 145,4, 142,8, 140,9, 140,8, 140,2, 131,3, 130,8, 129,1, 128,8, 128,2, 126,8, 121,4, 120,9, 117,9, 115,6, 112,4, 101,7, 81,8, 60,9, 60,1, 59,5, 57,8, 57,6, 56,1, 54,9, 51,4, 41,8, 41,3, 33,3, 23,6, 20,6, 15,2, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 703,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 686,7.



Сполука 4о:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,53 (с, 1H), 6,00 (дд, 2H), 5,69 (ушир.п, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,44-4,49 (м, 2H), 4,13 (ушир.д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,22-3,16 (м, 2H), 2,96-2,75 (м, 2H), 2,51-2,02 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,42-1,25 (м, 2H), 0,86 (т, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 655,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 638,3.



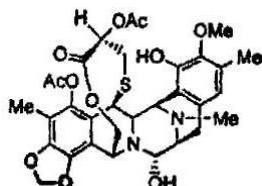
Сполука 4р:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67 (ушир.п, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,02 (дд, 2H), 5,67 (ушир.п, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,45 (ушир.п, 1H), 4,16 (д, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,52-3,9 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 3,00 (д, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,32-2,02 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 0,99 (д, 3H), 0,81 (д, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 712,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 695,2.



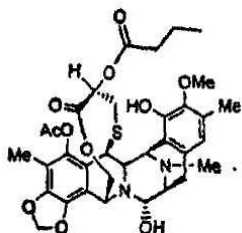
Сполука 4г:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (д, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 3H), 6,58 (с, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,01 (дд, 2H), 5,79 (с, 1H), 5,69 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,70-4,65 (м, 1H), 4,50-4,47 (м, 2H), 4,28 (дд, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,49 (д, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,28-2,14 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,10 (д, 3H), 1,01 (д, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170,1, 170,0, 168,6, 165,2, 148,0, 145,7, 143,2, 141,12, 140,84, 134,8, 131,2, 129,9, 129,6, 128,8, 127,8, 120,8, 120,7, 120,6, 118,4, 115,3, 112,7, 101,8, 81,5, 61,7, 60,4, 57,8, 57,7, 57,5, 56,0, 55,0, 52,0, 42,2, 41,3, 32,7, 32,6, 23,7, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 842,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 825,3.



Сполука 4t:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,54 (с, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,21-6,16 (м, 1H), 6,07-5,96 (м, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,63 (ушир.д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,81, 4,78 (2с, 1H), 4,64-4,60 (м, 1H), 4,53-4,08 (м, 6H), 3,78, 3,75 (2с, 3H), 3,65-3,45 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 1H), 2,90-2,66 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,28-1,99 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16, 2,13 (2с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,37, 1,34 (2д, 3H), 1,08-1,03 (м, 3H), 0,96-0,93 (м, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171,8, 170,1, 169,6, 169,5, 169,5, 168,7, 147,9, 145,7, 143,1, 141,0, 140,8, 131,3, 129,6, 120,7, 120,4, 118,5, 115,2, 112,6, 101,8, 81,4, 61,6, 60,4, 60,3, 57,7, 57,6, 57,5, 55,9, 54,9, 51,9, 48,9, 48,9, 42,2, 41,3, 32,5, 32,3, 23,6, 23,2, 20,5, 19,2, 19,1, 18,6, 17,7, 17,6, 16,3, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ : 825,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 808,3.



Сполука 21a:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,52 (с, 1H), 6,01 (дл, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,13 (д, 1H), 5,00 (т, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,48-4,45 (м, 2H), 4,15-4,12 (м, 1H), 4,02 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,30-1,98 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,98 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 656,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 639,2.



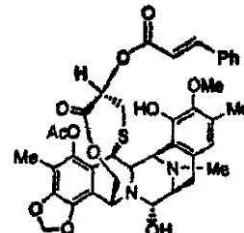
Сполука 21c:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,01 (дл, 2H), 5,63 (с, 1H), 5,13 (д, 1H), 5,03 (т, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,50-4,48 (м, 2H), 4,14 (ушир.д, 1H), 4,02 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,51-3,49 (ушир.д, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,31-2,02 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,66-1,56 (м, 2H), 0,97 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,4, 168,6, 166,9, 147,1, 145,6, 142,8, 141,1, 131,8, 128,6, 125,1, 121,4, 115,4, 101,8, 81,5, 71,6, 61,2, 60,2, 58,2, 57,9, 56,1, 55,0, 41,8, 41,4, 36,0, 31,6, 23,9, 20,4, 18,3, 15,8, 13,7, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 684,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 667,2.



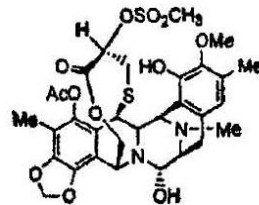
Сполука 21e:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,01 (дл, 2H), 5,63 (с, 1H), 5,13 (д, 1H), 5,02 (т, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,47-4,46 (м, 2H), 4,13 (дл, 1H), 4,02 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,50-3,49 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 2H), 2,30-2,02 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,62-1,54 (м, 2H), 1,32-1,25 (м, 8H), 0,90 (т, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,6, 166,9, 147,1, 145,5, 142,8, 141,1, 141,0, 131,7, 128,6, 121,4, 117,9, 115,4, 112,3, 101,8, 81,5, 71,5, 61,2, 60,2, 58,1, 57,9, 56,1, 55,0, 41,8, 41,4, 33,9, 31,7, 31,6, 29,1, 28,9, 24,7, 23,9, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 740,3. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 723,2.



