



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75333 (13) C2

(51) МПК

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

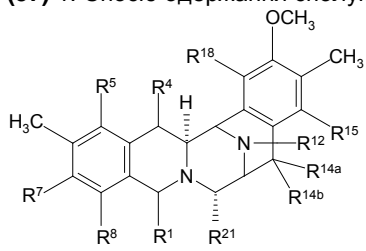
C07D 515/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НАПІВСИНТЕТИЧНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК З КОНДЕНСОВАНОЮ ЦИКЛІЧНОЮ СИСТЕМОЮ І ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

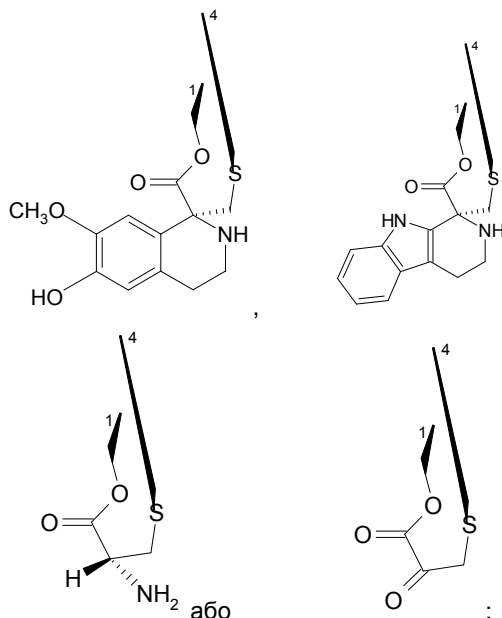
1

- (21) 2001128605  
(22) 15.05.2000  
(24) 17.04.2006  
(86) PCT/GB00/01852, 15.05.2000  
(31) 9911345.8  
(32) 14.05.1999  
(33) GB  
(31) 9918178.6  
(32) 02.08.1999  
(33) GB  
(31) 9923632.5  
(32) 06.10.1999  
(33) GB  
(31) 0001063.7  
(32) 17.01.2000  
(33) GB  
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.  
(72) Куевас Кармен, ES, Перес Марта, ES, Франсесч Андрес, ES, Фернандес Кароліна, ES, Чічарро Хосе Луїс, ES, Гальєго Пілар, ES, Сарсуєло Марія, ES, Де Ла Кальє, ES, Мансанарес Ігнасіо, ES  
(73) ФАРМА МАР, С.А., ES  
(56) US 5 721 362  
(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (XVIIb):

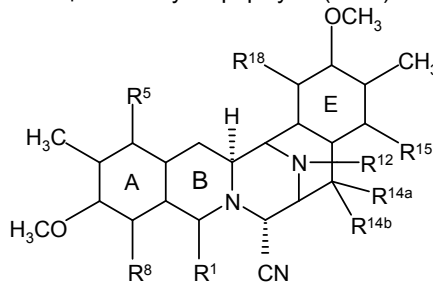


де  
R<sup>1</sup> являє собою необов'язково захищену або модифіковану амінометиленову групу, необов'язково захищену або модифіковану гідроксиметиленову групу; і  
R<sup>4</sup> являє собою -H; або  
R<sup>1</sup> і R<sup>4</sup> разом утворюють групу формули (IV), (V), (VI) або (VII):

2



R<sup>5</sup> являє собою -H або -OH;  
R<sup>7</sup> являє собою -OCH<sub>3</sub> і R<sup>8</sup> являє собою -OR, або 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 являють собою -H, або один являє собою -H, а інший являє собою -OH, -OCH<sub>3</sub> або -OCH=CH<sub>2</sub>, або R<sup>14a</sup> і R<sup>14b</sup> разом утворюють кетогрупу; і  
R<sup>15</sup> являє собою -H або -OH;  
R<sup>18</sup> являє собою -H або -OH;  
R<sup>21</sup> являє собою -H, -OH або CN;  
і похідних,  
з 21-ціаносполуки формули (XVIb):



(13) C2

(11) 75333

(19) UA

у якій  $R^1$  являє собою амідометиленову групу або ацилоксиметиленову групу;  
 $R^5$  і  $R^8$  незалежно вибирають з -H, -OH або - $OSCH_2OH$ , або  $R^5$  і  $R^8$  обидва є кето, і кільце А є п-бензохіноновим кільцем;  
 $R^{12}$  являє собою -H, - $CH_3$  або - $CH_2CH_3$ ;  
 $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва являють собою -H, або один являє собою -H, а інший являє -OH, - $OCH_3$  або - $OCH_2CH_3$ , або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу; і  
 $R^{15}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з -H або -OH, або  $R^{15}$  і  $R^{18}$  обидва є кето, і кільце Е є п-бензохіноновим кільцем;

за умови, що, принаймні, одне з кілець А або Е є п-бензохіноновим кільцем, який **відрізняється** тим, що здійснюють при необхідності такі реакції:

- а) хінонову систему кільця Е перетворюють у фенольну систему;
- б) хінонову систему кільця А перетворюють у фенольну систему;
- в) фенольну систему кільця А перетворюють в метилendioксифенольне кільце;
- г) здійснюють утворення місточної спірокільцевої системи формули (IV), (V), (VI) або (VII), що проходить через 1-положення і 4-положення в кільці В; і

е) здійснюють перетворення в похідні; з одержанням необхідної сполуки формули (XVIIb).

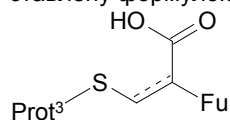
2. Спосіб за пунктом 1, де стадію а) перетворення хінонової системи кільця Е в фенольну систему здійснюють відновленням з використанням водню з каталізатором паладій-вуглець.

3. Спосіб за пунктом 1 або 2, де стадію б) перетворення хінонової системи кільця А в фенольну систему здійснюють відновленням з використанням водню з каталізатором паладій-вуглець.

4. Спосіб за пунктом 3, що включає, принаймні, стадії б), в) і г).

5. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-4, де  $R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу формули (IV), (V), (VI) або (VII), і стадію г) утворення місточної спірокільцевої системи, що проходить через 1-положення і 4-положення в кільці В, здійснюють заміщенням у 1-положення реагентом, що бере участь в утворенні містка, утворенням екз-ендо хінонметиду в 4-положенні, і взаємодією метиду з 1-замісником з утворенням місточної спірокільцевої системи.

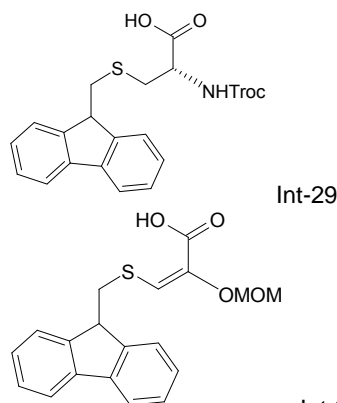
6. Спосіб за пунктом 5, де реагент, який використовують в утворенні містка, має структуру, представлену формулою (XIX)



де Fu означає захищену функціональну групу,  $Prot^3$  являє собою захисну групу, а пунктирна лінія показує необов'язково присутній подвійний зв'язок.

7. Спосіб за пунктом 6, де Fu являє собою групу - $NHProt^{4a}$  або  $OProt^{4b}$ , де  $Prot^{4a}$  являє собою амінозахисну групу, і  $Prot^{4b}$  являє собою гідроксизахисну групу.

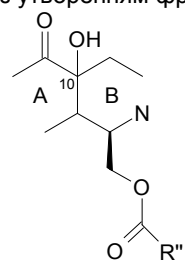
8. Спосіб за пунктом 7, де реагент, який використовують в утворенні містка, являє собою Int-29 або Int-37:



Int-29

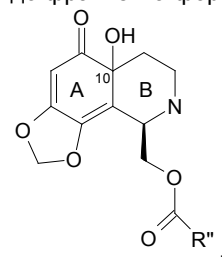
, Int-37.

9. Спосіб за будь-яким з пунктів 5-8, де утворення метиду здійснюють шляхом введення гідроксигрупи в 10-положення в місці сполучення кілець А і В з утворенням фрагмента структури формули (XX):



де групу  $R''$  вибирають для утворення необхідної групи формули (IV), (V), (VI) або (VII).

10. Спосіб за п. 9, де введення гідроксигрупи в 10-положення в місці з'єднання кілець А і В приводить до фрагмента формули (XXI):



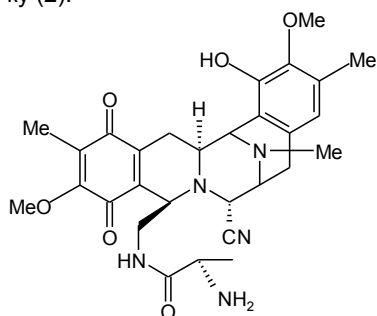
де група  $R''$  має вказані значення.

11. Спосіб за пунктом 9 або 10, де група  $R''$  являє собою - $CHF_u-CH_2-Sprot^3$ , де  $F_u$  являє собою захищену функціональну групу, і  $Prot^3$  представляє тіолзахисну групу.

12. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-11, де стадію е) здійснюють шляхом перетворення в похідні, що включає ацилювання.

13. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-12, де 21-ціаносполуку формули (XVIb) одержують введенням 21-ціаногрупи в сафрамідин А, сафрамідин В, сафрамідин С, сафрамідин G, сафрамідин Н, сафрамідин S, сафрамідин  $Y_3$ , сафрамідин  $Yd_1$ , сафрамідин  $Ad_1$ , сафрамідин  $Yd_2$ , сафрамідин  $AN_2$ , сафрамідин  $AN_2Ac$ , сафрамідин  $AN_1$ , сафрамідин  $AN_1Ac$ , сафрамідин  $AR_3$ , ренієрамідин А, ренієрамідин В, ренієрамідин С, ренієрамідин D, ренієрамідин Е, ренієрамідин F, ксестомідин, сафрамідин D, сафрамідин F, сафрамідин Mx-1, сафрамідин Mx-2, сафрамідин А або сафрамідин В, або являє собою сафрамідин R.

14. Спосіб за пунктом 13, де 21-ціаносполука формули (XVIIb) являє собою ціаносафразин В, сполуку (2):



сполука 2.

15. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-14, де  $R^5$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою алканойлокси з 1-5 атомами вуглецю.

16. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-15, де  $R^5$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою ацетилокси.

17. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-16, де  $R^{12}$  являє собою  $-\text{CH}_3$ .

18. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-17, де  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  у сполуці формули (XVIIb) являють собою водень.

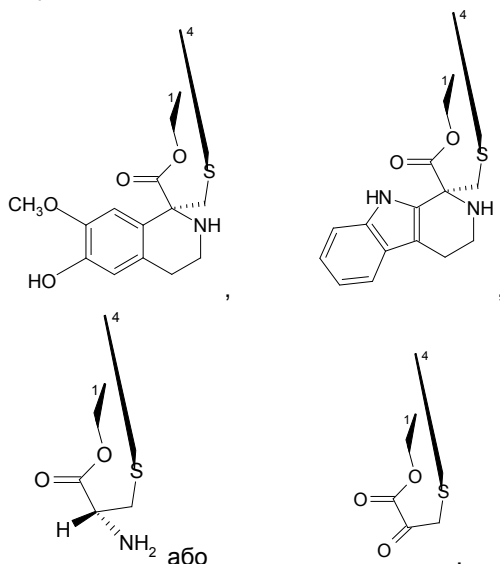
19. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-18, де  $R^{15}$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою водень.

20. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-19, де  $R^{18}$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою гідрокси.

21. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-20, де  $R^{21}$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою  $-\text{OH}$  або  $-\text{CN}$ .

22. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-21, де  $R^7$  і  $R^8$  у сполуці формули (XVIIb) разом утворюють групу  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ .

23. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-22, де  $R^1$  і  $R^4$  у сполуці формули (XVIIb) разом утворюють групу формули (IV), (V), (VI) або (VII):



24. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-23, де  $R^1$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою необов'язково захищену або модифіковану амінометиленову групу, необов'язково захищену або модифіковану гідроксиметиленову групу, і  $R^4$  являє собою  $-\text{H}$ .

25. Спосіб за пунктом 24, де  $R^1$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою групу  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{NH}-$

аа, де аа являє собою ацильну групу амінокислоти.

26. Спосіб за пунктом 25, де сполука формули (XVIIb) являє собою N-ацилпохідне по групі  $R^1$ , коли  $R^1$  являє собою групу  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  аа.

27. Спосіб за пунктом 26, де  $R^1$  у сполуці формули (XVIIb) являє собою N-ацилпохідне, де ацильна група представлена формулою  $-\text{CO}-R^a$ , де  $R^a$  являє собою алкіл, алкокси, алкілен, арилалкіл, арилалкілен, амінокислотний ацил або гетероцикліл; кожна з яких необов'язково заміщена галогеном, ціано, нітро, карбоксилалкілом, алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси, алкілом, аміно або заміщеною аміногрупою; або ацильна група являє собою аа.

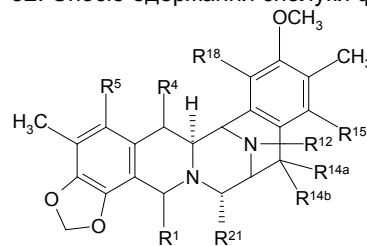
28. Спосіб за пунктом 25, 26 або 27, де присутні одна або більше груп аа, яка являє собою аланіл, аргініл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістидил, гідроксипропіл, ізолейцил, лейцил, лізил, метіоніл, фенілаланіл, проліл, серил, треоніл, тироніл, триптофіл, тирозил, валіл або іншу ацильну групу амінокислоти.

29. Спосіб за пунктом 26 або залежними від нього пунктом, де аа являє собою аланіл.

30. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-29, де в будь-якій реакції одна або більше груп-замісників захищена за допомогою захисної групи.

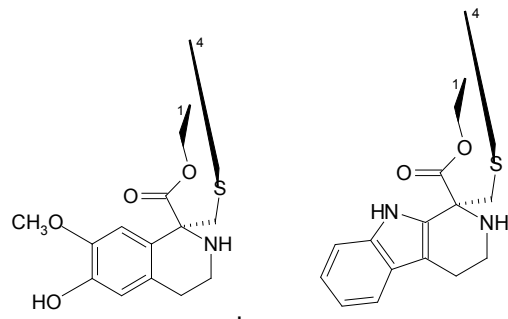
31. Спосіб за пунктом 29, де аланіл захищений бутоксикарбонільною групою.

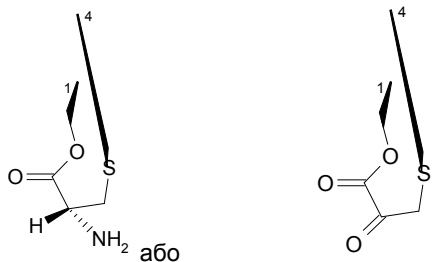
32. Спосіб одержання сполуки формули (XXIIb):



де  $R^1$  являє собою  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , або захищений або модифікований варіант такої групи, і  $R^4$  являє собою  $-\text{H}$ ; або

$R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу формул (IV), (V), (VI) або (VII):





або  
 $R^5$  являє собою -OH або захищений або модифікований варіант такої групи;

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

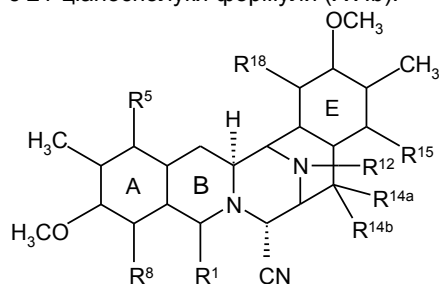
$R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва являють собою -H, або один являє собою -H, а інший являє собою -OH, або захищений або модифікований варіант такої групи; -OCH<sub>3</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу;

$R^{15}$  являє собою H, -OH або захищений або модифікований варіант такої групи;

$R^{18}$  являє собою -OH, або захищений або модифікований варіант такої групи;

і  
 $R^{21}$  являє собою -H, -OH або -CN;

з 21-ціаносполуки формули (XVIb):



де  $R^1$  являє собою амідометиленову групу або ацилоксиметиленову групу;

$R^5$  і  $R^8$  незалежно вибирають з -H, -OH або -OCOCH<sub>2</sub>OH, або  $R^5$  і  $R^8$  обидва є кето, і кільце А є п-бензохіноновим кільцем;

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

$R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва являють собою -H, або один являє собою -H, а інший являє собою -OH, -OCH<sub>3</sub> або -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу; і

$R^{15}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з -H або -OH, або  $R^{15}$  і  $R^{18}$  обидва є кето, і кільце Е є п-бензохіноновим кільцем;

за умови, що, принаймні, одне з кілець А або Е є п-бензохіноновим кільцем, який **відрізняється** тим, що здійснюють при необхідності такі реакції:

а) хінонову систему кільця Е перетворюють у фенольну систему;

б) хінонову систему кільця А перетворюють у фенольну систему;

с) фенольну систему кільця А перетворюють у метилendioксифенольне кільце;

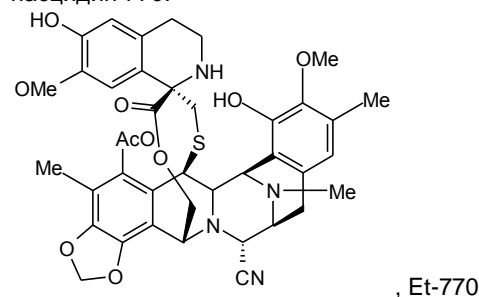
д) здійснюють утворення місточкової спірокільцевої системи формули (IV), (V), (VI) або (VII), яка проходить через 1-положення і 4-положення в кільці В; і

е) здійснюють перетворення в похідні;

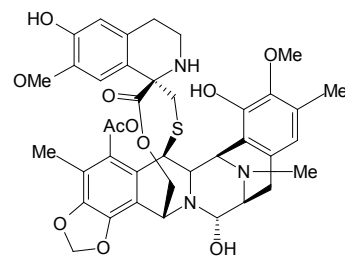
з одержанням необхідної сполуки формули (XXIIb).

33. Спосіб за пунктом 32, де в сполуці формули (XXIIb)  $R^5$  являє собою -OH,  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  являють собою H,  $R^{15}$  являє собою H і  $R^{18}$  являє собою OH.

34. Спосіб за пунктом 32, де сполука формули (XXIIb) являє собою ектейнасцидин 743 або ектейнасцидин 770:

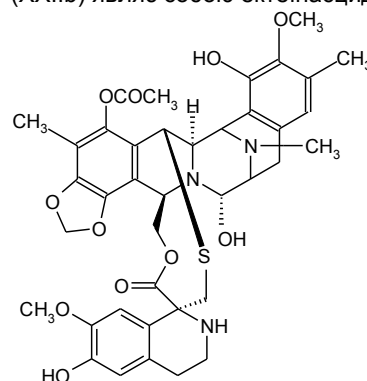


, Et-770

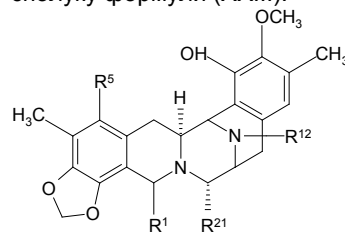


Et-743.

35. Спосіб за пунктом 34, де сполука формули (XXIIb) являє собою ектейнасцидин 743:



36. Спосіб за пунктом 32, де продукт являє собою сполуку формули (XXIII):



де  $R^1$  являє собою модифіковану амінометиленову групу формули CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> має лінійний ланцюг довжиною менше ніж 20 атомів;

$R^5$  являє собою ацетильну групу;

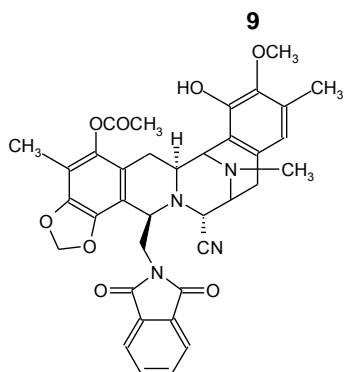
$R^{12}$  являє собою -CH<sub>3</sub> і

$R^{21}$  являє собою гідрокси або ціаногрупу.