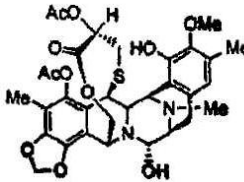
Сполука 21f:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,01 (дл, 2H), 5,63 (с, 1H), 5,13 (д, 1H), 5,02 (т, 1H), 4,77 (ушир.с, 1H), 4,50-4,48 (м, 2H), 4,16-4,12 (м, 1H), 4,02 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,37-2,02 (м, 7H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,65-1,59 (м, 2H), 1,40-1,16 (м, 24H), 0,88 (т, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ : 854,4. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 835,4.



Сполука 21h:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64 (д, 1H), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 3H), 6,54 (с, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,02 (дл, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,19-5,16 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,50-4,49 (м, 2H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (дл, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,51 (д, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,6, 166,9, 165,7, 147,1, 145,5, 145,4, 142,8, 141,1, 141,0, 134,6, 131,9, 130,3, 128,9, 128,1, 121,3, 117,6, 115,4, 112,3, 101,8, 81,5, 72,0, 61,2, 60,3, 58,2, 57,9, 56,1, 55,0, 41,9, 41,4, 31,8, 23,9, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 744,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 727,2.



Сполука 21ii:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,01 (дл, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,12 (д, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,53-4,42 (м, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,08-2,03 (м, 1H), 2,03 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$ : 692,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 675,2.

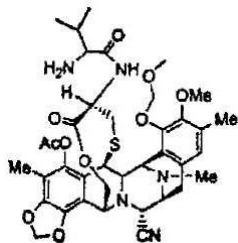


Сполука 22a\*:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,02 (дл, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,73 (ушир.п, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,48-4,38 (м, 4H), 4,12-4,10 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,70 (д, 1H), 2,33-1,86 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 656,2. Знайдено ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ): 639,2.

#### Приклад 11

Спосіб К: Розчин 7 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$  2:1:4

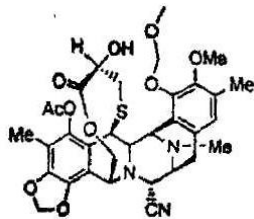
(0,013M) перемішують протягом 15хв. при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нейтралізують насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) дає чисту сполуку 2р.



Сполука 2р:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,93 (ушир.п, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,05 (дл, 2H), 5,15 (дл, 2H), 5,03 (д, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 4,54 (ушир.п, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,17 (дл, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,04 (д, 1H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,28-2,03 (м, 3H), 2,28 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 0,97 (д, 3H), 0,77 (д, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{S}$ : 765,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 766,3.

#### Приклад 12

Спосіб L: До розчину 10 в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,03M) додають 2екв.  $\text{NaCNBH}_3$  і 4екв.  $\text{AcOH}$ . Через 4год. реакційну суміш розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , нейтралізують насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія (гексан/ $\text{EtOAc}$  2:1) дає чисті сполуки.



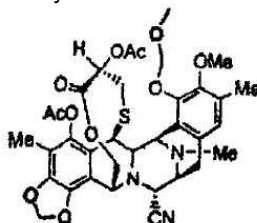
Сполука 11:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,77 (с, 1H), 6,03 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 5,04 (д, 1H), 4,53 (ушир.п, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,19 (дл, 1H), 4,01 (ушир.дл, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,55-3,39 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,30-1,98 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,6, 168,6, 149,6, 148,3, 145,7, 141,0, 140,4, 131,6, 130,3, 124,8, 124,7, 120,5, 118,0, 113,3, 102,0, 99,1, 69,8, 61,4, 60,4, 59,6, 59,1, 59,0, 57,4, 54,9, 54,6, 41,4, 41,4, 35,0, 23,8, 20,3, 15,7, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 667,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 668,2.



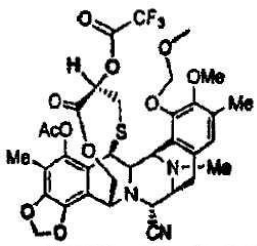
Сполука 12\*:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, 45°C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 4,88 (ушир.д, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 4,33 (ушир.д, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,08 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,76 (д, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,66 (дл, 1H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ : 667,3. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 668,2.

#### Приклад 13

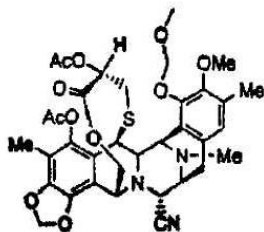
Спосіб M: До розчину 1екв. 11 для 13a-b або 12\* для 14\* в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1M) в атмосфері аргону додають 30екв. піридину. Потім реакційну суміш охолоджують до 0°C і додають 20екв. ангідриду і 5екв. DMAP. Через 5хв. реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 24год. Після закінчення цього часу реакцію гасять  $\text{NaCl}$ , екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і органічний шар сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія дає чисті сполуки.



Сполука 13a: (з використанням  $\text{Ac}_2\text{O}$ )  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 5,02-4,99 (м, 2H), 4,56 (ушир.п, 1H), 4,34 (дл, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,14 (дл, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,46-3,39 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,30-1,96 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,99 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,7, 167,1, 148,9, 148,2, 145,9, 141,2, 140,6, 130,7, 130,7, 125,3, 124,6, 120,8, 118,1, 113,5, 113,1, 102,0, 99,2, 71,6, 61,4, 60,0, 59,9, 59,2, 58,7, 57,4, 55,0, 54,6, 41,5, 31,6, 23,9, 20,3, 20,2, 15,8, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ : 709,6. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 710,2.



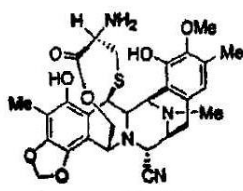
Сполука 13b: (з використанням  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{O}$ ):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67 (с, 1H), 6,04 (дл, 2H), 5,17 (дл, 2H), 5,10 (ушир.т, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,62 (ушир.п, 1H), 4,34-4,32 (м, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,47 (д, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 2,94-2,77 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,07-2,04 (м, 1H), 2,04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,7, 164,9, 148,7, 148,2, 145,9, 141,2, 140,7, 131,6, 130,3, 125,7, 124,0, 120,6, 118,0, 113,3, 102,1, 99,2, 74,7, 61,4, 60,5, 60,0, 59,1, 59,2, 58,7, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,1, 23,9, 20,2, 15,5, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ : 763,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 764,2.



Сполука 14a\*: (з використанням  $\text{Ac}_2\text{O}$ ):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,71 (с, 1H), 6,05 (дл, 2H), 5,16 (дл, 2H), 4,65-4,10 (м, 7H), 3,79 (с, 3H), 3,57-3,54 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,43-3,40 (м, 1H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,33-1,82 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$ : 709,6. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 710,1.



Сполуки 23 і 24:



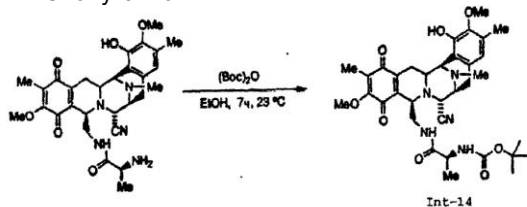
Сполука 23:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,52 (с, 1H), 5,95 (дд, 2H), 4,97 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,28 (ушир.с, 2H), 4,15 (д, 1H), 4,05 (дд, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,51–3,50 (м, 1H), 3,40–3,39 (м, 1H), 3,27 (т, 1H), 2,91–2,89 (м, 2H), 2,38–2,36 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,9, 148,1, 146,2, 146,1, 142,8, 136,2, 130,4, 129,5, 120,8, 118,2, 112,7, 112,7, 107,7, 101,3, 61,1, 60,9, 60,4, 59,4, 58,8, 54,6, 54,6, 53,5, 43,3, 41,4, 33,0, 23,9, 15,7, 8,7; ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ : 580,2. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 581,3.



Сполука 24:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,40 (с, 1H), 6,02 (д, 2H), 5,00 (д, 1H), 4,46 (ушир.п, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,21–4,14 (м, 3H), 3,39–3,37 (м, 2H), 3,29 (т, 1H), 2,93–2,78 (м, 2H), 2,31–2,03 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (ушир.с, 3H), 2,14 (с, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,6, 168,9, 145,6, 145,3, 140,9, 140,2, 139,3, 126,1, 123,9, 120,2, 119,7, 118,1, 117,7, 113,6, 113,3, 101,9, 61,3, 60,3, 59,1, 59,1, 54,7, 54,6, 53,3, 41,9, 41,4, 33,0, 23,5, 20,5, 16,8, 9,6; ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 608,2. Знайдено ( $\text{M}^+$ ): 609,3.

## Приклад 14

Сполука Int-14



Int-2

Int-14

До розчину Int-2 (21,53г, 39,17ммоль) в етанолі (200мл) додають трет-бутоксикарбонілангідрид (7,7г, 35,25ммоль) і суміш перемішують протягом 7 год. при 23°C. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі, і одержаний залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат 6:4) з одержанням

Int-14 (20,6г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.

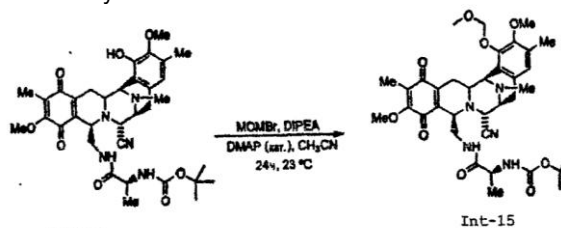
Rf: 0,52 (етилацетат:  $\text{CHCl}_3$  5:2).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,32 (ушир.с, 1H), 5,26 (ушир.с, 1H), 4,60 (ушир.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 (ушир. 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);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185,5, 180,5, 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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ : 649,7. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 650,3.

## Приклад 15

Сполука Int-15



Int-14

Int-15

До розчину, що перемішується Int-14 (20,6г, 31,75ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (159мл), при 0°C додають діізопропілетиламін (82,96мг, 476,2ммоль), метоксиметиленбромід (25,9мг, 317,5ммоль) і диметиламінопіридин (155мг, 1,27ммоль). Одержану суміш перемішують при 23°C протягом 24 год. Реакцію гасять при 0°C водною 0,1N. HCl (750мл) ( $\text{pH}=5$ ) і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×400мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат 4:1 до гексан:етилацетат 3:2) з одержанням Int-15 (17,6г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,38 (гексан:етилацетат 3:7).

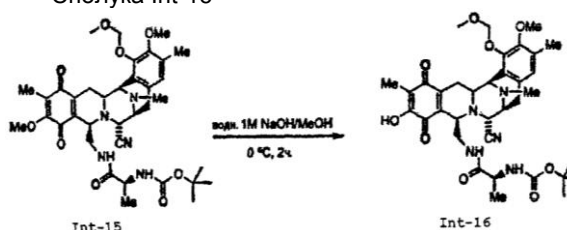
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,73 (с, 1H), 5,35 (ушир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,50 (ушир.с, 1H), 4,25 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,03 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,84 (ушир.с, 1H), 3,82–3,65 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,39–3,37 (м, 1H), 3,20–3,00 (м, 5H), 2,46 (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  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ : 693,8. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 694,3.