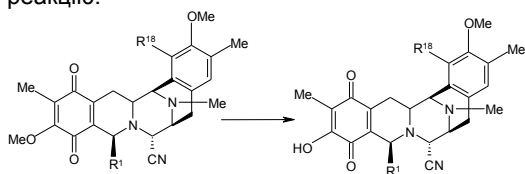
37. Спосіб за пунктом 36, де R<sup>a</sup> має лінійний ланцюг довжиною менше ніж 15 атомів.

38. Спосіб за пунктом 37, де R<sup>a</sup> має лінійний ланцюг довжиною менше ніж 10 атомів.

39. Спосіб за пунктом 36, де сполука формули (XXIII) являє собою фталасцидин формули (III):



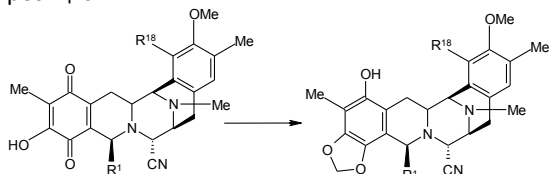
40. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-39, що включає реакцію:



де  $R^1$  і  $R^{18}$  мають вказані значення.

41. Спосіб за пунктом 40, де  $R^{18}$  являє собою захищену OH групу.

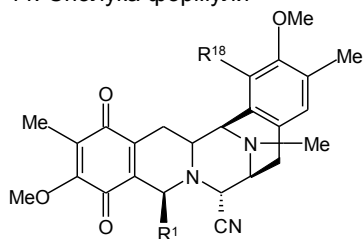
42. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-41, що включає реакцію:



де  $R^1$  і  $R^{18}$  мають вказані значення.

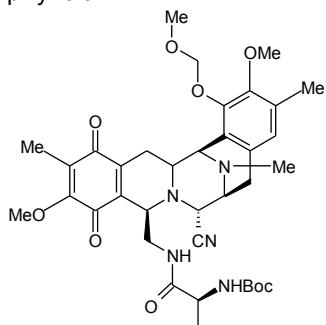
43. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, що включає здійснення реакції, у якій сполуку з групою  $R^1$ , що являє собою амінометилен, перетворюють у сполуку з групою  $R^1$ , що являє собою гідроксиметиленову групу.

44. Сполука формули



де  $R^1$  являє собою необов'язково захищену або модифіковану амінометиленову групу; і  $R^{18}$  являє собою захищену OH групу.

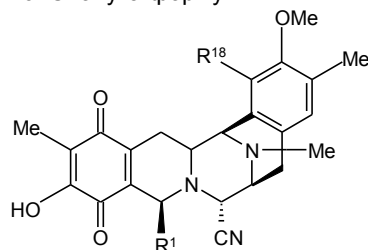
45. Сполука за пунктом 44, яка представлена формулою:



75333

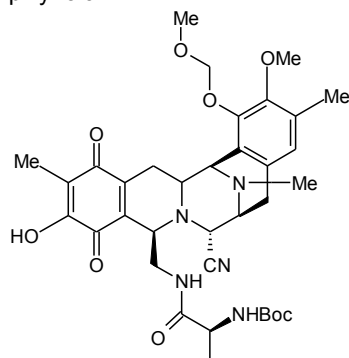
**10**

46. Сполука формули:

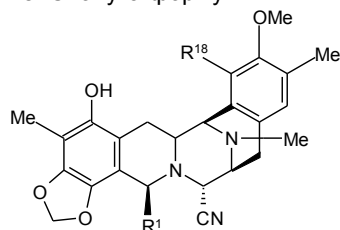


де  $R^1$  являє собою необов'язково захищену або модифіковану амінометиленову групу; і  $R^{18}$  являє собою захищену OH групу.

47. Сполука за пунктом 46, яка представлена формулою:

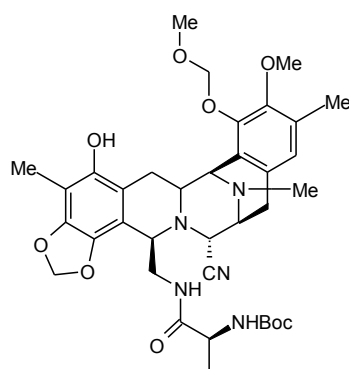


48. Сполука формули:



де  $R^1$  являє собою необов'язково захищену або модифіковану амінометиленову групу; і  $R^{18}$  являє собою захищену OH групу.

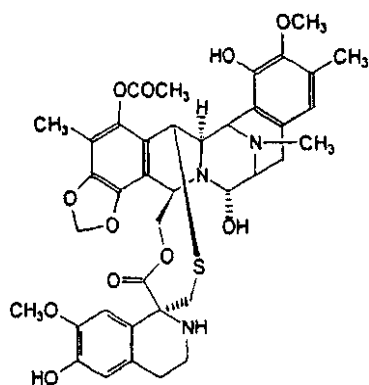
49. Сполука за пунктом 48, представлена формулою:



Даний винахід відноситься до способів синтезу і, зокрема, до напівсинтетичних способів.

Європейський патент 309477 має відношення до ектейнасцидів 729, 743, 745, 759A, 759B і 770. Сполуки ряду ектейнасцидину, як повідомляється, володіють антибактерійними і іншими корисними властивостями. Ектейнасцидин 743 в цей час проходить клінічні випробування як протипухлинний засіб.

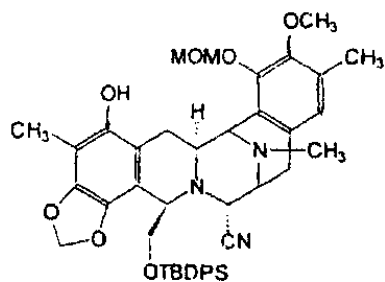
Ектейнасцидин 743 має складну трис(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру, відповідну наступній формулі (I):



Цю сполуку в цей час отримують виділенням з екстракту оболонок морських організмів *Ecteinascidin kurbinata*. Вихід низький, в зв'язку з чим намагаються знайти альтернативні способи одержання.

Синтетичний спосіб одержання сполук ряду ектейнасцидину представлений в патенті США 5721362. Описаний спосіб є тривалим і складним, причому приведено 38 прикладів, кожний з яких описує одну з послідовних стадій синтезу, необхідних для одержання ектейнасцидину 743.

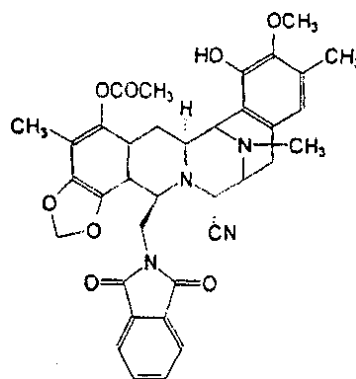
Пункт 25 формули винаходу, приведеної в патенті США 5721362, відноситься до проміжної фенольної сполуки, відповідної формулі (11), яку автори даного винаходу також позначають як проміжну сполуку 11 або Int-11. Ця сполука має наступну біс(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру (II):



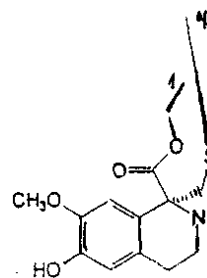
де MOM представляє метоксиметильний заступник, а TBDPS представляє 3,5-трет-бутилдифенілсилільний заступник.

Виходячи з проміжної сполуки 11, можливо

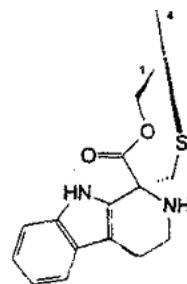
синтезувати інший, представляючий інтерес протипухлинний засіб, фталасцидин, див. [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999]. Фталасцидин представляє біс(тетрагідроізохінолінфенольне) похідне формули (III):



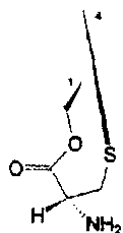
В ектейнасцидині 743 1,4-місток має структуру, представлену формулою (IV):



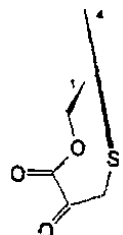
Інші відомі ектейнасцидини включають сполуки з різними містковими циклічними кільцевими системами, наприклад, з такою, яка присутня в ектейнасцидинах 722 і 736, де місток має структуру, представлену формулою (V):



а також ектейнасцидини 583 і 597, в яких місток має структуру, представлену формулою (VI):



і ектейнасцидини 594 і 596, в яких місток мас структуру, представлену формулою (VII):

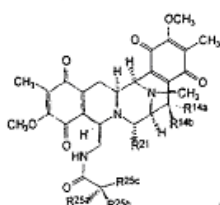


Повністю структура цих і родинних ним сполук приведена в [J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023]. Ця стаття включена в даний опис за допомогою посилання.

Відомі і інші сполуки, в яких відсутня місткова циклічна кільцева система. Такі сполуки включають біс (тетрагідроізохінолінхінонові) протипухлинні-протимікробні антибіотики - сафрацини і сафрамідіни, і речовини з природних морепродуктів - реніераміцини і ксестоміцин, виділені з мікроорганізмів або губок, що культивуються. Всі вони володіють загальним димерним тетрагідроізохіноліновим вуглецевим каркасом. Дані сполуки можуть бути систематизовані з виділенням чотирьох типів, типи від I до IV, в залежності від виду окислення ароматичних кілець.

Тип I, димерні ізохінолінхінони, представляє систему формули (VIII), що найчастіше зустрічається у сполук цього класу, див. приведену нижче таблицю I.

Таблиця I  
Структура сафрамідінових антибіотиків типу I

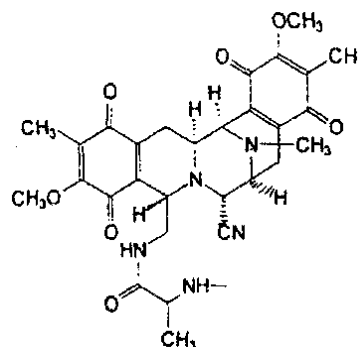


Сполука	Заступники					
	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>25a</sup>	R <sup>25b</sup>	R <sup>25c</sup>
Сафрамідин А	H	H	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин В	H	H	H	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин С	H	OCH <sub>3</sub>	H	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин G	H	OH	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин H	H	H	CN	OH	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин S	H	H	OH	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин Y <sub>3</sub>	H	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин Yd <sub>1</sub>	H	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Сафрамідин Ad <sub>1</sub>	H	H	CN	O	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Сафрамідин Yd <sub>2</sub>	H	H	CN	NH <sub>2</sub>	H	H
Сафрамідин Y <sub>2b</sub>	H	Q <sup>a</sup>	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин Y <sub>2b-d</sub>	H	Q <sup>b</sup>	CN	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>

Сафрамідин AH <sub>2</sub>	H	H	CN	H <sup>a</sup>	OH <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин AH <sub>2</sub> Ac	H	H	CN	H	OAc	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин AH <sub>1</sub>	H	H	CN	OH <sup>a</sup>	H <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин AH <sub>1</sub> Ac	H	H	CN	OAc	H	CH <sub>3</sub>
Сафрамідин AR <sub>3</sub>	H	H	H	H	OH	CH <sub>3</sub>

<sup>a</sup> заступники взаємозамінні;

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

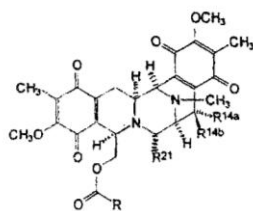


Ароматичні системи типу I спостерігаються у сафрамідинів типу A, B і C; G і H; і S, виділених з *Streptomyces lavendulae* у вигляді неосновних компонентів. Ціанопохідне сафрамідину A, яке називають ціанохінонаміном, відомо з патентів Японії Japanese Kokai JP-A.2 59/225189 і 60/084288. Сафрамідіни Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> і Yd<sub>2</sub> продукують *S. lavendulae* шляхом прямого біосинтезу, при забезпеченні відповідного культурального середовища. Сафрамідіни Y<sub>2b</sub> і димери Y<sub>2b-d</sub>, що утворюються при скріпленні азоту у C-25 одного з фрагментів з C-14 іншого фрагмента, також продукують *S. lavendulae* на відповідному культуральному середовищі. Сафрамідіни Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> і Yd<sub>2</sub> продукують *S. lavendulae* шляхом прямого біосинтезу, при забезпеченні відповідного культурального середовища. Сафрамідіни Y<sub>2b</sub> і димери Y<sub>2b-d</sub>, що утворюються при скріпленні азоту у C-25 одного з фрагментів з C-14 іншого фрагмента, також продукують *S. lavendulae* на відповідному культуральному середовищі. Сафрамідіни Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> і Yd<sub>2</sub> продукують *S. lavendulae* шляхом прямого біосинтезу, при забезпеченні відповідного культурального середовища. Сафрамідіни Y<sub>2b</sub> і димери Y<sub>2b-d</sub>, що утворюються при скріпленні азоту у C-25 одного з фрагментів з C-14 іншого фрагмента, також продукують *S. lavendulae* на відповідному культуральному середовищі. Сафрамідіни Y<sub>3</sub>, Yd<sub>1</sub>, Ad<sub>1</sub> і Yd<sub>2</sub> продукують *S. lavendulae* шляхом прямого біосинтезу, при забезпеченні відповідного культурального середовища. Сафрамідіни Y<sub>2b</sub> і димери Y<sub>2b-d</sub>, що утворюються при скріпленні азоту у C-25 одного з фрагментів з C-14 іншого фрагмента, також продукують *S. lavendulae* на відповідному культуральному середовищі.

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

Таблиця II

Структура сполук типу II з морських губок



	Заступники			
	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>21</sup>	R
Реніераміцин А	ОН	Н	Н	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Реніераміцин В	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Н	Н	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Реніераміцин С	ОН	О	О	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Реніераміцин D	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	О	О	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Реніераміцин E	Н	Н	ОН	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Реніераміцин F	OCH <sub>3</sub>	Н	ОН	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>
Ксестоміцин	OCH <sub>3</sub>	Н	Н	-CH <sub>3</sub>

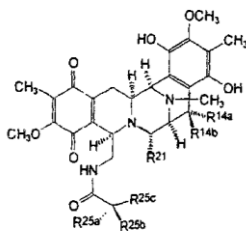
Реніераміцини А-D виділяли з протимікробного екстракту губок виду *Reniera*, зібраних в Мехіко, нарівні з родинним за біологічним походженням реніероном мономерних ізохінолінів і родинними йому сполуками. Структуру реніераміцину А спочатку зв'язували з інверсною стереохімією в атомів С-3, С-11 і С-13. Однак ретельне вивчення даних <sup>1</sup>H ЯМР, отриманих для нових, родинних сполук - реніераміцинів E і F, виділених з тих же самих губок, зібраних на островах Палау (Тихий океан), показало, що кільцева сполука реніераміцинів ідентична тій, яка властива сафраміцинам. Ці результати дозволили зробити висновок про те, що стереохімія, яку раніше відносили до стереохімії реніераміцинів, від А до D, повинна бути тією ж самою, що і стереохімія сафраміцинів.

Ксестоміцин був виявлений в губках виду *Xestospongia*, зібраних в акваторії Шрі-Ланка.

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

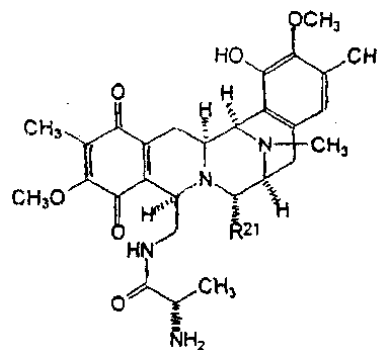
Таблиця III

Сполуки типу II



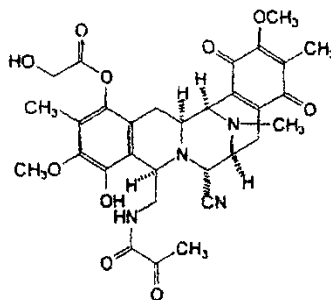
Сполука	Заступники					
	R <sup>14a</sup>	R <sup>14b</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>25a</sup>	R <sup>25b</sup>	R <sup>25c</sup>
Сафраміцин D	O	O	H	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафраміцин F	O	O	CN	O	O	CH <sub>3</sub>
Сафраміцин Mx-1	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
Сафраміцин Mx-2	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>

Структура скелету типу III виявлена у антибіотиків сафрацинів А і В, виділених з культури *Pseudomonas fluorescens*. Ці антибіотики формули (XII) складаються з тетрагідроізохінолінової субодиниці і тетрагідроізохінолінфенольної субодиниці:

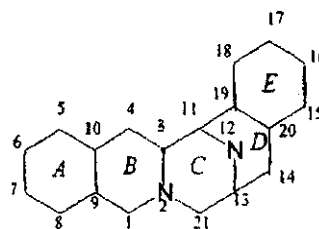


де R<sup>21</sup> представляє Н у випадку сафрацину А і ОН у випадку сафрацину В.

Сафраміцин R, єдина сполука, класифікована як сполука, що володіє скелетом типу IV, також була виділена з *S. lavendulae*. Ця сполука формули (XIII), що складається з гідрохінонового кільця зі складним гліколевим ефіром в бічному ланцюгу у одного з фенольних киснів, представляє, ймовірно, проліки сафраміцину А внаслідок її помірної токсичності.



Всі ці сполуки мають конденсовану систему з п'яти кілець від (A) до (E), як показано в наступній структурній формулі (XIV):



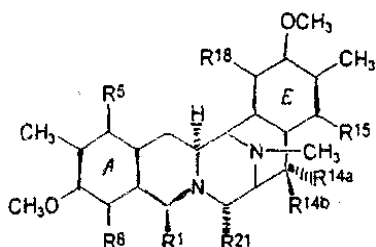
Дані кільця від (A) до (E) мають фенольну природу у випадку ектейнасцидинів і деяких інших сполук, в той час як в інших сполуках, особливо, в сафраміцинах, кільця А і Е є хіноліновими. У відомих сполуках кільця В і D мають структуру тетрагідро, в той час як кільце С представляє структуру пергідро.

Є необхідність в нових активних сполуках, що містять конденсовану систему з п'яти кілець, властиву відомим сполукам, і в альтернативних способах синтезу сполук ряду ектейнасцидину і родинних ним сполуках. Такі синтетичні підходи могли б забезпечити більш економічні шляхи одержання відомих протипухлинних засобів, а також зробити можливим одержання нових активних сполук.

Один з аспектів даного винаходу відноситься до застосування відомої сполуки, сафрацину А, також, який називають хінонаміном, в напівсинтетичному способі синтезу.

У більш широкому значенні, даний винахід відноситься до напівсинтетичного способу одержання проміжних сполук, похідних і структур, родинних ектейнасцидину або іншим тетрагідроізохінолінфенольним сполукам, виходячи з природних біс(тетра-гідроізохінолінових) алкалоїдів. Відповідні початкові речовини для використання в напівсинтетичному способі включають сполуки класу сафрамідінових і сафразинових антибіотиків, які доступні з різних культур, що вирощуються на різних рідких середовищах, а також сполуки класу реїнерамицину і класу ксестоміцину, які можуть бути виділені з морських губок.