## Приклад 16

Сполука Int-16



Int-15

Int-16

У колбу, що містить Int-15 (8г, 1,5ммоль) в метанолі (1,6л), додають при 0°C водний розчин 1М гідроксиду натрію (3,2л). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при цій же температурі, а потім реакцію гасять 6M HCl до  $\text{pH}=5$ . Одержану суміш екстрагують етилацетатом (3×1л) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Одержаний залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт  $\text{CHCl}_3$  до  $\text{CHCl}_3$ :етилацетат 2:1) з одержанням Int-16 (5,3г, 68%).

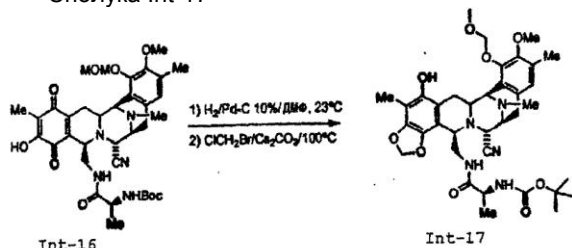
Rf: 0,48 ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  7:3; RP-C18)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,73 (с, 1H), 5,43 (ушир.с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,54 (ушир.с, 1H), 4,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,84 (ушир.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 (ушир.д, J=6,6 Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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 C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S: 679,7. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 680,3.

#### Приклад 17 Сполука Int-17



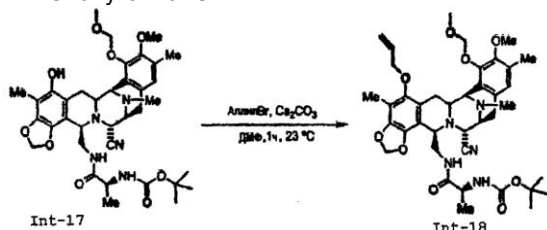
До дегазованого розчину сполуки Int-16 (1,8г, 2,64ммоль) в ДМФ (221мл) додають 10% Pd/C (360мг) і перемішують в атмосфері H<sub>2</sub> (атмосферний тиск) протягом 45хв. Реакційну суміш фільтрують через целіт в атмосфері аргону в колбу, що містить безводний CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,58г, 7,92ммоль). Потім додають бромхлорметан (3,40мг, 52,8ммоль), колбу герметизують і вміст перемішують при 100°C протягом 2год. Потім реакційну суміш охолоджують, фільтрують через шар целіту і промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар концентрують і сушать (сульфат натрію) з одержанням Int-17 у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення. Rf: 0,36 (гексангетілацетат 1:5, SiO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,68 (с, 1H), 6,05 (ушир.с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,40 (ушир.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 (ушир.с, 1H), 4,01 (ушир.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).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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-MS m/z: Обчислено для C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 693,4. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 694,3.

#### Приклад 18 Сполука Int-18



У колбу, що містить розчин Int-17 (1,83г, 2,65ммоль) в ДМФ (13мл), при 0°C додають CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6г, 7,97ммоль) і алілбромід (1,15мг, 13,28ммоль). Одержану суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Дану реакційну суміш фільт-

рують через шар целіту і промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар сушать (сульфат натрію) і концентрують. Одержаний залишок очищують колонковою хроматографією (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:етилацетат 1:4) з одержанням Int-18 (1,08мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

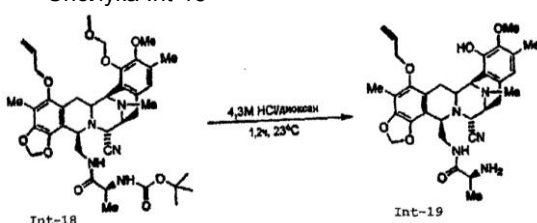
Rf: 0,36 (CHCl<sub>3</sub>: етилацетат 1:3).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,70 (с, 1H), 6,27-6,02 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,37 (дд, J<sub>1</sub>=1,01 Гц, J<sub>2</sub>=16,8 Гц, 1H), 5,40 (ушир.с, 1H), 5,25 (дд, J<sub>1</sub>=1,0 Гц, J<sub>2</sub>=10,5 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,91 (ушир.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 (ушир.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<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=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).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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-MS m/z: Обчислено для C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 733,4. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 734,4.

#### Приклад 19 Сполука Int-19



До розчину Int-18 (0,1г, 0,137ммоль) в діоксані (2мл) додають 4,2M HCl/діоксан (1,46мл) і одержану суміш перемішують протягом 1,2год. при 23°C. Реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують етилацетатом (2x70мл). Органічні шари сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням Int-19 (267мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

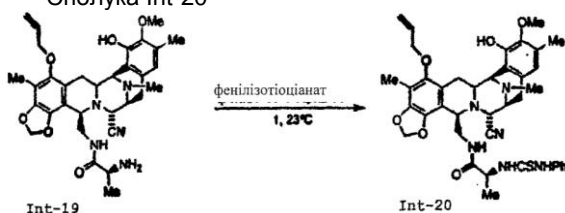
Rf: 0,17 (етилацетат-метанол 10:1, SiO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,49 (с, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,34 (дд, J<sub>1</sub>=1,0 Гц, J<sub>2</sub>=17,4 Гц, 1H), 5,25 (дд, J<sub>1</sub>=1,0 Гц, J<sub>2</sub>=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).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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-MS m/z: Обчислено для C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 589. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 590.

#### Приклад 20 Сполука Int-20



До розчину Int-19 (250мг, 0,42ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5мл) додають фенілізотіоціанат (0,3мг,



2,51ммоль) і одержану суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і одержаний залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт гексан до 5:1 гексангетілацетат) з одержанням Int-20 (270мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

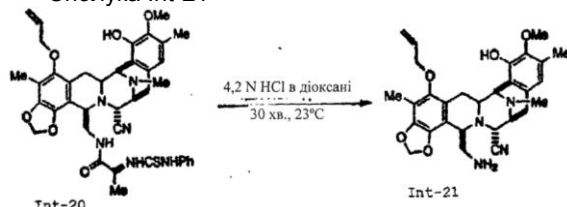
Rf: 0,56 (CHCl<sub>3</sub>:етилацетат 1:4).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (ушир.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 (ушир.с, 1H), 3,23 (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).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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-MS m/z: Обчислено для C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 724,8. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 725,3.

#### Приклад 21 Сполука Int-21



До розчину Int-20 (270мг, 0,37ммоль) в діоксані (1мл) додають 4,2н. HCl/діоксан (3,5мл) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 30хв. Потім додають етилацетат (20мл) і H<sub>2</sub>O (20мл) і органічний шар декантують. Водну фазу підлучують насиченим водним розчином бікарбонату натрію (60мл) (pH=8) при 0°C і потім екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, етилацетат:метанол 5:1) з одержанням сполуки Int-21 (158мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

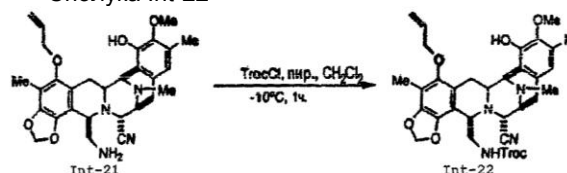
Rf: 0,3 (етилацетат:метанол 1:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,45 (с, 1H), 6,12-6,03 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,38 (дд, J=1,2 Гц, J=17,1 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=1,2 Гц, J=10,5 Гц, 1H), 4,23-4,09 (м, 4H), 3,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,90 (ушир.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=11,7 Гц, J=15,6 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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-MS m/z: Обчислено для C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 518,3. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 519,2.

#### Приклад 22 Сполука Int-22



До розчину Int-21 (0,64г, 1,22ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,13мл), додають при -10°C піридин (0,104мг, 1,28ммоль) і 2,2,2-трихлоретилхлорформіат

(0,177мг, 1,28ммоль). Суміш перемішують при цій температурі протягом 1 години і потім реакцію гасять доданням 0,1 н. HCl (10мл) і екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, (гексан:етилацетат 1:2) з одержанням Int-22 (0,84г, 98%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

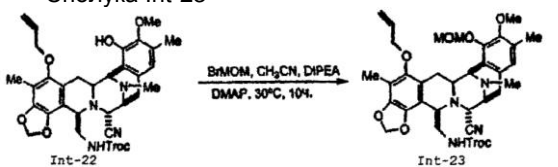
Rf: 0,57 (етилацетат:метанол 5:1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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 (ушир.с, 1H), 5,37 (дкв, J<sub>1</sub>=1,5 Гц, J<sub>2</sub>=17,1 Гц, 1H), 5,26 (дкв, J<sub>1</sub>=1,8 Гц, J<sub>2</sub>=10,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J=12 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 4H), 4,19 (д, J=12 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,37-3,18 (м, 5H), 3,04 (дд, J<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=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<sub>1</sub>=12,3 Гц, J<sub>2</sub>=15,9 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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.

ESI-MS m/z: Обчислено для C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 694,17. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 695,2.

#### Приклад 23 Сполука Int-23



До розчину Int-22 (0,32г, 0,46ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2,33мл) додають при 0°C діізопропілетиламін (1,62мг, 9,34ммоль), бромметилметиловий ефір (0,57мг, 7,0 л) і диметиламінопіридин (6мг, 0,046ммоль). Суміш нагрівають при 30°C протягом 10год. Потім реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (30мл) і виливають у водний розчин HCl з pH=5 (10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексангетілацетат 2:1), одержуючи Int-23 (0,304г, 88%) у вигляді пінистої білої твердої речовини.

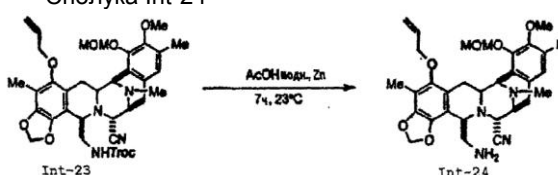
Rf: 0,62 (гексан:етилацетат 1:3).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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 (дк, J=1,5 Гц, J=17,1 Гц, 1H), 5,26 (дк, J=1,8 Гц, J=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<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=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<sub>1</sub>=12,3 Гц, J<sub>2</sub>=15,9 Гц, 1H);

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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 C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 738,20. Знайдено (M+H<sup>+</sup>): 739,0.

#### Приклад 24 Сполука Int-24



До суспензії Int-23 (0,304г, 0,41ммоль) в 90%-ій водній оцтовій кислоті (4мл) додають порошкоподібний цинк (0,2г, 6,17ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 7 годин при 23°C. Суміш фільтрують через шар целюти, який промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивають водним насиченим розчином бікарбонату натрію (pH=9) (15мл) і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням Int-24 (0,191г, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (етилацетат:метанол 5:1).