Загальна структурна формула (XV) початкових сполук є наступною:



де:

$R^1$  представляє амідометиленову групу таку, як  $-CH_2-NH-CO-CR^{25a}R^{25b}$ , де  $R^{25a}$  і  $R^{25b}$  утворюють кетогрупу або один представляє  $-OH$ ,  $-NH_2$  або  $-OCOCH_3$ , а інший представляє  $-CH_2COCH_3$ ,  $-H$ ,  $-OH$  або  $-OCOCH_3$ , при умові, що в тому випадку, коли  $R^{25a}$  представляє  $-OH$  або  $-NH_2$ , тоді  $R^{25b}$  не є  $-OH$  і  $R^{25c}$  представляє  $-H$ ,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ , або  $R^1$  представляє ацилоксиметиленову групу, таку як  $-CH_2-O-CO-R$ , де  $R$  представляє  $-C(CH_3)=CH-CH_3$  або  $-CH_3$ ;

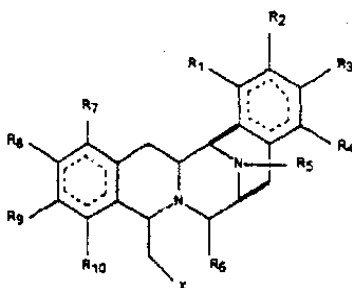
$R^5$  і  $R^8$  незалежно вибирають з  $-H$ ,  $-OH$  або  $-OCOCH_2OH$ , або  $R^5$  і  $R^8$  обидва є кето, і кільце А є п-бензохіноновим кільцем;

$R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва представляють  $-H$  або один представляє  $-H$ , а інший представляє  $-OH$ ,  $-OCH_3$  або  $-OCH_2CH_3$ , або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу;

$R^{15}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з  $-H$  і  $-OH$ , або  $R^5$  і  $R^8$  обидва є кето і кільце А є п-бензохіноновим кільцем; і

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

Більш загальна формула для сполук цього класу приведена нижче:



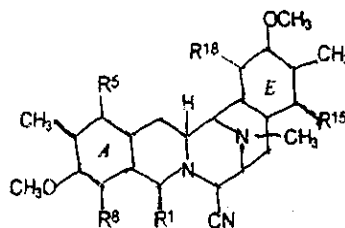
де групи-заступники, що визначаються як  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  кожну, незалежно, вибирають з ряду, що складається з  $H$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$ ,  $CN$ ,  $=O$ ,  $CH_3$ ;

де Х представляє різні амідні або складноєфірні функціональні групи, що містяться у вказаних вище продуктах природного походження;

де кожна з пунктирних кільцевих ліній представляє одну, дві або три необов'язково присутні подвійні зв'язки.

Таким чином, згідно з даним винаходом, заявником пропонуються напівсинтетичні способи одержання проміжних сполук, включаючи проміжну сполуку 11, і відповідно, способи одержання сполук ряду ектейнасцидину, а також фталасцидину і додаткових сполук. Кожний з напівсинтетичних способів, що є предметом даного винаходу, включає ряд стадій перетворень, потрібних для того, щоб одержати необхідний продукт. Кожна з стадій сама по собі представляє спосіб згідно з даним винаходом. Об'єм винаходу не обмежується способами, які проілюстровані прикладами, і можуть бути здійснені альтернативні варіанти, наприклад, при зміні відповідним образом порядку стадій перетворень.

Зокрема, даний винахід включає одержання початкової 21-ціаносполуки загальної формули (XVI):



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

Інші сполуки формули (XVI) з різними заступниками в 21-положенні можуть також представляти можливі початкові речовини. Загалом, будь-яке похідне, яке може бути отримане при нуклеофільному заміщенні 21-гідроксигрупи сполуки формули (XV), в якій  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, є потенційним варіантом. Приклади відповідних 21-заступників включають, але не обмежуються ними, такі групи як:

меркаптогрупа;

алкілтіогрупа (алкільна група, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю);

арилтіогрупа (арильна група, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, яка є незаміщеною або заміщеною від 1 до 5 заступниками, вибраними, наприклад, з алкільної групи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксигрупи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, меркаптогрупи або нітрогрупи);

аміногрупа;

моно- або діалкіламіногрупа (одна або кожна алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю);

моно- або діариламіногрупа (одна або кожна арильна група є такою, як визначена вище для арилтіогрупи);

$\alpha$ -карбоніалкільна група формули  $-C(R^a)(R^b)-$

$C(=O)R^c$ , де  $R^a$  і  $R^b$  вибирають з атомів водню, алкільних груп, що містять від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (таких, як визначено вище для арилтіогруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, є заміщеною арильною групою, такою як визначено вище для арилтіогруп) при умові, що один з радикалів  $R^a$  і  $R^b$  представляє атом водню;

$R^c$  вибирають з атома водню, алкільної групи, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (таких, як визначено вище для арилтіогруп), аралкільної групи (в якій алкільна група, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, є заміщеною арильною групою, такою як визначено вище для арилтіогруп), алкоксигрупи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, аміногрупи або моно- або діалкіламіногрупи, як визначено вище.

Таким чином, в своєму більш загальному аспекті, даний винахід відноситься до способів, в яких перша стадія представляє одержання 21-похідного з використанням нуклеофільного реагенту. Такі сполуки даного винаходу позначені як 21-Nuc сполуки.

Наявність 21-ціаногрупи потрібна для деяких кінцевих продуктів, особливо, ектейнасцидину 770 і фталасцидину, в той час як у випадку інших кінцевих продуктів дана група служить як захисна група, яка легко може бути перетворена в інші заступники, наприклад, такі як 21-гідроксигрупа ектейнасцидину 743 або 21-гідроксифталасцидину. Вибір 21-ціаносполуки як початкової речовини приводить до ефективної стабілізації молекули при здійсненні подальших стадій синтезу, доти, поки дана група, необов'язково, не видалена. Інші 21-Nuc сполуки можуть володіти цією і іншими перевагами.

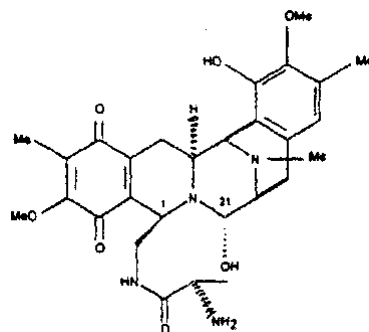
В одному з своїх важливих аспектів даний винахід полягає в застосуванні 21-ціаносполук загальної формули (XVI) для одержання біс- і трис(тетрагідроізохінолінфенольних) сполук. Продукти, які можуть бути отримані, включають проміжні сполуки, наприклад, такі як проміжна сполука 11, ектейнасцидини і фталасцидин, а також інші нові і відомі сполуки родинної структури.

Переважні початкові речовини включають такі сполуки формули (XV) або формули (XVI), в яких обидва  $R^{14a}$  і  $R^{14}$  представляють водень. Переважні початкові речовини також включають сполуки формули (XV) або (XVI), в яких  $R^{15}$  представляє водень. Крім того, переважні початкові речовини включають такі сполуки формули (XV) або (XVI), в яких кільце E представляє фенольне кільце. Переважні початкові речовини, крім того, включають такі сполуки формули (XV) або (XVI), в яких, щонайменше, один, переважно, щонайменше, два або три з  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{15}$  і  $R^{18}$  не є воднем.

Приклади відповідних початкових речовин для використання згідно з даним винаходом включають сафраміцин А, сафраміцин В, сафраміцин С, сафраміцин G, сафраміцин H, сафраміцин S, сафраміцин Y<sub>3</sub>, сафраміцин Yd<sub>1</sub>, сафраміцин Ad<sub>1</sub>, сафраміцин Yd<sub>2</sub>, сафраміцин AH<sub>2</sub>, сафраміцин AH<sub>2</sub>Ac, сафраміцин AH<sub>1</sub>, сафраміцин AH<sub>1</sub>Ac, сафраміцин AR<sub>3</sub>, реніераміцин А, реніераміцин В, реніераміцин С, реніераміцин D, реніераміцин Е, реніераміцин F, ксестоміцин, сафраміцин D, саф-

раміцин F, сафраміцин Mx-1, сафраміцин Mx-2, сафрацин А, сафрацин В і сафраміцин R. Переважна початкова речовина містить ціаногрупу в 21-положенні, як група  $R^{21}$ .

У своєму найбільш переважному аспекті даний винахід включає напівсинтетичний спосіб, згідно з яким стадії перетворення застосовуються до сафрацину В:

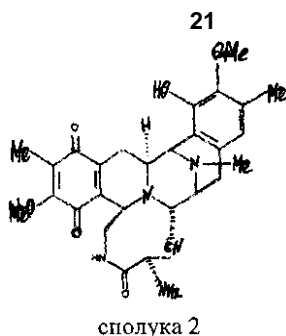


Сафрацин В

Сафрацин В представляє кільцеву систему, близьку структурі ектейнасцидинів. Дана сполука має ту ж саму структуру з п'яти циклів і той же характер заміщення в правому ароматичному кільці, кільці E. Крім того, сафрацин В по своїй структурі дуже близький одній з синтетичних проміжних сполук, що утворюються а повному синтезі ET-743, зокрема, до проміжної сполуки 11. Така проміжна сполука може бути трансформована в ET-743 з використанням добре відпрацьованих методик. Таким чином, синтетичне перетворення сафрацину В в проміжну сполуку 11 надасть можливість здійснити напівсинтетичний спосіб, для того щоб одержати ET-743.

Таким чином, даний винахід надає проміжну сполуку 11, отриману з даної сполуки сафрацину В, і сполуки, що є похідними проміжної сполуки 11, особливо, похідних ектейнасцидину. Додатково даний винахід пропонує фталасцидин, отриманий з сафрацину В. Винахід також відноситься до застосування сафрацину В для одержання проміжної сполуки 11, фталасцидину, похідних ектейнасцидину і інших проміжних сполук даного винаходу. Винахід також відноситься до сполук, що описуються, які є похідними інших передбачуваних початкових речовин, і застосуванню вказаних сполук для одержання таких сполук.

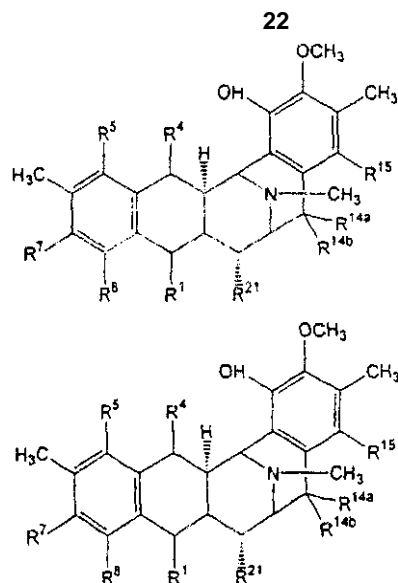
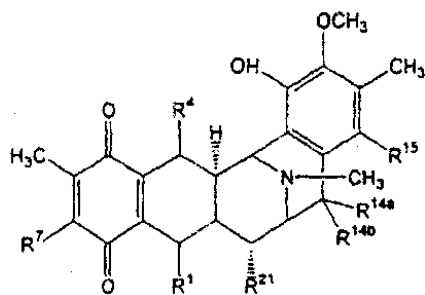
Найбільш переважна початкова речовина даного винаходу містить 21-ціаногрупу. У цей час найбільш переважна сполука, що є предметом даного винаходу, представляє сполуку формули 2. Дану сполуку отримують безпосередньо з сафрацину В і її розглядають як ключову проміжну сполуку при здійсненні напівсинтетичного способу.



Відносно аспекту даного винаходу ціаносафрацин В одержували ферментацією продукуючого сафрацин В штаму *Pseudomonas fluorescens* і обробкою культуральних рідких середовищ з використанням ціанід-іону. Переважний штам *Pseudomonas fluorescens* представляє штам A2-2, FERM BP-14, який використовується відповідно до методики, описаної з EP 055299. Відповідне джерело ціанід-іону представляє ціанід калію. При типовій обробці поживне середовище відфільтровують і додають надлишок ціанід-іону. Після відповідного інтервалу перемішування, наприклад, такого як 1 година, значення pH доводять до лужного, наприклад, pH 9,5, і екстракція органічною речовиною дає неочищений екстракт, який далі може бути очищений для одержання ціаносафрацину В.

Для усунення сумнівів стереохімія, представлена в даному описі, засновується на розумінні відповідної стереохімії продуктів природного походження. У тій мірі, в якій помилка виявляється у вказаній стереохімії, ця помилка потребує відповідного коректування в формулі, приведеній в даному описі. Крім того, в тій мірі, в якій синтез може бути підданий модифікації, даний винахід розповсюджується на стереоізомери.

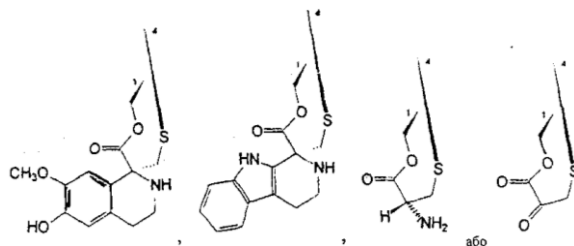
Продукти, що є предметом даного винаходу, звичайно представлені формулою (XVIIa):



де  $R^1$  представляє необов'язково захищену або модифіковану амінометилєнову групу, необов'язково захищену або модифіковану гідроксиметилєнову групу, наприклад, таку як група  $R^1$ , як визначено для формули (XV);

$R$  представляє -H; або

$R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу формули (IV), (V), (VI) або (VII):



$R^5$  представляє -H або -OH;

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

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

$R^{15}$  представляє -H або -OH;

$R^{21}$  представляє -H, -OH або CN;

і їх похідні, включаючи ацилохідні, зокрема, такі похідні, в яких  $R^5$  представляє ацетокси або іншу ацилоксигрупу, що містить до 4 атомів вуглецю, а також включаючи похідні, в яких група -NCH<sub>3</sub>- в 12-положенні замінена групами -NH- або -NCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>-, і похідні, в яких група -NH<sub>2</sub> в сполуці формули (VI) необов'язково модифікована.

У формулі (XVIIa) або (XVIIb)  $R^1$  звичайно представляє амінометилєн, амідометилєн, або  $R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу (IV) або (V). Відповідні амідометилєнові групи включають такі групи формули -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CHCH<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, які є похідними аланіну, і схожі групи, які є похідними інших амінокислот, особливо, таких як D, так і L, гліцину, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, тирозину, триптофану, метіоніну, цистеїну, аспартату, аспарагіну, глутамінової кислоти, глутаміну, лізіну, ар-

гініну, проліну, серину, треоніну, гістидину і гідроксипроліну. Загальна формула групи  $R^1$  представляє, в такому випадку,  $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$ , де aa означає ацильну групу амінокислоти.

Група R може бути ацильованою по  $\text{NH}_2$ -групі, і, наприклад, N-ацилпохідні можуть бути утворені з груп  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$  і  $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$ . Ацилпохідні можуть являти собою їх N-ацил або N-тіоацилпохідні, також як і циклічні аміді. Ацильні групи, для ілюстрації, можуть являти собою алканойл, галоалканойл, арилалканойл, алкеноїл, гетероциклілацил, ароїл, ариларойл, галоаройл, нітроаройл або інші ацильні групи. Ацильні групи можуть являти собою групи формули  $-\text{CO-R}^a$ , де  $R^a$  може бути різною групою, наприклад такою, як алкіл, алкокси, алкілен, арилалкіл, арилалкілен, амінокислотний ацил або гетероцикліл, кожна з яких може бути необов'язково заміщена галогеном, ціано, нітро, карбоксилалкілом, алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси, алкілом, аміно або заміщеною аміногрупою. Інші ацилюючі засоби включають ізотіоціанати, такі як арилізотіоціанати, особливо, фенілізотіоціанат. Відповідні алкіл, алкокси або алкіленові групи радикалу  $R^a$  містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і можуть бути прямими, розгалуженими або циклічними. Арильні групи звичайно представляють феніл, біфеніл або нафтил. Гетероциклічні групи можуть бути ароматичними або частково або повністю ненасиченими і відповідним образом містять в кільці від 4 до 8 атомів, більш переважно, 5 або 6 атомів, з одним або більше гетероатомів, вибраних з групи, що включає азот, сірку і кисень.

Перелік типових груп  $R^a$ , який не є вичерпним, включає алкіл, галоалкіл, алкоксилалкіл, галоалкоксилалкіл, арилалкілен, галоалкіларилалкілен, ацил, галоацил, арилалкіл, алкеніл і залишок амінокислоти. Наприклад,  $R^a\text{-CO-}$  може являти собою ацетил, трифторацетил, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, ізовалерилкарбоніл, транс-3-(трифторметил)-цинамоїлкарбоніл, гептафторбутирилкарбоніл, деканоїлкарбоніл, транс-цинамоїлкарбоніл, бутирилкарбоніл, 3-хлорпропіоніл-карбоніл, цинамоїлкарбоніл, 4-метилцинамоїлкарбоніл, гідроцинамоїлкарбоніл або транс-гексеноїлкарбоніл, або аланіл, аргиніл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістиділ, гідроксипропіл, ізoleyцил, лейцил, лізіл, метіоніл, фенілаланіл, проліл, серил, треоніл, тироніл, триптофіл, тирозил, валіл, а також інші ацильні групи менш поширених амінокислот, також як фталімідо і інші циклічні аміді. Інші приклади можуть бути знайдені в переліку захисних груп.

Сполуки, в яких  $-\text{CO-R}^a$  є похідним амінокислоти і включають аміногрупу, можуть самі утворювати ацилпохідні. Відповідні N-ацилсполуки включають дипептиди, які, в свою чергу, можуть утворювати N-ацилпохідні.

В одному з варіантів, який відноситься до

проміжних продуктів, кільце A модифіковано для того, щоб включити субструктуру, яка показана формулами (XX) або (XXI), що обговорюється нижче.

В іншому з варіантів, який відноситься до проміжних сполук, група  $R^1$  може представляти структуру  $-\text{CH}_2\text{O-CO-CFu-CH}_2\text{-S-Prot}^3$ , що є похідною від сполуки формули (XIX), в якій  $\text{Prot}^3$  і  $\text{Fu}$  мають вказані значення. У такому випадку  $R^7$  і  $R^8$  утворюють оксиметиленоксигрупу. Група  $R^{18}$  звичайно захищена. Звичайно  $R^{21}$  представляє ціано.

Переважно,  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  представляють водень. Переважно,  $R^{15}$  представляє водень. Відповідні O-ацильні похідні представляють аліфатичні Oацильні похідні, особливо, ацильні похідні, в яких O-ацильний фрагмент містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і звичайно, представляє O-ацетильну групу, особливо, в 5-положенні.

Відповідні захисні групи для фенольних і гідроксигруп включають прості і складні ефірні групи, наприклад, такі як алкіл, алкоксилалкіл, арилоксилалкіл, алкоксилалкоксилалкіл, алкілсилілалкоксилалкіл, алкілтіоалкіл, арилтіоалкіл, азиоалкіл, ціаноалкіл, хлоралкіл, гетероциклічні групи, арилацил, галоарилацил, циклоалкілалкіл, алкеніл, циклоалкіл, алкіларилалкіл, алкоксіарилалкіл, нітроарилалкіл, галоарилалкіл, алкіламінокарбоніларилалкіл, алкілсульфіларилалкіл, алкілсиліл і інші прості ефірні групи, а також арилацил, арилалкілкарбонатні, аліфатичні карбонатні, алкілсульфіларилалкілкарбонатні групи, алкілкарбонатні, арилгалоалкілкарбонатні, арилалкенілкарбонатні, арилкарбамаатні, алкілфосфінільні, алкілфосфінотіолільні, арилфосфінотіолільні, арилалкілсульфонатні і інші складноєфірні групи. Такі групи можуть бути необов'язково заміщені групами, вказаними вище при описі  $R^1$ .

Відповідні захисні групи для аміногруп включають карбамаатні, амідні і інші захисні групи, наприклад, такі як алкіл, арилалкіл, сульфо- або галоарилалкіл, галоалкіл, алкілсилілалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, алкіларилалкіл, гетероциклілалкіл, нітроарилалкіл, ациламіноалкіл, нітроарилдитіоарилалкіл, дициклоалкілкарбоксамідноалкіл, циклоалкіл, алкеніл, арилалкеніл, нітроарилалкеніл, гетероциклілалкеніл, гетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілдитіо, алкокси- або гало- або алкілсульфіларилалкіл, гетероциклілацил і інші карбамаатні групи, і алканойл, галоалканойл, арилалканойл, алкеноїл, гетероциклілацил, ароїл, ариларойл, галоаройл, нітроаройл і інші амідні групи, також як і алкіл, алкеніл, алкілсилілалкоксилалкіл, алкоксилалкіл, ціаноалкіл, гетероцикліл, алкоксіарилалкіл, циклоалкіл, нітроарил, арилалкіл, алкокси- або гідрокси-арилалкіл, і багато які інші групи. Такі групи; може бути необов'язково заміщені групами, вказаними вище при описі  $R^1$ .

Приклади таких захисних груп приведені в наступних таблицях.

Захист для OH-груп  
Прості ефіри

## Скорочення

метил  
метоксиметил  
бензилоксиметил  
метоксіетоксиметил  
2-(триметилсиліл)етоксиметил  
метилтіометил  
фенілтіометил  
азидометил  
ціанометил  
2,2-дихлор-1,1-дифторетил  
2-хлоретил  
2-брометил  
тетрагідропіраніл  
1-етоксіетил  
фенацил  
4-бромфенацил  
циклопропілметил  
аліл  
пропаргіл  
ізопропіл  
циклогексил  
трет-бутил  
бензил  
2,6-диметилбензил  
4-метоксибензил  
о-нітробензил  
2,6-дихлорбензил  
3,4-дихлорбензил  
4-(диметиламіно)карбонілбензил  
4-метилсульфінілбензил  
9-антрилметил  
4-піколіл  
гептафтор-п-толіл  
тетрафтор-4-піридил  
триметилсиліл  
трет-бутилдиметилсиліл  
трет-бутилдифенілсиліл  
триізопропілсиліл  
Складні ефіри  
арилформіат  
арилацетат  
арилевулінат  
арилпівалоат  
арилбензоат  
арил-9-фторокарбоксилат  
арилметилкарбонат  
1-адамантилкарбонат  
трет-бутилкарбонат  
4-метилсульфінілбензилкарбонат  
2,4-диметилпент-3-ілкарбонат  
арил 2,2,2-трихлороетилкарбонат  
арилвінілкарбонат  
арилбензилкарбонат  
арилкарбамат  
диметилфосфініл  
диметилфосфінотіоліл  
дифенілфосфінотіоліл  
арилметансульфонат  
арилтолуолсульфонат  
Арил 2-формілбензолсульфонат

MOM  
BOM  
MEM  
SEM  
MTM  
PTM

THP  
EE

MPM або PMB

Msib

TMS  
TBDMS  
TBDPS  
TIPS

ArOPv

BOC-OAr  
Msz-OAr  
Doc-OAr

Dmp-OAr  
Mpt-OAr  
Dpt-OAr

Захист для NH<sub>2</sub>-груп

Карбамати  
Метил

## Скорочення

Етил

9-флуоренілметил

9-(2-сульфо)флуоренілметил

9-(2,7-дибромб)флуоренілметил

17-тетрабензо[а,с,г,-l]флуоренілметил

2-хлор-3-інденілметил

бенз[ф]інден-3-ілметил

2,7-ди-трет-бутил[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метил

2,2,2-трихлоретил

2-триметилсилілетил

2-фенілетил

1-(1-адамантил)-1-метилетил

2-хлоретил

1,1-диметил-2-хлоретил

1,1-диметил-2-брометил

1,1-диметил-2,2-дибромоетил

1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил

1-метил-1-(4-біфеніл)етил

1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-1-метилетил

2-(2'- і 4'-піридил)етил

2,2-біс(4'-нітрофеніл)етил

М-(2-півалоїламіно)-1,1-диметилетил

2-[(2-нітрофеніл)дитіо]-1-фенілетил

2-(N,N-діциклогексилкарбоксамідо)етил

трет-бутил

1-адамантил

2-адамантил

вініл

аліл

1-ізопропілаліл

цинаміл

4-нітроцинаміл

3-(3'-піридил)проп-2-еніл

8-хіноліл

N-гідроксипіперидиніл

алкілдитіо

бензил

п-метоксибензил

п-нітробензил

п-бромбензил

п-хлорбензил

2,4-дихлорбензил

4-метилсульфінілбензил

9-антрилметил

дифенілметил

фенотіазиніл-(10)-карбоніл

N'-п-толуолсульфоніламінокарбоніл

N'-феніламініотіокарбоніл

Аміди

формамід

ацетамід

хлорацетамід

трифторацетамід

фенілацетамід

3-фенілпропанамід

пент-4-енамід

піколінамід

3-піридилкарбоксамід

бензамід

п-фенілбензамід

N-фталіамід

N-тетрахлорофталіамід

4-нітро-N-фталіамід

N-дитіасукциніамід

N-2,3-дифенілмалеїнід

N-2,5-диметилпірол

Fmoc

Tbfrnoc

Climoc

Bimoc

DBD-Tmoc

Troc

Teoc

hZ

Adpoc

DB-t-BOC

TCBOC

Bpoc

t-Burmeoc

Pyoc

Bnpeoc

NpSSPeoc

BOC

1-Adoc

2-Adoc

Voc

Aloc або Alloc

Ipaoc

Coc

Noc

Paloc

Cbz або Z

Moz

PNZ

MsZ

TFA

TCP

Dts

N-2,5-біс(триізопропілсилоксил)пірол  
 адукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилазациклопентану  
 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилазоіндолін  
 Спеціальні NH-захисні групи  
 N-метиламін  
 N-трет-бутиламін  
 N-аліламін  
 N-[2-(триметилсиліл)етокси]метиламін  
 N-3-ацетоксипропіламін  
 N-ціанометиламін  
 N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін  
 N-2,4-диметоксибензиламін  
 2-азаноборнен  
 N-2,4-динітрофеніламін  
 N-бензиламін  
 N-4-метоксибензиламін  
 N-2,4-диметоксибензиламін  
 N-2-гідроксибензиламін  
 N-(дифенілметил)аміно  
 N-біс(4-метоксифеніл)метиламін  
 N-5-добензосубериламін  
 N-трифенілметиламін Tr  
 N-(4-метоксифеніл)[дифенілметил]аміно  
 N-9-фенілфлурениламін  
 N-фероценілметиламін  
 N'-оксидN-2-піколіламіну  
 N-1,1-диметилтіометиленамін  
 N-бензиліденамід  
 N-п-метоксибензиліденамін  
 N-дифеїлметиленамін  
 N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін  
 N-нітроамін  
 N-нітрозоамін  
 дифенілфосфінамід  
 диметилтіофосфінамід  
 дифенілтіофосфінамід  
 дибензилфосфорамідат  
 2-нітробензолсульфенамід  
 N-1-(2,2,2-трифторо-1,1-дифеніл)етилсульфенамід  
 3-нітро-2-піридинсульфенамід  
 п-толуолсульфенамід  
 бензолсульфенамід

BIPSOP  
 STABASE  
 BSB

SEM

Dmb

Bn  
 MPM  
 DMPM  
 Hbn  
 DPM

DBS

MMTr  
 Pf  
 Fcm

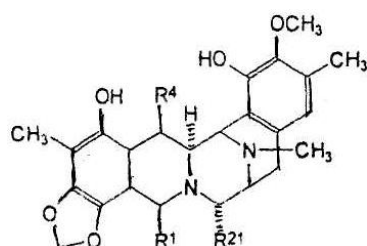
Fcm

Dpp  
 Mpt  
 Ppt

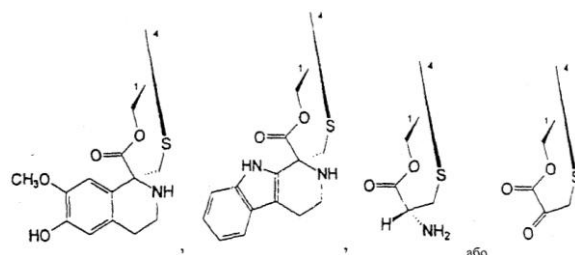
Nps  
 TDE  
 Npys  
 Ts

Сафрацин В містить бічний аланільний ланцюг. В одному з варіантів здійснення даного винаходу було виявлено, що захист вільної аміногрупи з використанням Вос-групи може дати більш переваги.

Деякі продукти ряду ектейнасцидину, що є предметом даного винаходу, включають сполуки формули (XVIII):



де  $R^1$  і  $R^4$  разом утворюють групу формули (IV), (V), (VI) або (VII):



більш переважно, групу формули (IV) або (V);  $R^{21}$  представляє -H, -OH або -CN, більш переважно, -OH або -CN;

і їх ацилпохідні, більш переважно, 5-ацилпохідні, що включають 5-ацетилпохідне.

Утворення ектейнасцидину 743 і родинних йому сполук

Загалом, перетворення початкової 21-ціаносполуки в продукт - ектейнасцидин, представлене, наприклад, формулою (XVIII), включає:

- перетворення, якщо необхідно, хінонової системи кільця E в фенольну систему;
- перетворення, якщо необхідно, хінонової

системи кільця А в фенольну систему;

с) перетворення фенольної системи кільця А в метилендіоксифенольне кільце;

д) утворення місткової спірокільцевої системи формули (IV), (VI) або (VII), що проходить через 1-положення і 4-положення в кільці В;

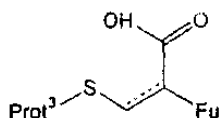
е) проведення відповідної модифікації, наприклад, ацилювання.

Стадія (а), перетворення, якщо це необхідне, хінонової системи кільця Е в фенольну систему, може бути здійснена з використанням звичайних методик відновлення. Відповідна система реагентів представляє водень з каталізатором паладій-вуглець, хоча можуть бути використані і інші відновлюючі системи.

Стадія (b), перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи кільця А в фенольну систему, аналогічна стадії (а), і немає необхідності в додаткових деталях.

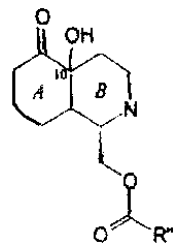
Стадія (с), перетворення фенольної системи кільця А в метилендіоксифенольне кільце, може бути здійснена декількома шляхами, можливо, разом з стадією (b). Наприклад, хінонове кільце А може бути деметильоване біля метоксизаступника в 7-положенні і відновлено до дигідрохінону і стабілізовано за допомогою відповідного електрофільного реагенту, наприклад, такого як  $\text{CH}_3\text{Br}_2$ ,  $\text{BrCH}_3\text{Cl}$  або подібного біфункціонального реагенту, безпосередньо з утворенням метилендіоксикільцевої системи, або з біфункціональним реагентом, таким як тіокарбонілдімідазол, який дозволяє одержати заміщену метилендіоксикільцеву систему, яка може бути перетворена в необхідне кільце.

Стадію (d) звичайно здійснюють за допомогою відповідного заміщення в 1-положенні з використанням містка реагенту, що бере участь в утворенні, який може сприяти утворенню потрібного містка, утворюючи екс-ендо хінонметид в 4-положенні з подальшою взаємодією метиду із 1-заступником з утворенням місткової структури. Реагенти, що переважно беруть участь в утворенні містка, мають структуру, представлену формулою (XIX)

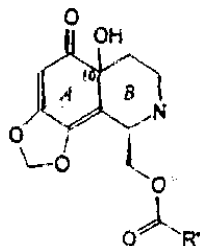


в якій Fu означає захищену функціональну групу, таку як група  $\text{-NHProt}^{4a}$  або  $\text{OProt}^{4b}$ ,  $\text{Prot}^3$  представляє захисну групу, а пунктирна лінія показує необов'язково присутній подвійний зв'язок.

Відповідні метиди утворюються введенням спочатку пдроксигрупи в 10-положення в місці з'єднання кільця А і В з утворенням фрагмента формули (XX):



або, більш переважно, фрагмента формули (XXI):

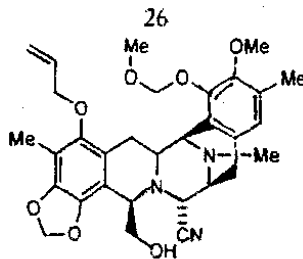


в якій групу  $\text{R}''$  вибирають для необхідної групи формули (IV), (V), (VI) або (VII). Для перших двох таких груп група  $\text{R}''$  звичайно має структуру  $\text{-CHF}_2\text{-CH}_2\text{-SProt}^3$ . Потім захисні групи можуть бути видалені, і може бути здійснена необхідна модифікація для одержання бажаної сполуки.

Типова методика для здійснення стадії (d) приведена в патенті США 5721362, включеному в даний опис за допомогою посилання. Особливу увагу потрібно звернути на колонку 8, стадія (1), і приклад 33, приведені у вказаному патенті, і відповідні частини опису.

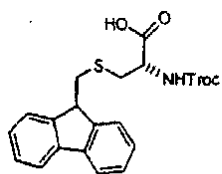
Одержання похідних на стадії (е) може включати ацилювання, наприклад, для групи  $\text{R}^a\text{-CO-}$ , а також перетворення  $12\text{-NCH}_3$  групи в  $12\text{-NH}$  або  $i\text{-NCH}_2\text{CH}_3$ . Таке перетворення може бути здійснене до або після проведення інших стадій, з використанням доступних методик.

Як ілюстрація в цей час цілком можливо перетворити сполуку ціаносафрацин В формули 2 в ET-743, що дає більш короткий і більш прямий шлях одержання ET-743, чим описані вище способи. Ціаносафрацин В може бути перетворений в проміжну сполуку 25;

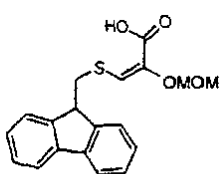


INT-25

а в це похідне можливо ввести ряд цистеїнових похідних, які далі можуть бути перетворені в ET-743. Переважні цистеїнові похідні представлені наступними двома сполуками:



Int-29



Int-37

Ретросинтетичний аналіз одержання ET-743 з використанням сполуки 29 приведений на схемі I.

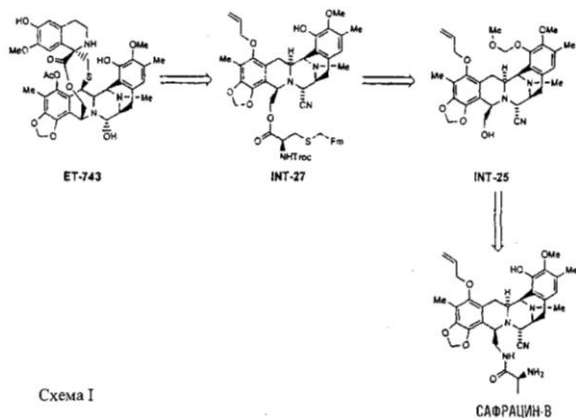


Схема I

Слідуючи приведеній вище схемі I, можливо одержати ET-743 за 21 послідовну стадію. Цей метод включає перетворення ціаносафразину В в проміжну сполуку 25 шляхом здійснення послідовності реакцій, які включають, по суті: (1) видалення метоксигрупи, що знаходиться в кільці А, (2) відновлення кільця А і утворення метилендіоксигрупи за одну операцію, (3) гідроліз амідної функціональної групи, розташованої біля вуглецю 1, (4) перетворення отриманої аміногрупи в гідроксильну групу. Крім того, при здійсненні способу виключено введення і зняття захисту первинної спиртової функціональної групи в положенні 1 кільця В сполуки 25 при використанні безпосередньо цистеїнового залишку 29 для одержання проміжної сполуки 27. Аміногрупу похідного цистеїну 29 захищають за допомогою  $\beta,\beta,\beta$ -трихлоретоксикарбонільної захисної групи, для того щоб досягнути сумісності з алільною і MOM групами, що є. Проміжну сполуку 27 безпосередньо окисляють і циклізують. Ці обставини, нарівні з різною стратегією введення і зняття захисту на пізніх стадіях синтезу, дозволяють вважати спосіб новим і більш придатним для промислового застосування, чим спосіб, описаний в патенті США 5721362.

Перетворення 2-ціаносполуки в проміжну сполуку 25 звичайно включає наступні стадії (див.

схему II):

утворення захищеної сполуки формули 14 взаємодією сполуки 2 з трет-бутоксикарбонільангідридом;

перетворення сполуки 14 в дизахищену сполуку формули 15 взаємодією з простим бромметилметилмовим ефіром і діізопропілетиламіном в ацетонітрилі;

селективне видалення метоксигрупи, що знаходиться в хіноновій системі сполуки 15 для того, щоб одержати сполуку формули 16 шляхом взаємодії з метанольним розчином гідроксиду натрію;

перетворення сполуки 16 в метилендіоксисполуку формули 18, використовуючи наступну переважну послідовність реакцій: (1) хінонову групу сполуки 16 відновлюють, використовуючи 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) гідрохінонову проміжну сполуку перетворюють в метилендіоксисполуку формули 17 взаємодією з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) сполуку 17 перетворюють в сполуку формули 18 за допомогою захисту вільної гідроксильної групи, у вигляді групи  $\text{OCH}_2\text{R}$ . Цю реакцію проводять, використовуючи  $\text{BrCH}_2\text{R}$  і карбонат цезію, де R може представляти арил,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , OR' і т.д.;

видалення трет-бутоксикарбонільної і метилоксиметильної захисних груп сполуки 18 для того, щоб одержати сполуку формули 19 взаємодією з розчином HCl в діоксані. Дана реакція також протікає при змішуванні сполуки 18 з розчином трифтороцтової кислоти в дихлорметані;

утворення тіосечовини формули 20 взаємодією сполуки 19 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки формули 20 в амін формули 21 взаємодією з розчином хлористого водню в діоксані;

перетворення сполуки формули 21 в N-Троспохідне 22 взаємодією з трихлоретилхлорформіатом і піридином;

утворення захищеної гідроксисполуки формули 23 взаємодією сполуки 22 з простим бромметилметилмовим ефіром і діізопропілетиламіном;

перетворення сполуки формули 23 в N-H похідне 24 взаємодією з оцтовою кислотою і цинком;

перетворення сполуки формули 24 в гідроксисполуку формули 25 взаємодією з нітритом натрію в оцтовій кислоті. Як альтернатива, може бути використаний тетраоксид азоту в суміші з оцтовою кислотою і ацетонітрилом, з подальшою обробкою гідроксидом натрію. Також може бути використаний нітрит натрію в суміші оцтовий ангідрид - оцтова кислота, з подальшою обробкою гідроксидом натрію.