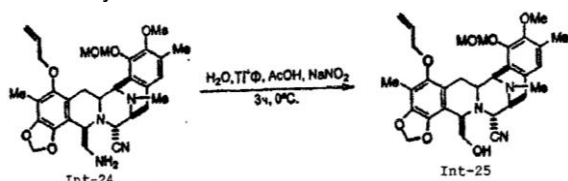
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,68 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,83 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,39 (дк,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,25 (дк,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,22-4,09 (м, 3H), 3,98 (д,  $J_1=2,4$  Гц, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,37-3,17 (м, 3H), 3,07 (дд,  $J_1=9,1$  Гц,  $J_2=18$  Гц, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,48 (д,  $J=18$  Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (дд,  $J_1=12,3$  Гц,  $J_2=15,9$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,5, 148,2, 144,3, 138,7, 133,7, 130,7, 129,9, 125,0, 123,9, 121,3, 117,9, 117,5, 113,6, 112,0, 101,0, 99,2, 74,0, 59,8, 59,7, 58,8, 57,6, 57,0, 56,2, 55,2, 44,2, 41,5, 31,5, 26,4, 25,6, 22,5, 16,7, 14,0, 9,2.

ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$ : 562,66. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 563,1.

#### Приклад 25

##### Сполука Int-25



До розчину Int-24 (20мг, 0,035ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,7мл) і ТГФ (0,7мл) при 0°C додають  $\text{NaNO}_2$  (12мг, 0,17ммоль) і 90%-ий водний  $\text{AcOH}$  (0,06мл) і одержану суміш перемішують при 0°C протягом 3год. Після розбавлення  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) органічні шари 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 Int-25 (9,8мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,34 (гексан:етилацетат 1:1).

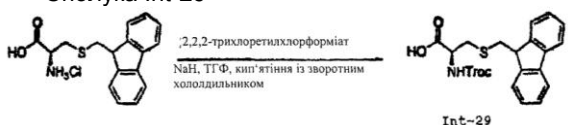
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,71 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 5,92 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 5,42 (дк,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=17,1$  Гц, 1H), 5,28 (дк,  $J_1=1,5$  Гц,  $J_2=10,2$  Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,26-4,09 (м, 3H), 4,05 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,97 (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,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,1, 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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$ : 563,64. Знайдено ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 564,1.

#### Приклад 29

##### Сполука Int-29



До початкової речовини (2,0г, 5,90ммоль) при 23°C додають суспензію гідриду натрію (354мг, 8,86ммоль) в ТГФ (40мл), потім суспензію обробляють при 23°C алілхлорформіатом (1,135мг,

8,25ммоль) і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Суспензію охолоджують, відфільтровують, тверду речовину промивають етилацетатом (100мл) і фільтрат концентрують. Одержане неочищене масло розтирають з гексаном (100мл) і витримують при 4°C протягом ночі. Потім розчинник зливають, а світложовту кашку обробляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і осаджують гексаном (100мл). Через 10 хвилин розчинник знову зливають. Дану операцію повторюють до появи білої твердої речовини. Одержану білу тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням сполуки Int-29 (1,80г, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

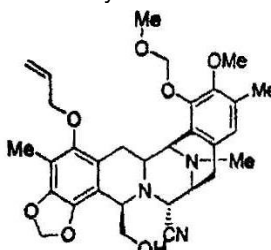
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,71 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,11 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,17 (дд,  $J=6,0$  Гц,  $J=2,7$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

##### Сполука Int-30



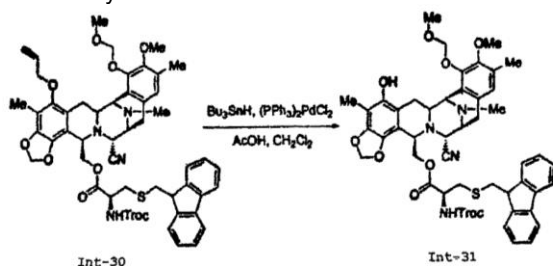
Суміш сполуки Int-25 (585мг, 1,03ммоль) і сполуки Int-29 (1,47мг, 3,11ммоль) піддають азеотропній перегонці з безводним толуолом (3x10мл). До розчину Int-25 і Int-29 в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) при 23°C додають DMAP (633мг, 5,18ммоль) і EDC-HCl (994мг, 5,18ммоль). Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 3 годин. Суміш розподіляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і одержані шари розділяють. Водний шар промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Одержану неочищену речовину очищають колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан 1:3) з одержанням Int-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 (дк,  $J_1=10,3$  Гц,  $J_2=1,5$  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,  $J_1=16,0$  Гц,  $J_2=11,9$  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-MS  $m/z$ : 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 31  
Сполука Int-31



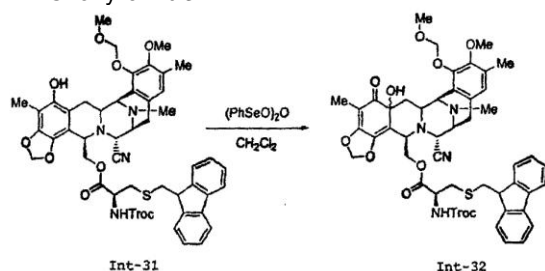
До розчину Int-30 (845мг, 0,82ммоль), оцтової кислоти (500мг, 8,28ммоль) і  $(PPh_3)_2PdCl_2$  (29мг, 0,04ммоль) в безводному  $CH_2Cl_2$  (20мл) додають при 23°C по краплях  $Bu_3SnH$  (650мг, 2,23ммоль). Реакційну суміш перемішують при вказаній температурі протягом 15хв., спостерігається виділення пухирців. Неочищений продукт гасять водою (50мл) і екстрагують  $CH_2Cl_2$  (3×50мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Одержану неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан в градієнті від 1:5 до 1:3) з одержанням сполуки Int-31 (730мг, 90%) у вигляді білої кремово-жовтої твердої речовини.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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,  $J=9,0$  Гц, 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), 1,83 (м, 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{10}S$ : 980,3. Знайдено  $(M+H)^+$ : 981,2.