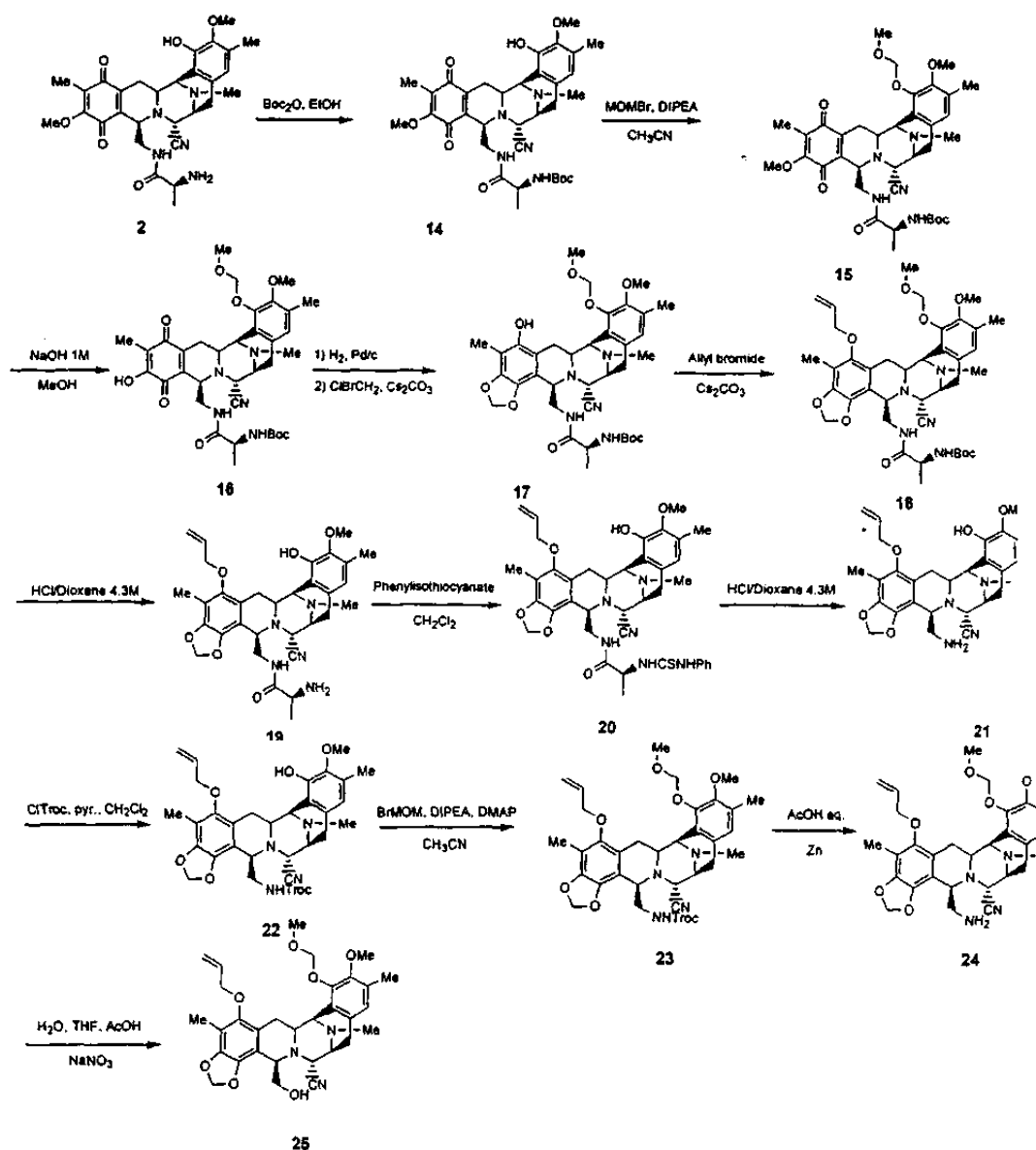


Схема II

Перетворення проміжної сполуки 25 в ET-743 з використанням похідного цистеїну 29 звичайно включає наступні стадії (див. схему III):

перетворення сполуки формули 24 в похідне 30 шляхом введення захисту первинної гідроксильної функціональної групи з використанням (S)-N-2,2,2-трихлоретоксикарбоніл-S-(9H-флуорен-9-ілметил)цистеїну 29;

перетворення захищеної сполуки формули 30 в фенольне похідне 31 шляхом відщеплення алільної групи з використанням гідриду трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіну);

перетворення фенольної сполуки формули 31 в сполуку формули 32 окисленням англідом бензолселенової кислоти при низькій температурі;

перетворення гідрокисполуки формули 32 в лактон 33 внаслідок наступної послідовності реакцій: (1) взаємодія сполуки формули 32 з 2екв. англі-

диду трифторметилсірчаної кислоти і 5екв. ДМСО (DMSO), (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 англіду;

перетворення лактону 33 в сполуку 34, що містить гідроксил, шляхом видалення MOM-захисної групи з використанням TMSI;

відщеплення N-трихлоретоксикарбонільної групи сполуки формули 34 з одержанням сполуки 35 реакцією з  $\text{Zn}/\text{AcOH}$ ;

перетворення аміносполуки 35 у відповідний а-кетолактон 36 взаємодією з хлоридом N-метилпіридиній-карбоксальдегіду і потім з DBU;

утворення ET-770 взаємодією сполуки формули 36 з 3-гідрокси-4-метоксифенілетиламіном;

перетворення ET-770 в ET-743 взаємодією з нітратом срібла в суміші  $\text{AcN}/\text{H}_2\text{O}$ .

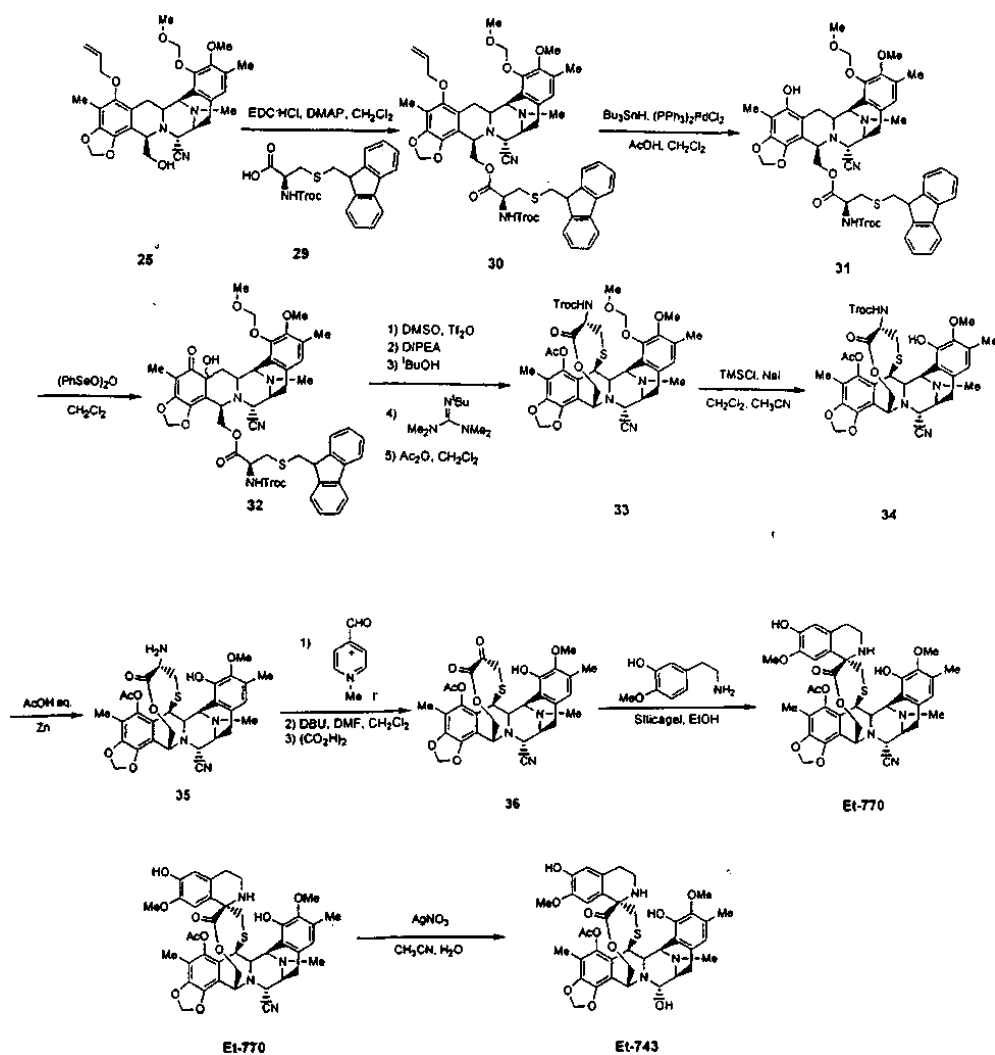


Схема III

Описаний вище шлях перетворення проміжної сполуки 25 в сполуку Et-743 може бути легко модифікований з використанням інших похідних цистеїну, наприклад, сполуки 37, яку називають 2-метоксиметилокси-3-(9Н-флуорен-9-ілметил)тіопропенова кислота. У даній сполуці вже є введена кетогрупа в формі енольного простого ефіру, в той час як в інших аналогах цистеїну присутня аміногрупа, яка повинна бути перетворена далі в кетогрупу шляхом реакції трансамінування,

що протікає з помірним виходом - 55-60%. Отже, використання сполуки 37 можливе для того, щоб в значній мірі підвищити вихід постадійного синтезу, оскільки виключається стадія трансамінування.

Перетворення проміжної сполуки 25 в сполуку Et-743 з використанням похідного цистеїну 37 може бути здійснене аналогічним образом з використанням тих же самих реагентів, що і у випадку похідного цистеїну 29, з виключенням стадій перетворення (f) і (g). Послідовність реакцій ілюструє наступна схема (схема IV):

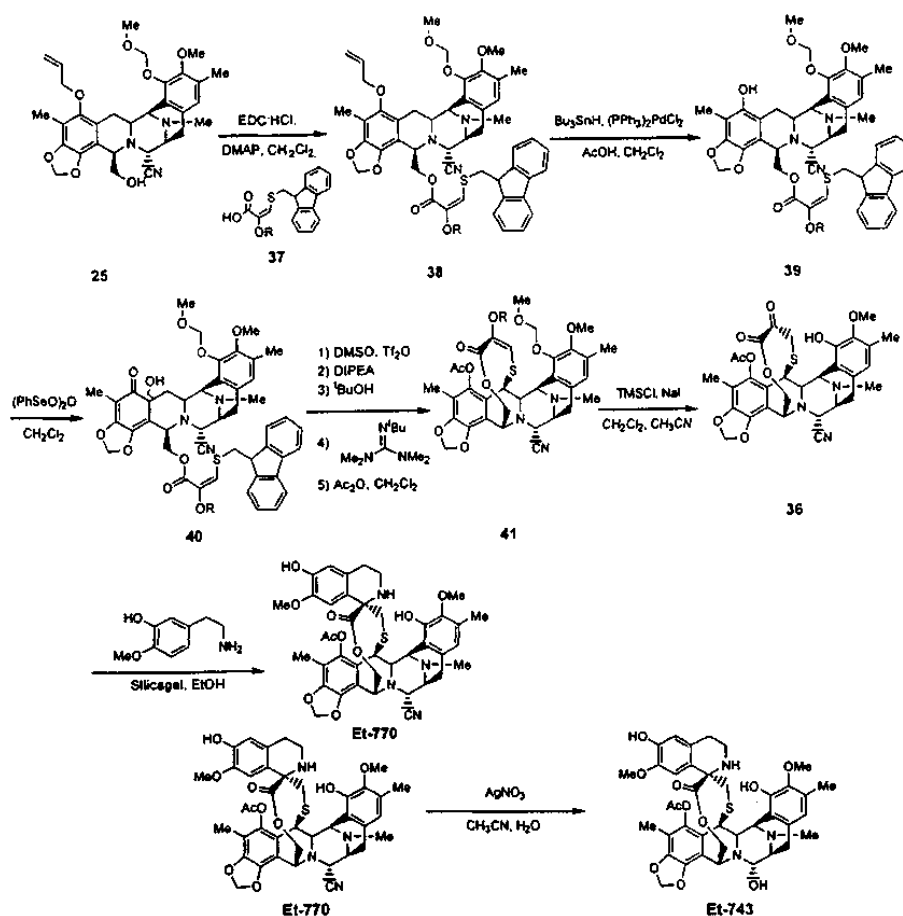
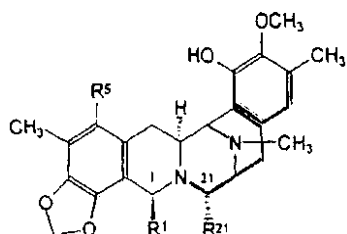


Схема IV

Сполука 38 також може бути отримана взаємодією проміжної сполуки 12, описаної в патенті США 5721362, з проміжною сполукою 37, що є удосконаленням способу, описаного у вказаному патенті.

Утворення фталасцидину і родинних йому сполук

Згідно з даним винаходом ключовий клас продуктів включає фталасцидин і представлений загальною формулою (XX):



в якій  $R^1$  представляє амідометиленову групу;  $R^5$  представляє невеликий бічний окси-ланцюг; і  $R^{21}$  представляє ціаногрупу або гідроксигрупу. У випадку фталасцидину,  $R^1$  представляє фталімідометиленову групу;  $R^5$  представляє ацетоксигрупу; і  $R^{21}$  представляє ціаногрупу. Інші групи  $R^1$  включають моно- і ди-N-заміщені амідометиленові групи, а також і інші циклічні амідометиленові групи, а інші групи у випадку  $R^5$  включають, крім того,

$C_1$ - $C_4$  ацильні групи, а також  $C_1$ - $C_4$  алкільні групи.

Перетворення 21-ціаносполуки у фталасцидин або родинні йому продукти формули (XX) включає наступні стадії:

- перетворення, якщо необхідно, хінонової системи кільця E в фенольну систему;
- утворення групи  $-R^5$  в 5-положенні кільця A;
- утворення групи  $-R^1$  в 1-положенні кільця B;
- перетворення, якщо необхідно, хінонової системи кільця A в фенольну систему;
- перетворення, якщо необхідно, фенольної системи кільця A в метилendioксифенольне кільце.

Дані стадії мають багато схожого зі стадіями, вказаними при отриманні ектейнасцидинів. Стадія (с) звичайно включає утворення групи  $-CH_2-NH_2$  в 1-положенні і її ацилювання.

Фталасцидин може бути отриманий з використанням проміжних сполук, описаних при перетворенні ціаносафрацину B в проміжну сполуку 25. Наприклад, проміжні сполуки 21 і 17 є відповідними початковими речовинами для одержання фталасцидину.

Як показано далі на схемі V, спосіб синтезу фталасцидину, виходячи з проміжної сполуки 21, включає наступну послідовність стадій:

перетворення сполуки 21 в сполуку формули 27 взаємодією з фталевим ангідридом в дихлорметані і з карбонілдіімідазолом;

перетворення сполуки 27 у фталасцидин по реакції з гідридом трибутилолова і дихлорпаладій-

41 75333 42  
 біс(трифенілфосфіном) або лужним середовищем, з подальшою взаємодією з ацетилхлоридом.

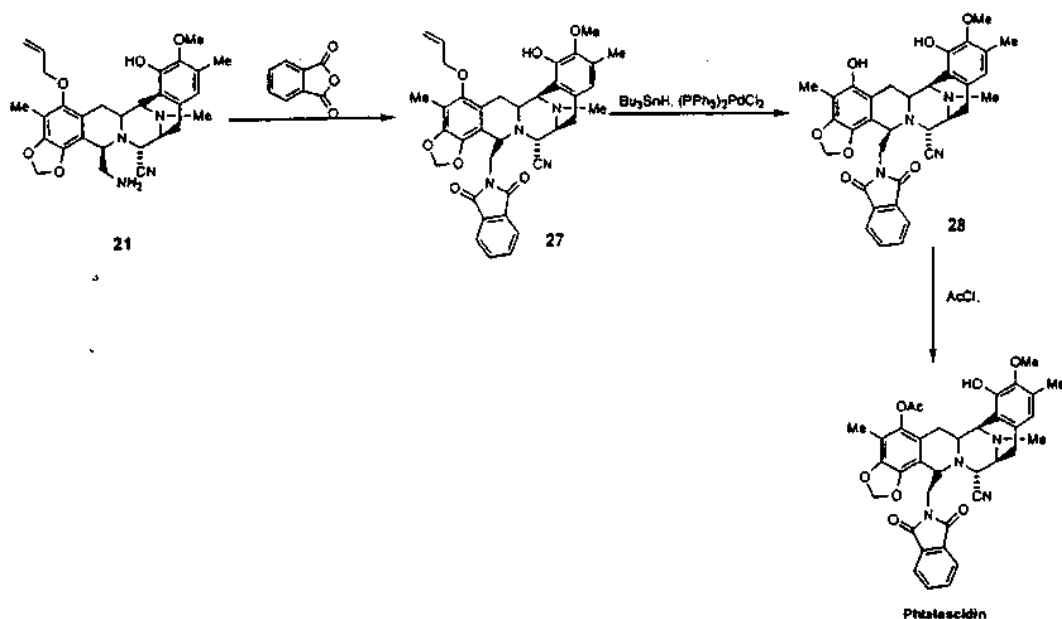


Схема V

Як показано далі на схемі VI, спосіб синтетичного одержання фталасцидину, виходячи з проміжної сполуки 17, включає наступну послідовність стадій:

ацетилювання гідроксильної групи сполуки формули 17 ацетилхлоридом з використанням піридину з одержанням ацетильованої проміжної сполуки формули 42;

видалення трет-бутоксикарбонільної і метилоксиметильної захисних груп сполуки 42 з одержан-

ням сполуки формули 43 взаємодією з розчином HCl в діоксані. Дана реакція також може протікати при змішуванні сполуки 42 з розчином трифтороцтової кислоти в дихлорметані;

утворення похідного тіосечовини формули 44 взаємодією сполуки 43 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки формули 44 в амін формули 45 взаємодією з розчином хлористого водню в діоксані;

перетворення сполуки 45 у фталасцидин взаємодією з фталевим ангідридом в дихлорметані з використанням карбонілдіімідазолу.

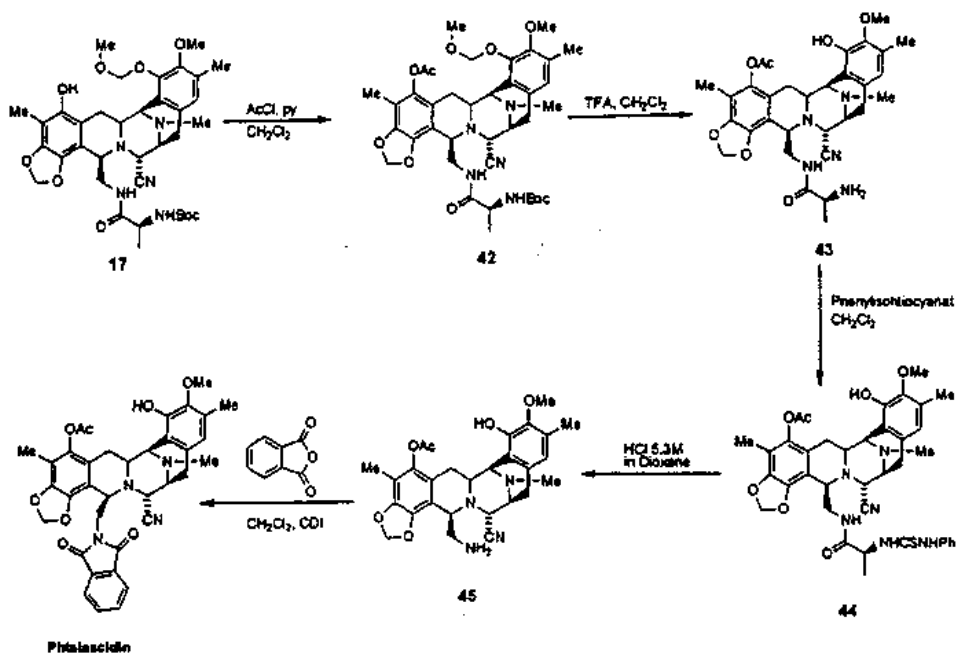
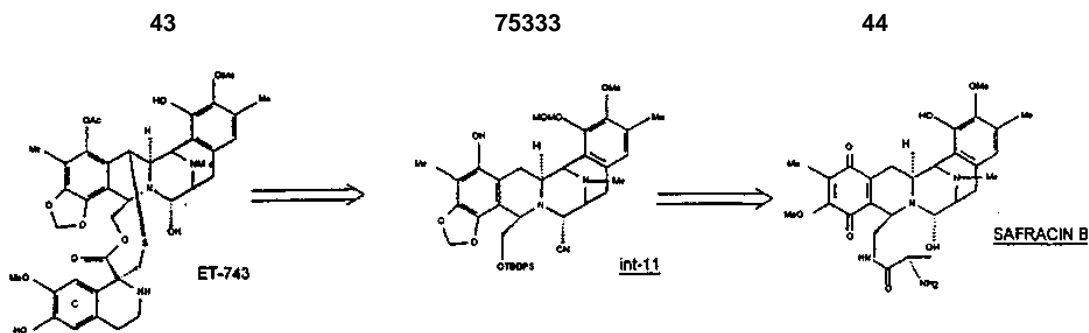


Схема VI

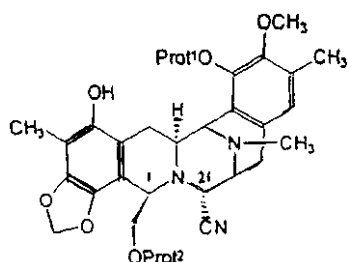
Утворення проміжної сполуки 11 і родинних їй

проміжних сполук

Ретросинтетичний аналіз проілюстрований наступною схемою.



Згідно з даним винаходом клас ключових проміжних сполук включає проміжну сполуку 11 і характеризується загальною формулою (XXI):



в якій  $\text{Prot}^1$  і  $\text{Prot}^2$  представляють захисні групи для гідроксигруп, переважно різні. Що стосується самої проміжної сполуки 11, то група  $\text{Prot}^1$  представляє метоксиметильну групу, а  $\text{Prot}^2$  представляє трет-бутилдифенілсилільну групу.

Перетворення 21-ціаносполуки в проміжну сполуку 11 або родинну їй проміжну сполуку формули (XXI) звичайно включає наступні стадії:

- перетворення, якщо необхідно, хінонової системи кільця E в фенольну систему;
- утворення групи  $-\text{OProt}^1$  в 18-положенні, в кільці E;
- утворення групи  $-\text{CH}_2-\text{OProt}^2$  в 1-положенні, в кільці B;
- перетворення, якщо необхідно, хінонової системи кільця A в фенольну систему;
- перетворення фенольної системи кільця A в метилendioксифенольне кільце.

Стадія (b), утворення захисної групи  $-\text{OProt}^1$  в 18-положенні, в кільці E, представляє типову реакцію введення захисту фенольної групи і не потребує спеціальних коментарів. Відповідні умови вибирають в залежності від природи захисної групи. Інші стадії аналогічні стадіям інших реакцій.

Стадію (c), утворення групи  $-\text{CH}_2-\text{OProt}^2$  в 1-положенні кільця B, звичайно здійснюють шляхом утворення групи  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  в 1-положенні, з подальшим перетворенням аміної функціональної групи в функціональну гідроксигрупу і введенням захисту. Таким чином, в тих випадках, коли початкова речовина містить групу  $\text{R}^1$ , яка представляє  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$ , необхідне видалення N-ацильної групи. У тих випадках, коли початкова речовина містить групу  $\text{R}^1$ , яка представляє  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$ , при отриманні продукту - ектейнацидину, в якому заступник  $\text{R}^1$  є тим же самим, немає необхідності в змінах. У випадку інших продуктів, виникає задача видалення O-ацильної групи. Для здійснення такого деацетилювання є в розпорядженні різні методики. В одному з варіантів деацетилю-

вання і модифікація функціональної гідроксигрупи здійснюються в одну стадію. Крім того, гідроксигрупа може бути піддана ацилюванню або бути модифікована іншим образом для одержання відповідної  $\text{R}^1$ -групи.

У патенті США 5721362 описані методи синтезу, що використовуються для одержання ET-743 шляхом тривалого багатостадійного синтезу. Однією з проміжних сполук, що одержуються в цьому синтезі, є проміжна сполука 11. Використовуючи як початкову речовину ціаносафрацин В, можна одержати проміжну сполуку 11, використовуючи значно більш короткий шлях одержання такої проміжної сполуки, удосконаливши таким чином спосіб одержання ET-743.

Ціаносафрацин В може бути перетворений в проміжну сполуку 25 по методиках, описаних вище. Виходячи з проміжної сполуки 25, можна одержати проміжну сполуку 11, здійснивши наступні стадії, див. схему VII:

утворення захищеної гідроксисполуки формули 26 взаємодією сполуки 25 з трет-бутилдифенілсиліл-хлоридом в присутності основи;

заклучне відщеплення алільної групи сполуки 26 під дією гідриду трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіну), яке приводить до утворення проміжної сполуки 11.

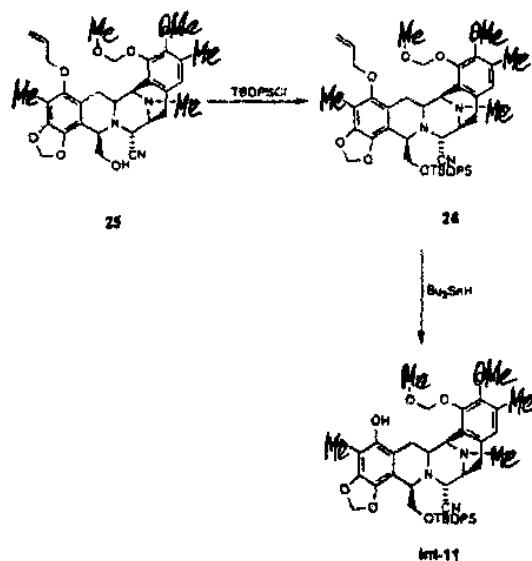


Схема VII

Один з варіантів здійснення синтетичного способу згідно з даним винаходом для перетворення сафрацину В в проміжну сполуку 11 представляє

модифікацію і розширення способу, представлено-го на схемі VIII, і включає наступну послідовність стадій:

стереоспецифічне перетворення сполуки формули 1 (сафрацин В) в сполуку формули 2 шляхом селективного заміщення ОН на CN взаємодією з KCN в кислому середовищі;

утворення похідного тіосечовини формули 3 взаємодією сполуки формули 2 з фенілізотіоціанатом;

перетворення тіосечовини формули 3 в апетамід формули 5 шляхом гідролізу в кислому середовищі з подальшим доданням оцтового ангідриду; проміжний амін формули 4 може бути виділений шляхом гашення реакції гідролізу в кислому середовищі бікарбонатом натрію, однак дане похідне надто нестабільне і швидко перетворюється в п'ятичленний циклічний імін, позначений як сполука 6;

утворення захищеної сполуки формули 7 взаємодією з бромметилметиловим простим ефіром і діізопропілетиламіном в дихлорметані;

селективне деметилювання метоксигрупи, що належить хіноновій системі сполуки формули 7, з утворенням сполуки формули 8 при взаємодії з метанольним розчином гідроксиду натрію;

перетворення сполуки формули 8 в метилендіоксисполуку формули 9, переважно при здійсненні наступної послідовності реакцій: (1) хінонову групу сполуки 8 відновлюють, використовуючи 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) гідрохінонову проміжну сполуку перетворюють в метилендіоксисполуку формули 9 взаємодією з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) сполуку формули 9 переводять в сполуку формули 10 введенням захисту гідроксильної групи у вигляді групи  $\text{OCH}_2\text{R}$  за допомогою взаємодії з  $\text{BrCH}_2\text{R}$  і карбонатом цезію, де R може означати арил,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{OR}'$  і т.д.; перетворення ацетамідної групи сполуки формули 10 у відповідну гідроксильну групу сполуки формули 11 взаємодією з тетраоксидом азоту в суміші оцтової кислоти, і ацетооцтового ефіру з подальшою обробкою гідроксидом натрію; як альтернатива може бути використаний нітрит натрію в суміші оцтового ангідриду і оцтової кислоти, з подальшою обробкою гідроксидом натрію;

як альтернатива ацетамідна група сполуки формули 10 може бути перетворена в первинну аміногрупу взаємодією з гіdraзином або з  $\text{BoC}_2\text{O}$ , DMAP після гіdraзину; така первинна аміногрупа може бути перетворена у відповідну гідроксильну групу (сполуку формули 11) окислювальним перетворенням первинного аміну у відповідний альдегід під дією 4-форміл-1-метилпіридинійбензолсульфонату або іншого іону піридинію, з подальшою обробкою DBU або іншою основою і додатковим гідролізом, і з подальшим відновленням альдегідної групи до відповідної гідроксильної групи алюмогідридом літію або іншим відновлюючим засобом;

утворення захищеної сполуки формули 26 взаємодією з трет-бутилдифенілсилілхлоридом і диметиламінопіридином в дихлорметані;

перетворення силілованої сполуки формули

26 в проміжну сполуку 11 шляхом зняття захисту з  $\text{OCH}_2\text{R}$  захисної групи, взаємодією у відновлювальних або кислотних умовах. Звичайні методики представляють використання паладію на вуглєці в атмосфері азоту або обробку водним розчином TFA, або гідридом трибутилолова і дихлорбіс(трифенілфосфінпаладієм).

Згідно з ще однією переважною модифікацією ціаносполука формули 2 може бути перетворена в проміжну сполуку 11 з використанням доповнення до схеми II, що включає наступні стадії:

утворення захищеної гідроксисполуки формули 26 взаємодією сполуки 25 з трет-бутилдифенілсилілхлоридом в присутності основи; заключного відщеплення алільної групи сполуки 26 гідридом трибутилолова і дихлорпаладійбіс(трифенілфосфін), що приводить до утворення проміжної сполуки 11.

Утворення активних сполук

Можна перетворити сафрацин В в ряд проміжних сполук і похідних з потенційною протипухлинною терапевтичною активністю. Такі проміжні сполуки можуть бути отримані з вже описаних сполук, або з використанням альтернативних підходів.

Проміжні сполуки, що описуються, включають сполуки 47 і ряд амідних похідних, отриманих з використанням сполук 45 і 43.

На схемі VIII показане одержання сполуки 47 з використанням наступної послідовності стадій:

утворення похідного тіосечовини формули 3 взаємодією сполуки формули 2 з фенілізотіоціанатом:

перетворення тіосечовини формули 3 в апетамід формули 5 шляхом гідролізу в кислому середовищі з подальшим доданням оцтового ангідриду; проміжний амін формули 4 може бути виділений гашінням реакції гідролізу в кислому середовищі бікарбонатом натрію, однак дане похідне надто нестабільне і швидко перетворюється в п'ятичленний циклічний імін, названий сполукою 6;

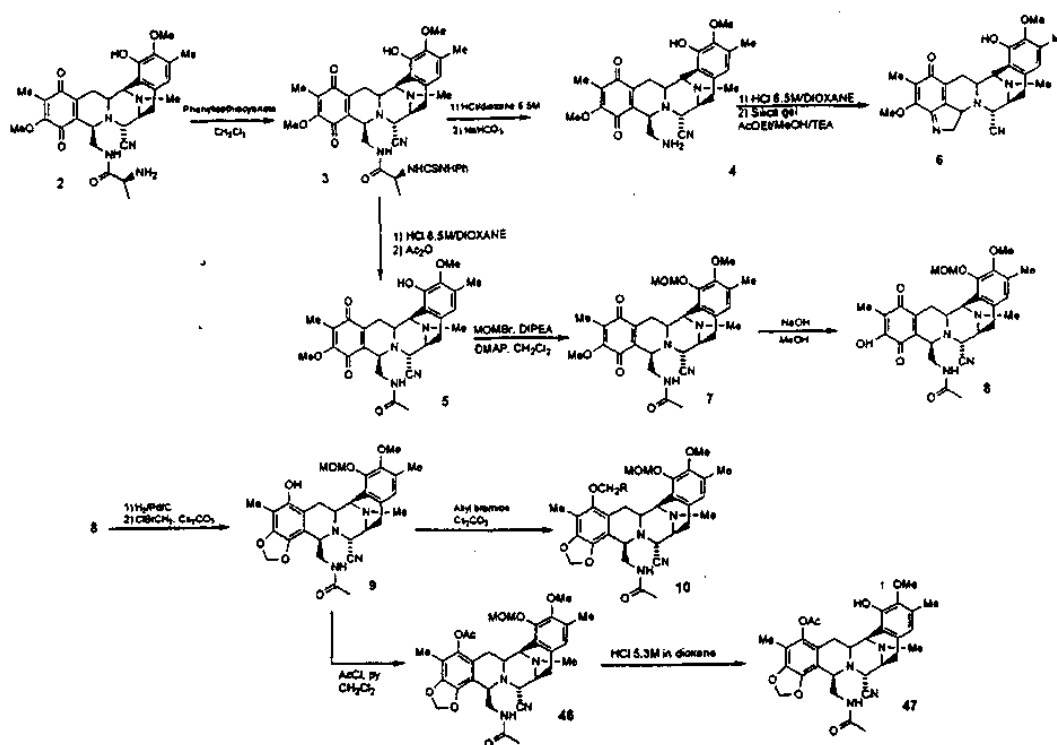
утворення захищеної сполуки формули 7 взаємодією з бромметилметиловим простим ефіром і діізопропілетиламіном в дихлорметані;

селективне деметилювання метоксигрупи, що належить хіноновій системі сполуки формули 7, з утворенням сполуки формули 8 взаємодією з метанольним розчином гідроксиду натрію;

перетворення сполуки формули 8 в метилендіоксисполуку формули 10, переважно при здійсненні наступної послідовності реакцій: (1) хінонову групу сполуки 8 відновлюють, використовуючи 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) гідрохінонову проміжну сполуку перетворюють в метилендіоксисполуку формули 9 взаємодією з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) сполуку формули 9 переводять в сполуку формули 10 введенням захисту гідроксильної групи у вигляді алілоксигрупи взаємодією з алілбромідом і карбонатом цезію;

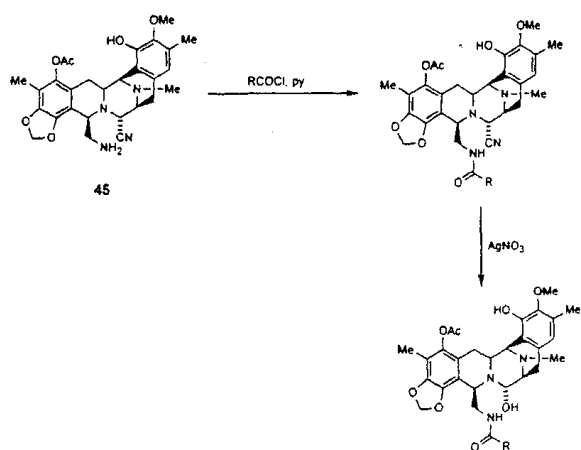
перетворення сполуки формули 9 в ацетилпохідне 46 взаємодією з ацетилхлоридом в піридині;

перетворення сполуки формули 46 в захищену сполуку 47 взаємодією з хлористоводневою кислотою в діоксані.



### Схема VIII

Інші корисні амідні похідні проміжних сполук можуть бути отримані, виходячи з вже описаної проміжної сполуки 45 по наступній схемі:



Друга стадія є необов'язковою. Даний спосіб є важливою частиною даного винаходу, особливо, в тому випадку, коли група R представляє групу  $R^a$ , визначену вище. Крім того, схема VIII може бути легко розширена для того, щоб здійснити синтез сполук формули (XXIII), шляхом введення в початкову речовину різних груп в 5-положення або групи, безпосередньо необхідної продукту, або групи, яка може бути видалена або яким-небудь образом модифікована для одержання необхідної групи.

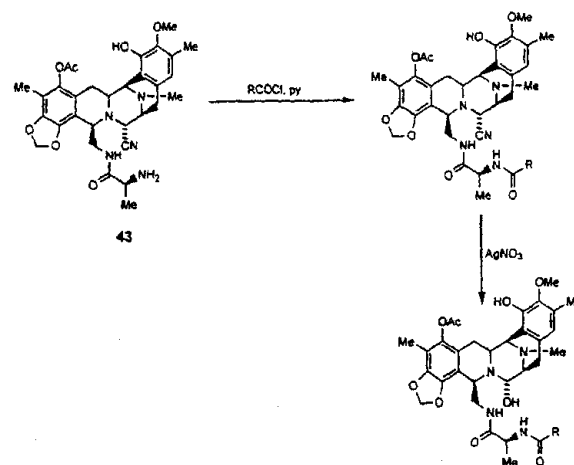
### Схема IX

Виходячи із сполуки 45 може бути отримана група аналогів шляхом здійснення наступної послідовності операцій:

ацилювання аміногрупи сполуки формули 45 з використанням широкого діапазону ацилпохідних для одержання відповідних амідів, в яких переважні ацильні групи представляють ацетил, цинамоїлхлорид, п-трифторцинамоїлхлорид, ізовалерилхлорид фенілтіоізоціаната або залишок амінокислоти, або інші групи, вказані вище як приклади груп  $R^aCO-$ .

перетворення CN-групи в OH-групу взаємодією з нітратом срібла в суміші  $\text{AcN}/\text{H}_2\text{O}$ .

Інші корисні амідні похідні проміжних сполук можуть бути отримані, виходячи з вже описаної проміжної сполуки 43 по наступній схемі:



### Схема X

З сполуки 43 може бути отримана інша група похідних, що представляють інтерес, з використанням наступної послідовності операцій:

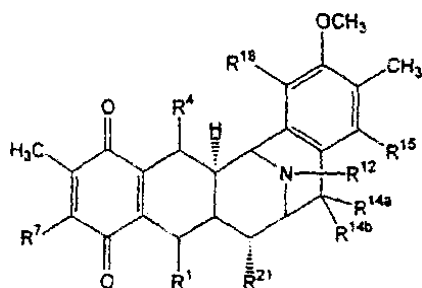
(а) ацилювання аміногрупи сполуки формули

43 з використанням широкого діапазону ацилпохідних для одержання відповідних амідів, в яких переважні ацильні групи представляють ацетил, цинамоїлхлорид, п-трифторцинамоїлхлорид, ізо-валерилхлорид або залишок амінокислоти, або інші групи, вказані вище як приклади груп  $R^3CO$ .

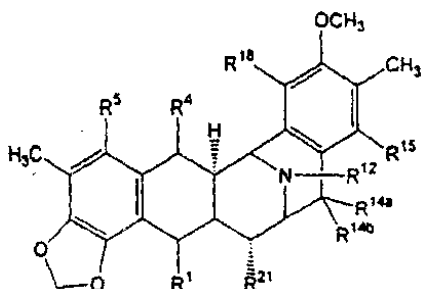
(b) перетворення CN-групи в OH-групу взаємодією з нітратом срібла в суміші  $AcN/H_2O$ ,

Нові проміжні сполуки

В світлі попередніх роз'яснень може бути очевидно, що даний винахід забезпечує можливість одержання нових проміжних сполук. У залежності від типу кільця A, проміжні сполуки представлені формулою (XXIIa):



або формулою (XXIIb):

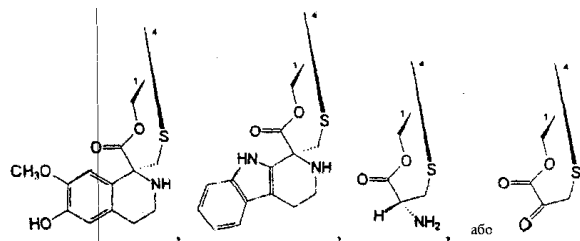


в яких:

$R^1$  представляє  $-OH_2-NH_2$  або  $-CH_2OH$ , або захищений або модифікований варіант такої групи, і  $R^4$  представляє  $-H$ ;

або

$R^{1a}$  і  $R^4$  разом утворюють групу формул (IV), (VI) або (VII):



$R^5$  представляє  $-OH$ , або захищений або модифікований варіант такої групи;

$R^{14a}$  і  $R^{14b}$  обидва представляють  $-H$ , або один представляє  $-H$ , а інший  $-OH$ , або захищений або модифікований варіант такої групи;  $-OCH_3$  або  $-OCH_2CH_3$ , або  $R^{14a}$  і  $R^{14b}$  разом утворюють кетогрупу;

$R^{12}$  представляє  $-NH-$ ,  $-NCH_3-$  або  $-NCH_2CH_3-$ ;

$R^{15}$  представляє  $-OH$ , або захищений або мо-

дифікований варіант такої групи; і

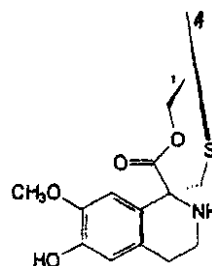
$R^{18}$  представляє  $-OH$ , або захищений, або модифікований варіант такої групи.

В одному з втілень, переважно, щонайменше, одна з груп  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ ,  $R^{15}$  або  $R^{18}$  представляє захищений або модифікований варіант такої групи.

В одному з варіантів здійснення винаходу група  $R^1$  не є 3,5-трет-бутилдифенілсиліл іним заступником і/або група  $R^{18}$  не є метоксиметильною групою

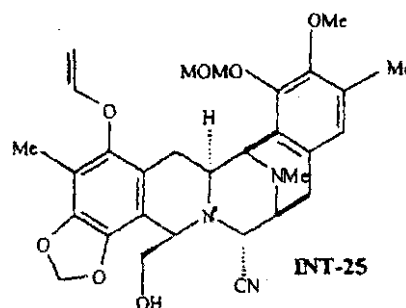
Переважно,  $R^1$  представляє  $-CH_2-NH_2$  або  $-CH_2OH$ , або захищений або модифікований варіант такої групи, і  $R^4$  представляє  $-H$ ; або

$R^{1a}$  і  $R^4$  разом утворюють групу:



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

Один з переважних класів проміжних сполук включає сполуку, яка позначена як сполука 25, формули:



Переважним класом, є клас сполук вказаної загальної формули, де група MOM замінена будь-якою іншою захисною групою.

Інші переважні проміжні сполуки включають сполуки, які позначені як сполуки 45 і 47. Інші N-ацильні похідні можуть бути легко отримані із сполуки 45 і представляють важливу частину даного винаходу. Відповідні ацильні групи включають такі групи, які були вказані вище. Відповідні 21-гідроксисполуки також є корисними і відносяться до числа виявлених активних сполук.