Приклад 32  
Сполука Int-32



До розчину Int-31 (310мг, 0,32ммоль) в безводному  $CH_2Cl_2$  (15мл) за допомогою трубочки при -10°C додають 70%-ий розчин бензолселенінового ангідриду (165мг, 0,32ммоль) в безводному  $CH_2Cl_2$  (7мл), підтримуючи при цьому температуру при -10°C. Реакційну суміш перемішують при -10°C протягом 5хв. При цій температурі до суміші додають розчин бікарбонату натрію (30мл). Водний шар промивають великою кількістю  $CH_2Cl_2$  (40мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан в градієнті від 1:5 до 1:1) з

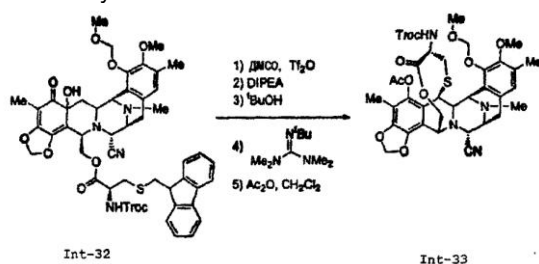
одержанням Int-32 (287мг, 91%, ВЕРХ: 91,3%) у вигляді білої кремово-жовтої твердої речовини і як суміш двох ізомерів (65:35), яку використовують на наступній стадії.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (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).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (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, 139,7, 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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{11}S$ : 996,3. Знайдено  $(M+H)^+$ : 997,2.

Приклад 33  
Сполука Int-33



Реакційну колбу двічі вміщують в полум'я пальника, продувають вакуумом/аргоном декілька разів і витримують в атмосфері аргону для здійснення даної реакції. До розчину DMSO (39,1мг, 0,55ммоль, 5 еквівалентів) в безводному  $CH_2Cl_2$  (4,5мл) по краплях додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (37,3мл, 0,22мл, 2 еквіваленти) при -78°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20 хвилин, потім при -78°C з допомогою канюлі додають розчин Int-32 (110мг, 0,11ммоль, ВЕРХ:91,3%) в безводному  $CH_2Cl_2$  (1мл як основне додання і 0,5мл для промивки). Під час додання температуру підтримують при -78°C в обох колбах, а колір змінюється від жовтого до коричневого. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. Протягом цього періоду часу реакційний розчин міняє своє забарвлення від жовтого до темно-зеленого. Після закінчення цього часу до реакційної суміші додають по краплях  $Pr_2NEt$  (153мг, 0,88ммоль, 8 еквівалентів) і витримують її при 0°C протягом 45 хвилин, протягом цього відрізка часу колір розчину міняється до коричневого. Потім по краплях додають трет-бутанол (41,6мг, 0,44ммоль, 4 еквіваленти) і 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідин (132,8мг, 0,77ммоль, 7 еквівалентів) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу по краплях додають оцтовий ангідрид (104,3мг, 1,10ммоль, 10 еквівалентів) і реакційну суміш витримують при 23°C протягом більш 1 години. Потім одержану реакційну суміш розбавляють  $CH_2Cl_2$  (20мл) і промивають водним насиченим розчином  $NH_4Cl$  (50мл), бікарбонату

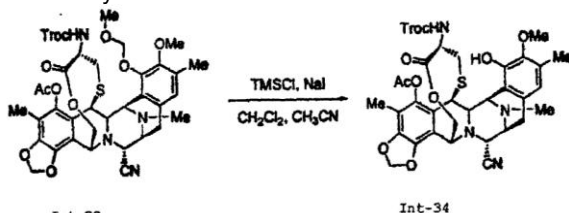
натрію (50мл) і хлориду натрію (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (елюент: градієнт етилацетат/гексан від 1:3 до 1:2) з одержанням сполуки Int-33 (54мг, 58%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  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,  $J=12,2$  Гц, 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, 167,2, 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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 842,1. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 843,1.

#### Приклад 34 Сполука Int-34

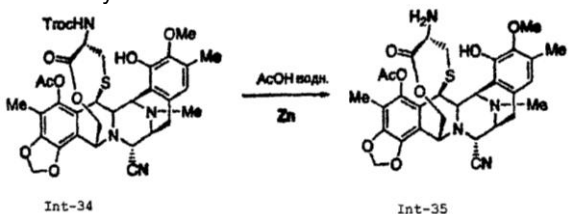


До розчину Int-33 (12мг, 0,014ммоль) в безводному дихлорметані (1,2мл) і ацетонітрилі із ступенем ВЕРХ-чистоти (1,2мл) додають при 23°C йодид натрію (21мг, 0,14ммоль) і свіжеперегнаний (над гібридом кальцію при атмосферному тиску) триметилсилілхлорид (15,4мг, 0,14ммоль). Реакційна суміш придбаває оранжеве забарвлення. Через 15хв. розчин розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають свіжеприготованим водним насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3×10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Одержують сполуку Int-34 (13мг, кількісно) у вигляді біло-жовтої твердої речовини, яку використовують без подальшого 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,  $J=12,2$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,27 (ушир.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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 798,1. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 799,1.