Нові активні сполуки

У доповненню було виявлено, що деякі із сполук даного винаходу, які спочатку були отримані як проміжні сполуки, володіють винятковою активністю при лікуванні різних різновидів рака, наприклад, таких як лейкемія, рак легенів, рак товстої кишки, рак нирки і меланома.

Таким чином, даний винахід надає спосіб лікування якого-небудь ссавця, особливо, людини, схильної до рака, який включає введення суб'єкту,

що страждає від хвороби, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять в якості активного інгредієнта сполуку або сполуки даного винаходу, а також до способів одержання таких композицій.

Приклади фармацевтичних композицій включають будь-які тверді (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) композиції відповідного складу для перорального, місцевого або парентерального введення, і можуть містити чисту сполуку даного винаходу або сполуки в поєднанні з будь-яким носієм або іншою фармакологічно активною сполукою. Такі композиції можуть потребувати стерилізації у випадку парентерального введення.

Введення сполук або композицій даного винаходу може здійснюватися будь-яким відповідним способом, наприклад, таким як, внутрішньовенне вливання, використання пероральних препаратів, інтраперитонеальне і внутрішньовенне введення. Найбільш переважним є проведення вливання протягом аж до 24 годин, переважно, 2-12 годин, найбільш переважнр, 2-6 годин. Особливо бажані короточасні вливання, які дозволяють здійснювати вливання, не залишаючи пацієнта в клініці на ніч. Однак, якщо потрібно, вливання може продовжуватися від 12 до 24 годин і навіть довше. Введення може продовжуватися, з відповідними інтервалами, протягом від 2 до 4 тижнів. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, можуть бути доставлені за допомогою ліпосом або наноканул, з використанням композицій уповільненого вивільнення або з використанням інших звичайних засобів доставки.

Правильне дотування сполук буде варіюватися в залежності від конкретної композиції, способу застосування, а також конкретного місцезнаходження, «господаря» і пухлини, яка підлягає лікуванню. Потрібно брати до уваги і інші чинники, такі як вік, маса тіла, стать, режим харчування, час введення, швидкість виділення, особливості «господаря», співвідношення лікарських препаратів, чутливість до препарату і міра вираженості симптомів. Введення може здійснюватися безперервно або періодично в межах максимально допустимої дози.

Сполуки і композиції даного винаходу можуть бути використані спільно з іншими препаратами для проведення комбінованої терапії. Інші лікарські засоби можуть становити частину тієї ж самої композиції або бути представлені у вигляді окремої композиції для введення в той же самий або інший час. Природа інших лікарських засобів особливо не обмежена, відповідні варіанти лікарських засобів включають:

а) лікарські засоби, що володіють антимітотичною дією, особливо такі, мішенню яких є елементи цито скелету, включаючи модулятори мікротрубочок, такі як таксанові лікарські засоби (такі як таксол, паклітаксел, такотер, доцетаксел), подофілотоксини або вінкаалкалоїди (вінкрістин, вінбластин);

б) лікарські засоби - антиметаболіти, такі як 5-фторурацил, цитарабін, гемцитабін, пуринові

аналоги, (такі як пентостатин, метотрексат);

с) алкілюючі засоби, такі як похідні гірчичного масла, що містять азот (такі як циклофосфамід або дифосфамід);

д) лікарські засоби, мішенню яких є ДНК, такі як антрациклінові лікарські засоби адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;

е) лікарські засоби, мішенню яких є топоізомери, такі як етопозид;

ф) гормони і агоністи гормонів або антагоністи гормонів, такі, як естрогени, антиестрогени (тамоксифен і родинні йому сполуки) і андрогени, флутамід, лейпрорелін, гoserелін, ципротрон або октреотид;

г) лікарські засоби, мішенню яких є система передачі сигналу в пухлинних клітинах, включаючи похідні антитіл, такі як герцептин;

h) алкілюючі лікарські засоби, такі як препарати платини (цисплатин, карбонплатин, оксалиплатин, параплатин) або нітрозосечовини;

і) лікарські засоби, що потенційно впливають на метастази пухлин, такі як інгібітори матричних протеїназ;

j) лікарські засоби для генної терапії і засоби, що володіють антисенсивною дією;

к) лікарські засоби для терапії з участю антитіл;

l) інші біологічно активні сполуки морського походження, особливо, дидемніни, такі як аплідин;

m) аналоги стероїдів, зокрема, дексаметазон;

n) протизапальні лікарські засоби, зокрема, дексаметазон;

о) протиблювотні лікарські засоби, зокрема, дексаметазон.

Даний винахід також розповсюджується на сполуки даного винаходу для застосування в способі лікування, а також на застосування даних сполук для одержання композицій для лікування рака.

#### Цитотоксична активність

Культири клітин. Використали клітини в логарифмічній фазі зростання, в мінімальному есенціальному середовищі Ігла, що містить добавки підтримуючих солей Ерла, 2,0мМ L-глутаміну, не незамінні амінокислоти, без бікарбонату натрію (EMEM/neaа); з доданням 10% фетальної телячої сироватки (FCS),  $10^{-2}$ М бікарбонату натрію і 0,1г/л пеніциліну-G + сульфату стрептоміцину.

Для оцінки і порівняння протипухлинної активності цих сполук здійснювали просту методику скринінгу, використовуючи адаптований варіант методу, описаного Bergeron et al. (1984). Лінія клітин пухлини, що використовується являла собою Р-338 (суспензійна культура лімфоїдної неоплазми миші лінії 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-338 висівали а 16мм лунки в кількості  $1 \times 10^4$  клітин на лунку в 1мл аліквоті MEM 5FCS. що містить певну концентрацію лікарського засобу. Окремо висівали набір культур як контроль зростання, не використовуючи лікарський засіб, для того, щоб бути в упевненості в тому, що клітини залишаються в експонентній фазі зростання. Всі








визначення проводили двічі. Через три дні інкубування при 37°C, 10% CO<sub>2</sub> в атмосфері з 98%-ною вологістю визначали приблизне значення IC<sub>50</sub> шляхом порівняння зростання клітин в лунках, що містять лікарський засіб, і в контрольних лунках.



















A-549, HT-29 і MEL-28 висівали в 16мм лунки в кількості 2×10<sup>4</sup> клітин на лунку в 1мл аліквоті MEM 10FCS, що містить певну концентрацію лікарського засобу. Окремо висівали набір культур як контроль зростання, не вводячи лікарський засіб, для того, щоб бути в упевненості в тому, що клітини залишаються в експонентній фазі зростання. Всі визначення проводили двічі. Через три дні інкубування при 37°C, 10% CO<sub>2</sub> в атмосфері з 98%-ною вологістю лунки забарвлювали 0,1%-ним барвником кристалічним фіолетовим. Приблизне значення IC<sub>50</sub> визначали шляхом порівняння зростання клітин в лунках, що містять лікарський засіб, і в контрольних лунках.

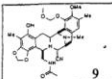
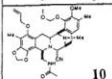
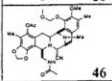
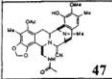
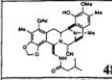
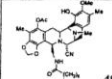
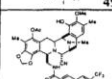
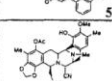
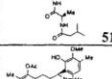
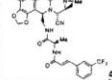
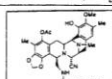
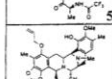
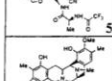
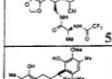
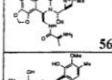
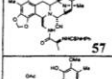
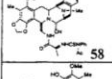
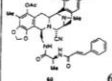
[1. Raymond J.Bergeron. Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline. Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot and Carl W. Porter. Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidine catecholamide iron chelators. Biochem. Bioph. Res. Comm. 1984, 121 (3), 848-854.

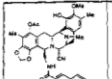
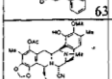
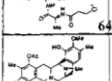
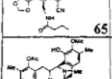
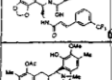
2. Alan G. Sciroeder, Robert G. Hughes, Jr., and Alexander Bloch. Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues. J.Med.Chem. 1981,24 1078-1083].

Цитотоксична активність

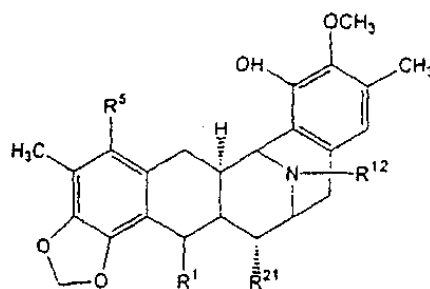
Сполука	IC <sub>50</sub> (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 14	0.15	>0.15	0.15	>0.15		
 15	1.44	1.44	1.44	1.44		
 16	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
 17	1.4	1.4	1.4	1.4		
 18	0.01	0.01	0.01	0.01		
 19	0.08	0.16	0.01	0.16		

 20	0.01	0.01	0.01	0.01		
 21	0.019	0.019	0.019	0.019		
 22	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
 23	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
 24	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
 25	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
 35	0.008	0.008	0.008	0.008		
 36	0.01	0.01	0.01	0.01		
 28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 42	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13
 43	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
 44	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 45	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 3	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
 6	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
 5	0.005	0.005	0.005	0.005		
 7	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
 8	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	

	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77
	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65
	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0008	0.001	0.0008	0.0008	0.001
	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	0.18	0.9	0.18	0.8	0.9
	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.001	0.001	0.0005	0.001	0.0005
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.001	0.001	0.0005	0.0005	0.001

	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0001	0.0005	0.0001	0.0001	0.0005
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

З цих даних, що характеризують активність, і інших аналізів може бути видно, що активні сполуки, що є предметом даного винаходу, включають переважний клас сполук загальної формули (XXIII):



в якій  $R^1$  є таким, як визначено вище для групи (XVIIb) і переважно представляє похідне амінометиленової групи середнього розміру;

$R^5$  є таким, як визначено вище для групи (XVIIb) і переважно представляє похідне гідроксигрупи невеликого розміру;

$R^{12}$  є таким, як визначено вище і переважно представляє  $-CH_3$  і

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

$R^1$  представляє відповідну гідрофобну групу, в якій, таким чином, відсутні вільні аміно, гідрокси і інші гідрофільні функціональні групи. Звичайно  $R^1$  представляє групу  $-CH_2-NH_2-CO-R^a$ , в якій  $R^a$  є таким, як визначено, але переважно має лінійний ланцюг довжиною менш, ніж 20 атомів, більш переважно, менш ніж 15 або 10 атомів, де 1,4-феніл визначається як ланцюг довжиною в чотири атоми, і аналогічні міркування застосовуються до інших циклічних груп (наприклад, 1,2-циклогексил представляє ланцюг довжиною в два атоми), і лінійний ланцюг довжиною менш, ніж 10, 15 або 20 атомів сам може бути заміщеним. Зокрема, дані дають можливість передбачити, що повинна бути досягнута деяка рівновага між відсутністю такої групи, як  $R^a-CO$  - і присутністю великої, об'ємної групи.

В одному з варіантів є переважним, щоб група  $R^1$  не містила циклічних груп, особливо, ароматичних груп. У родинних варіантах даний винахід не відноситься до одержання сполук які описані в статті, опублікованій в: [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999], яка включена за допомогою

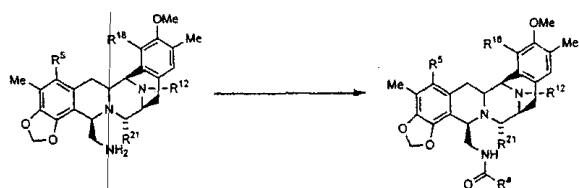
посилання. Інші переважні групи для  $R^1$ , відповідно до даного винаходу, виключають відповідні заступники  $CH_2R_2$ , приведені в таблиці 1 вказаної статті, особливо групи A, B, C і D для  $R_2$ .

$R^5$  переважно представляє ацетильну групу.

В особливо переважних сполуках група  $R^1$  ацильована по  $-NH_2$ -групі, і наприклад, N-ацилпохідні можуть бути утворені з груп  $-CH_2-NH_2$  і  $-CH_2-NH-aa$ . Ацилпохідні можуть являти собою їх N-ацил або N-тіоацилпохідш. Ацильні групи можуть бути формули  $-CO-R^a$ , де  $R^a$  є таким, як визначено і вибирається таким чином, щоб задовольняти вказані критеріям. Відповідні ацильні групи включають аланіл, аргиніл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістиділ, гідроксипропіл, ізолейцил, лейцил, лізіл, метіоніл, фенілаланіл, проліл, серил, треоніл, тироніл, триптофіл, тирозил, валіл, а також інші ацильні групи амінокислот. Такі ацильні групи амінокислот переважно модифіковані по аміногрупі для досягнення гідрофобності.

В одному з варіантів група  $R^1$  представляє модифіковану гідроксиметиленову групу. Застосовні міркування, аналогічні міркуванням відносно модифікації амінометиленової групи.

У світлі активності даних сполук важливим способом згідно з даним винаходом є наступний:



де  $R^5$  в кінцевому продукті є таким, як визначено для сполуки (XXXII), і може бути іншим в початковій речовині і утворитися внаслідок перетворення, що становить частину способу,

$R^{18}$  представляє в кінцевому продукті гідроксигрупу, але може бути захищеною гідроксигрупою в початковій речовині і утворитися внаслідок перетворення, що становить частину способу,

$R^{12}$  в кінцевому продукті може бути таким же, як і в початковій речовині, або може утворитися внаслідок перетворення, що становить частину способу,

$R^{21}$  в кінцевому продукті є таким, як визначено, і якщо є гідроксигрупою, то може утворитися з ціаногрупи внаслідок перетворення, що становить частину способу,

$R^a$  є таким, як визначено, і може бути додатково ацильований, що становитиме частину способу вдержання кінцевого продукту з ацильованими групами  $R^a$ , як обговорювалося.

$R^5$  в початковій речовині переважно представляє ацетильну або іншу невелику ацильну групу і не змінюється при проведенні реакції.  $R^{18}$  в початковій речовині переважно представляє гідроксигрупу і не змінюється при проведенні реакції.  $R^{12}$  переважно представляє  $-NCH_3$ - в початковій речовині і не змінюється при проведенні реакції.  $R^{21}$  в кінцевому продукті є такою, як визначено, і в тому випадку, якщо є гідроксигрупою, то може утворитися з ціаногрупи внаслідок перетворення, що ста-

новить частину способу.  $R^a$  в кінцевому продукті є переважно таким, як визначено для сполуки формули (XXXIII).

Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:

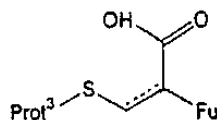


Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:



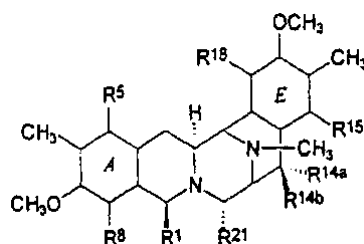
Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію, згідно з якою група  $R^1$ , що являє собою амінометиленову групу, перетворюється в гідроксиметиленову групу.

Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію, згідно з якою сполука, що містить групу  $R^1$ , що являє собою гідроксиметиленову групу, взаємодіє з реагентом формули (XIX)



в якій  $Fu$  означає захищену функціональну групу,  $Prot^3$  представляє захисну групу, а пунктирна лінія показує необов'язковий подвійний зв'язок.

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



в якій  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{14a}$ ,  $R^{15}$  і  $R^{18}$  є такими, як визначено, і  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з джерелом ціанід-іону з одержанням при цьому необхідної 21-ціаносполуки.

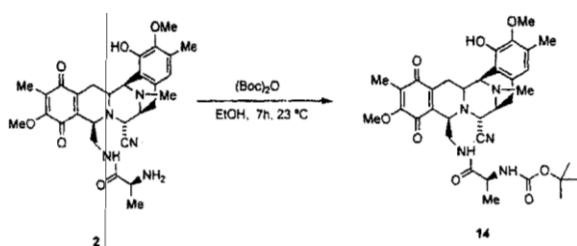
У доповнення також передбачаються способи з використанням інших нуклеофілвмісних сполук, для того, щоб одержати сполуки, аналогічні сполукам формули (XVI), в яких 21-положення захищене іншою нуклеофільною групою, 21-Nuc групою. Наприклад, 21-Nuc сполука формули (XVI) з алкіламінозаступником в 21-положенні може бути отримана взаємодією сполуки формули (XV), в якій  $R^{21}$  представляє гідроксигрупу, з відповідним алкіла-

міном. 21-Nuc сполука формули (XVI) з алкїлітоза-ступниксм в 21-положенні може бути отримана взаємодією сполуки формули (XV), в якій R<sup>21</sup> представляє гідроксигрупу, з відповідним алкантиолом. Як альтернатива, 21-Nuc сполука формули (XVI) з  $\alpha$ -карбонїлалкїлзаступником в 21-положенні може бути отримана взаємодією сполуки формули (XV), в якій R<sup>21</sup> представляє гідроксигрупу, з відпо-відною карбонїльною сполукою, як правило, в при-сутності основи. Для одержання інших 21-Nuc сполу-лук доступні інші методики синтезу.

Інша важлива реакція даного винаходу вклю-чає обробку продукту - 21-ціаносполуки, що є пре-дметом даного винаходу, для утворення 21-гідроксисполуки. Такі сполуки володіють цікавими властивостями: *in vivo*.

#### Приклади

##### Приклад 1



До розчину сполуки 2 (21,53г, 39,17ммоль) в етанолі (200ммоль) додають трет-бутоксикарбонїлангідрид (7,7г, 35,25мл) і перемі-шують суміш протягом 7 годин при 23°C. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і отрима-ний залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат, 6:4), одержуючи при цьому сполуку 14 (20,6г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.

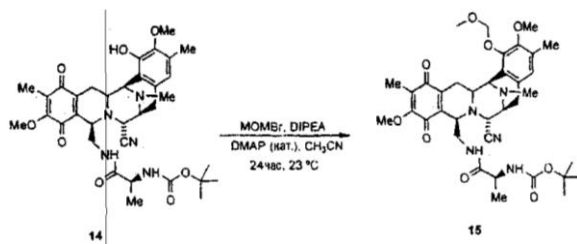
Rf: 0,52 (етилацетат: CHCl<sub>3</sub>, 5:2)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,32 (шир.с, 1H), 5,26 (шир.с, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,14 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,05 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (д, J=4,8Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,34 (шир. д, J=7,2Гц, 1H), 3,18-3,00 (м, 5H), 2,44 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,36 (д, J=5,1Гц, 3H)

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

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

##### Приклад 2



До розчину сполуки 14, що перемішується (20,6г, 31,75ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл), додають при

0°C діїзопропілетиламін (82,96мл, 476,2ммоль), метокси-метиленбромід (25,9мл, 317,5міуоль) і диметиламінопіридин (155мг, 1,27ммоль). Отри-ману суміш перемішують при 23°C протягом 24 годин. Реакцію гасять доданням при 0°C водного 0,1N розчину HCl (750мл) (pH=5), і екстрагують, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x400мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт від гек-сан:етилацетат, 4:1, до гексан:етилацетат, 3:2), одержуючи при цьому сполуку 15 (17,6г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.