#### Приклад 35 Сполука Int-35



До розчину Int-34 (13мг, 0,016ммоль) в суміші оцтова кислота/ $\text{H}_2\text{O}$  (90:10, 1мл) додають при 23°C порошкоподібний цинк (5,3мг, 0,081ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 6 год. По закінченні цього часу її охолоджують до 23°C,

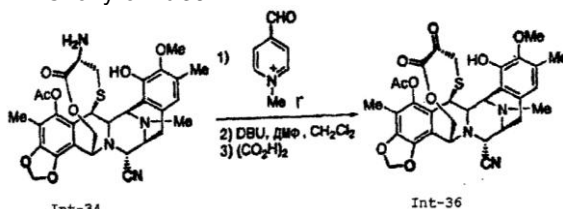
розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) і промивають водним насиченим розчином бікарбонату натрію (15мл) і водним розчином  $\text{Et}_3\text{N}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на діоксиді кремнія- $\text{NH}_2$  (елюент: градієнт етилацетат/гексан від 0:100 до 50:50) з одержанням сполуки Int-35 (6,8мг, 77% за дві стадії) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 6,03 (д,  $J=1,3$  Гц,  $J=26,5$  Гц, 2H), 5,75 (ушир.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 (д,  $J=1,9$  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).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ : 622,7. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 623,2.

#### Приклад 36 Сполука Int-36



Розчин

N-метилпиридин-4-карбоксальдегід (378мг, 1,5ммоль) в безводному ДМФ (5,8мл) обробляють безводним толуолом (2×10мл), щоб видалити всю воду азеотропною відгонкою з толуолом. До оранжевого розчину через канюлю при 23°C додають розчин 35 (134мг, 0,21ммоль), заздалегідь оброблений безводним толуолом (2×10мл), в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (перегнаний над  $\text{CaH}_2$ , 7,2мл). Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 4 годин. Після закінчення цього часу по краплях додають при 23°C DBU (32,2л, 0,21ммоль) і одержане перемішують протягом 15 хвилин при 23°C. До реакційної суміші додають свіжоприготовлений водний насичений розчин щавлевої кислоти (5,8мл) і перемішують протягом 30 хвилин при 23°C. Потім реакційну суміш охолоджують до 0°C і порціями додають  $\text{NaHCO}_3$  з подальшим доданням водного насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ . Одержану суміш екстрагують  $\text{Et}_2\text{O}$ . До водного шару додають  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і екстрагують  $\text{Et}_2\text{O}$ . Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану неочищену речовину очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{AcOEt}$ /гексан від 1/3 до 1/1) з одержанням сполуки 36 (77мг, 57%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,48 (с, 1H), 6,11 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 6,02 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 5,70 (ушир.с, 1H), 5,09 (д,  $J=11,3$  Гц, 1H), 4,66 (ушир.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), 3,54 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 3,42 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,88–2,54 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186,7, 168,5, 160,5, 147,1, 146,4, 142,9, 141,6, 140,7, 130,4, 129,8, 121,7 (2C), 120,0, 117,8, 117,1, 113,5, 102,2, 61,7, 61,4, 60,3, 59,8, 58,9, 54,6, 41,6, 36,9, 29,7, 24,1, 20,3, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS  $m/z$ : Обчислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ : 621,7. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 622,2.

Джерела інформації:

1. European Patent 309.477.
2. US Patent 5 721 362,
3. Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipe, M.V.S., and Rinehart, K.L. J. Am.Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023.
4. Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. and Corey, E. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 3496-3501.
5. Japanese Kokai JP-A2 59/225189.
6. Japanese Kokai JP-A2 60/084288.
7. Aral, T.; Kubo, A. In The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology; Brossi, A. Ed.; Academic: New York, 1983, vol.21; pp. 56-110.
8. Remers, In The Chemistry of Antitumor Antibiotics; vol.2; Wiley; New York, 1988, pp.93-118.
9. Gulavita N. K.; Scheuer, Desilva, E. D. Abst. Indo-Uniced States Syrup. On Bicactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb. 23-27, 1989, p.28.
10. Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. J. Antibiot, 1977, 30, 1015-1018.
11. Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. Experientia 1980, 36, 1025-1028.
12. Mikami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, 3; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot. 1988, 41, 734-740.
13. Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K. J. Antibiot. 1980, 33, 951-960.
14. Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot. 1986,39,1639-1650.
15. Arai, T.; Yazawa, ДО.; Takahashi, ДО.; Maeda, A.; Mikami, Y. Antimicrob. Agent Chemother.

1985, 28,5-11.

16. Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A. J. Antibiot. 1982,35, 196-201.
17. Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. J. Antibiot. 1982, 35, 915-917.
18. Frincke, Faulkner, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 265-269.
19. He, H.-Y.; Faulkner, D. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 5822-5824.
20. Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. Chem Pharm. Bull. 1987, 35, 440-442.
21. Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Hofle, G. Liebigs Ann. Chem. 1988, 475-481.
22. Dceda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. J. Antibiot. 1983, 36, 1279-1283.
23. Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1982, 35, 1708-1710.
24. Lown, Hanstock, C. C.; Joshua, Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1983, 36, 1184-1194.
25. Munakata et al. United States Patent 4 400 752, 1984.
26. Y. Dceda et al. The Journal of Antibiotics. VOL. XXXVI, №10, 1284, 1983.
27. R. Cooper, S. anger. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVIII, №1, 1985.
28. Corey et al. United States Patent 5 721 362. 1998. Corey et al. J. Am. Chem. Soc. vol.118, pp.9202-92034, 1996.
29. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, pp 3496-3501, 1999.