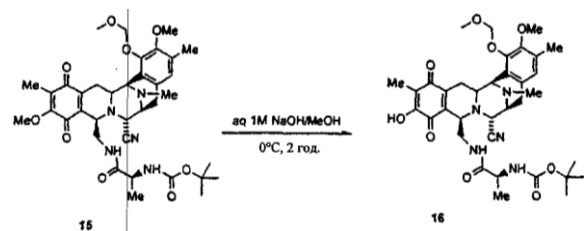
Rf: 0,38 (гексан: етилацетат, 3:7)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,73 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,25 (д, J=2,7Гц, 1H), 4,03 (д, J=2,7Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,84 (шир.с, 1H), 3,82-3,55 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,23-3,00 (м, 5H), 2,46 (д, J=18Гц, 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=5,1Гц, 3H)

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  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-мас-спектроскопія m/z: обчислено для C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>: 693,8. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 694,3

##### Приклад 3



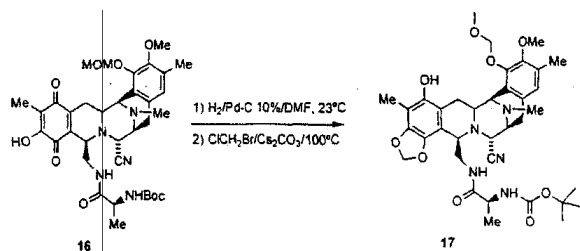
У колбу, в якій знаходиться сполука 15 (8г, 11,5ммоль) в метанолі (1,6л), при 0°C додають водний розчин 1M гідроксиду натрію (3,2л). Реак-ційну суміш перемішують протягом 2 годин при цій температурі і потім гасять реакцію доданням 6M розчину HCl до pH=5. Суміш екстрагують етилаце-татом (3x1л) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Отри-манний залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт від CHCl<sub>3</sub> до сумі-ші гексан: етилацетат, 2:1), одержуючи при цьому сполуку 16 (5,3мг, 68%).

Rf: 0,48 (CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O, 7:3, RP-C18)

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

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

ESI-мас-спектроскопія  $m/z$ : обчислено для  $C_{35}H_{45}N_5O_9$  679,7. Знайдено  $(M+H)^+$ : 680,3  
Приклад 4



До дегазованого розчину сполуки 16 (1,8г, 2,64ммоль) в DMF (221мл) додають 10% Pd/C (360мг) і перемішують в атмосфері  $H_2$  (атмосферний тиск) протягом 45хв. Реакційну суміш відфільтровують через целіт в атмосфері аргону в колбу, що містить безводний  $Cs_2CO_3$  (2,58г, 7,92ммоль). Потім додають бромхлорметан (3,40мл, 52,8ммоль), горло колби герметично закривають і перемішують при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують через шар целіту і промивають, використовуючи  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар концентрують і сушать (сульфат натрію), одержуючи при цьому сполуку 17 у вигляді коричневої олії, яку використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

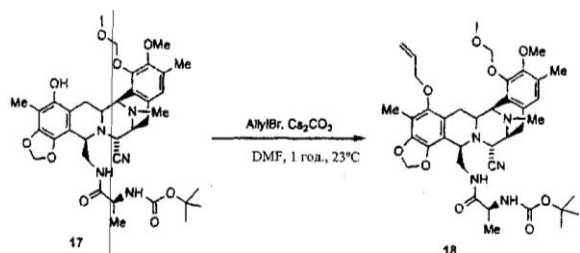
Rf: 0,36 (гексан:етилацетат 1:5,  $SiO_2$ )

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,68 (с, 1H), 6,05 (шир.с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,31-5,24 (м, 2H), 4,67 (д,  $J=8,1$ Гц, 1H), 4,19 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H), 4,07 (шир.с, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,64-2,96 (м, 5H), 2,65 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,28 (с, 9H), 0,87 (д,  $J=6,3$ Гц, 3H)

$^{13}C$  ЯМР (75МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,1, 162,6, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 130,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,8, 76,6, 59,8, 53,2, 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-мас-спектроскопія  $m/z$ : обчислено для  $C_{36}H_{47}N_5O_9$ : 693,34. Знайдено  $(M+H)^+$ : 694,3

Приклад 5



У колбу, що містить розчин сполуки 17 (1,83г, 2,65ммоль), в DMF (13мл),  $Cs_2CO_3$  (2,6г, 7,97ммоль) :три 0°C додають алілбромід (1,15мл, 13,28ммоль). Отриману суміш перемішують при 23°C протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровують через шар целіту і промивають, використовуючи  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар концентрують і сушать (сульфат натрію). Етриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією

( $SiO_2$ ,  $CHCl_3$ :етилацетат, 1:4), одержуючи при цьому сполуку 18 (1,08мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

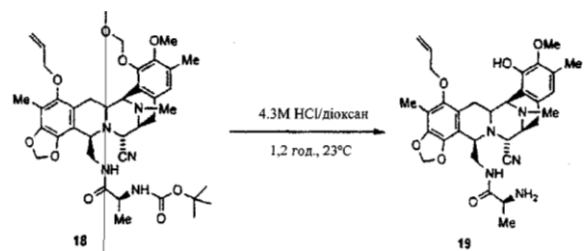
Rf: 0,36 ( $CHCl_3$ :етилацетат, 1:3)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,27-6,02 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,37 (дд,  $J_1=1,01$ Гц,  $J_2=16,8$ Гц, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,25 (дд,  $J_1=1,0$ Гц, 10,5Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,91 (шир.с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,21 (д,  $J=2,4$ Гц, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 4,08 (д,  $J=2,4$ Гц, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,56-3,35 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,05-2,96 (дд,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=18$ Гц, 1H), 2,63 (д,  $J=18$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,94 (д,  $J=6,6$ Гц, 3H)

$^{13}C$  ЯМР (75МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  172,0, 154,8, 148,8, 148,6, 148,4, 144,4, 138,8, 133,7, 130,9, 130,3, 125,1, 124,0, 120,9, 117,8, 117,4, 112,8, 112,6, 101,1, 99,2, 73,9, 59,7, 59,3, 57,7, 56,9, 56,8, 56,2, 55,2, 40,1, 34,6, 31,5, 28,1, 26,4, 25,1, 22,6, 18,5, 15,7, 14,0, 9,2.

ESI-мас-спектроскопія  $m/z$ : обчислено для  $C_{39}H_{51}N_5O_9$ : 733,4. Знайдено  $(M+H)^+$ : 734,4

Приклад 6



До розчину сполуки 18 (0,1г, 0,137ммоль) в діоксані (2мл) додають 4,2М HCl/діоксан (1,46мл) і отриману суміш перемішують протягом 1,2 годин при 23°C. Реакцію гасять при 0°C додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (60мл) і екстрагують етилацетатом (2x70мл). Органічні шари сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому сполуку 19 (267мг, 95%), у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

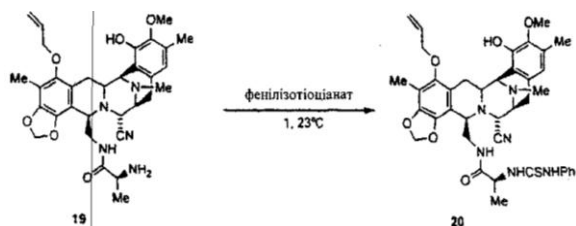
Rf: 0,17 (етилацетат:метанол 10:1,  $SiO_2$ )

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,49 (с, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,34 (дд,  $J=1,0$ Гц,  $J=17,4$ Гц, 1H), 5,25 (дд,  $J=1,0$ Гц,  $J=10,2$ Гц, 1H), 4,18-3,76 (м, 5H), 3,74 (с, 3H), 3,71-3,59 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 4H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,60 (д,  $J=18,0$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 1H), 0,93 (д,  $J=8,7$ Гц, 3H)

$^{13}C$  ЯМР (75МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  175,5, 148,4, 146,7, 144,4, 142,4, 138,9, 133,7, 131,3, 128,3, 120,8, 117,9, 117,4, 113,8, 112,4, 101,1, 74,2, 60,5, 59,1, 56,5, 56,1, 56,3, 56,0, 55,0, 50,5, 41,6, 39,5, 29,5, 26,4, 24,9, 21,1, 15,5, 9,33.

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{32}H_{39}N_5O_6$ : 589. Знайдено  $(M+H)^+$  590.

## Приклад 7



До розчину сполуки 19 (250мг, 0,42ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5мл) додають фенолізотіоціанат (0,3мл, 2,51ммоль) і отриману суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт від гексану до суміші гексан: етилацетат, 5:1), одержуючи при цьому сполуку 20 (270мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

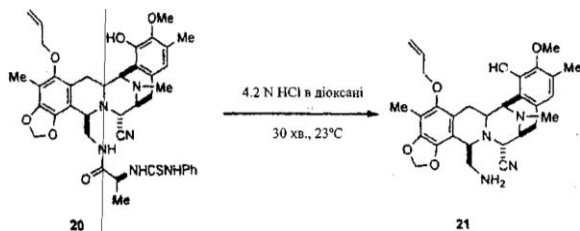
Rf: 0,56 ( $\text{CHCl}_3$ :етилацетат, 1:4)

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

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 125,6, 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-мас-спектроскопія m/z: обчислено для  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ : 724,8. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 725,3

## Приклад 8



До розчину сполуки 20 (270мг, 0,37ммоль) в діоксані (1мл) додають 4,2М  $\text{HCl}$ /діоксан (3,5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при  $23^\circ\text{C}$ . Потім додають етилацетат (20мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл) і декантують органічний шар. Водну фазу підлужують водним розчином бікарбонату натрію (60мл) ( $\text{pH}=8$ ) при  $0^\circ\text{C}$  і потім екстрагують, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , етилацетат:метанол, 5:1), одержуючи при цьому сполуку 21 (158мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (етилацетат:метанол, 1:1)

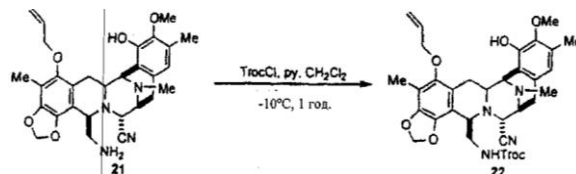
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,12-6,03 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,38 (дд,

$J_1=1,2\text{Гц}$ ,  $J_2=17,1\text{Гц}$ , 1H), 5,24 (дд,  $J_1=1,2\text{Гц}$ ,  $J_2=10,5\text{Гц}$ , 1H), 4,23-4,09 (м, 4H), 3,98 (д,  $J=2,1\text{Гц}$ , 1H), 3,90 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,36-3,02 (м, 5H), 2,72-2,71 (м, 2H), 2,48 (д,  $J=18,0\text{Гц}$ , 1H), 2,33 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J=11,7\text{Гц}$ ,  $J=15,6\text{Гц}$ , 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,4, 146,7, 144,4, 142,8, 138,8, 133,8, 130,5, 128,8, 121,5, 120,8, 118,0, 117,5, 116,9, 113,6, 112,2, 101,1, 74,3, 60,7, 59,9, 58,8, 56,6, 56,5, 55,3, 14,2, 41,8, 29,7, 26,5, 25,7, 15,7, 9,4.

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

## Приклад 9



До розчину сполуки 21 (0,64г, 1,22ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,13мл) при  $-10^\circ\text{C}$  додають піридин (0,104мл, 1,28ммоль) і 2,2,2-трихлоретилхлорформіат (0,177мл, 1,28ммоль). Суміш перемішують при цій температурі протягом 1 години, після чого реакцію гасять додаванням 0,1N розчину  $\text{HCl}$  (10мл) і екстрагують, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуку 22 (0,84г, 98%) у вигляді білої спіненої твердої речовини.

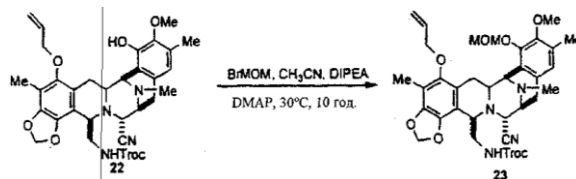
Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 6,10-6,00 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1H), 5,87 (д,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,37 (д.кв.,  $J_1=1,5\text{Гц}$ ,  $J_2=17,1\text{Гц}$ , 1H), 5,26 (д. кв.,  $J_1=1,8\text{Гц}$ ,  $J_2=10,2\text{Гц}$ , 1H), 4,60 (д,  $J=12\text{Гц}$ , 1H), 4,22-4,10 (м, 4H), 4,19 (д,  $J=12\text{Гц}$ , 1H), 4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,37-3,13 (м, 5H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1\text{Гц}$ ,  $J_2=18\text{Гц}$ , 1H), 2,63 (д,  $J=18\text{Гц}$ , 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,85 (дд,  $J_1=12,3\text{Гц}$ ,  $J_2=15,9\text{Гц}$ , 1H).

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

ESI-мас-спектроскопія m/z: обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7$ : 694,17. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 695,2.

## Приклад 10



До розчину сполуки 22 (0,32г, 0,46ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,33мл) при  $0^\circ\text{C}$  додають діізопропілетиламін (1,62мл, 9,34ммоль), простий брометилметильовий ефір (0,57мл, 7,0ммоль) і диметиламіно-

пиридин (6мг, 0,046ммоль). Суміш нагрівають при 30°C протягом 10 годин. Потім реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (30мл) і виливають у водний розчин HCl при pH=5 (10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи при цьому залишок, який очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи при цьому сполуку 23 (0,304г, 88%) у вигляді білої спіненої твердої речовини.

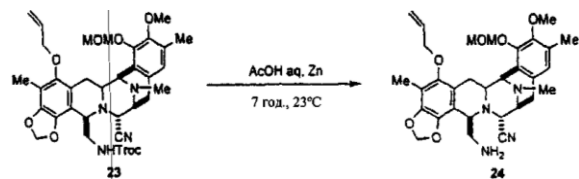
Rf: 0,62 (гексгм:етилацетат, 1:3)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,73 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,94 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,88 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,39 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=17,1Гц, 1H), 5,26 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,8Гц, J<sub>2</sub>=10,2Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,61 (д, J=12Гц, 1H), 4,55 (т, J=5,6Гц, 1H), 4,25 (д, J=12Гц, 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>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18Гц, 1H), 2,65 (д, J=18Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,79 (дд, J<sub>1</sub>=12,3Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, 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-мас-спектроскопія 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 11



До суспензії сполуки 23 (0,304г, 0,41ммоль) в 90%-ній водній оцтовій кислоті (4мл) додають порошок цинку (0,2г, 6,67ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 7 годин. Суміш відфільтровували через шар целіту, який промивають, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (pH=9) (15мл) і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи при цьому сполуку 24 (0,191г, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

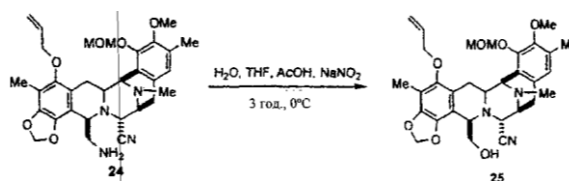
Rf: 0,3 (етилацетат:метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,68 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,90 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,83 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,39 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=17,1Гц, 1H), 5,25 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=10,2Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,22-4,09 (м, 3H), 3,98 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,37-3,17 (м, 3H), 3,07 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18Гц, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,48 (д, J=18Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=12,3Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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, 59,3, 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-мас-спектроскопія m/z: обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 562,66. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 563,1

Приклад 12



До розчину сполуки 24 (20мг, 0,035ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,7мл) при 0°C додають ТГФ (0,7мл), NaNO<sub>2</sub> (12мг, 0,17ммоль) і 90%-ний водний розчин AcOH (0,06мл) і перемішують суміш при 0°C протягом 3 годин. Після розбавлення з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) органічний шар промивають водою (1мл), сушать над сульфатом натрію, і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан: етилацетат, 2:1), одержуючи при цьому сполуку 25 (9,8мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

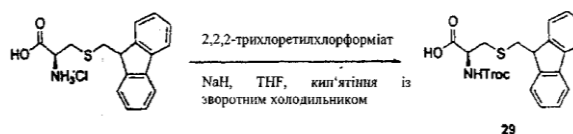
Rf: 0,34 (гексан: етилацетат, 1:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,71 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,92 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,87 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,42 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=17,1Гц, 1H), 5,28 (д.кв., J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=10,2Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,26-4,09 (м, 3H), 4,05 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,97 (т, J=3,0Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67-3,32 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (дд, J<sub>1</sub>=2,7Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H), 3,12 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18,0Гц, 1H), 2,51 (д, J=18Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,3Гц, J=15,9Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 536,64. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 564,1.

Приклад 13



Початкову речовину (2,0г, 5,90ммоль) додають до суспензії гідриду натрію (354мг, 8,86ммоль) в ТГФ (40мл) при 23°C, з подальшою обробкою суспензії алілхлорформіатом (1,135мл, 8,25ммоль) при 23°C і кип'ятінням із зворотним холодильником протягом 3 годин. Суспензію охолоджують, відфільтровують, тверду речовину промивають етилацетатом (100мл) і концентрують фільтрат. Неочищене масло обробляють гексаном (100мл) і витримують при 4°C протягом ночі. Після цього розчинник декантують і отриману ясно-жовту суспензію обробляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл), і осаджують гексаном (100мл). Через 10хв. розчинник знову декантують. Операцію повторюють доти, поки не з'явиться біла тверда речовина. Отриману білу тверду речовину відфільтровують і сушать, одержуючи при цьому сполуку 29 (1,80г, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

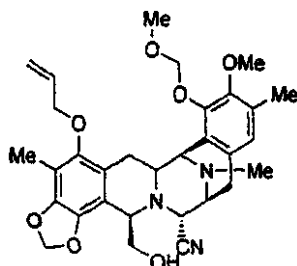
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,62 (д, J=6,9Гц, 2H), 7,33 (т, J=7,5Гц, 2H), 7,30 (т, J=6,3Гц, 2H), 5,71 (д, J=7,8Гц, 1H), 4,73 (д,

$J=7,8\text{Гц}$ , 2H), 4,59 (м, 1H), 4,11 (т,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1H), 3,17 (дд,  $J=6,0\text{Гц}$ ,  $J=2,7\text{Гц}$ , 2H), 3,20 (дд,  $J=5,4\text{Гц}$ ,  $J=2,1\text{Гц}$ , 2H)

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$ : 474,8. Знайдено  $(M+H)^+$ : 564,1.

Приклад 14



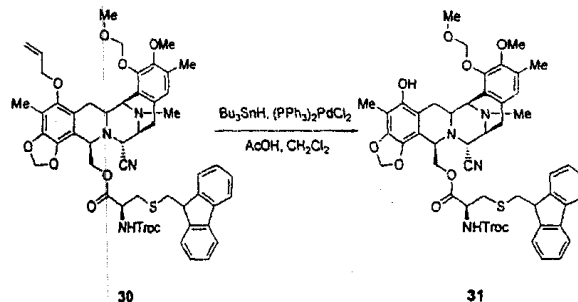
Суміш сполуки 25 (585мг, 1,03ммоль) і сполуки 29 (1,47г, 3,11ммоль) піддають азеотропній перегонці з безводним толуолом (3×10мл). До розчину сполуки 25 і сполуки 29 в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) додають DMAP (633мг, 5,18ммоль) і EDC-HCl (994мг, 5,18ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують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

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1H), 5,79 (д,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1H), 5,39 (м, 1H), 5,29 (д.кв.,  $J=10,3\text{Гц}$ ,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1H), 5,10 (с, 2H), 4,73 (д,  $J=11,9\text{Гц}$ , 1H), 4,66 (д,  $J=11,9\text{Гц}$ , 1H), 4,53 (м, 1H), 4,36-3,96 (м, 9H), 3,89 (т,  $J=6,4\text{Гц}$ , 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), 12,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,83 (дд,  $J=16,0\text{Гц}$ ,  $J=11,9\text{Гц}$ , 1H)

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ : 1020,4. Знайдено  $(M+H)^+$ : 1021,2

Приклад 15



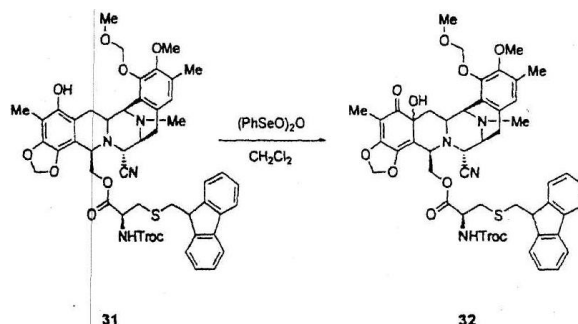
До розчину сіолуки 30 (845мг, 0,82ммоль), оцтової кислоти (500мг, 8,28ммоль) і  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (29мг, 0,04ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) додають по краплях при 23°C  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (650мг, 2,23ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 15хв., із барботуванням. Неочищений продукт гасять водою (50мл) і екстрагують, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують; і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан, градієнт від 1:5 до 1:3), одержуючи при цьому сполуку 31 (730мг, 190%) у вигляді світлої жовтувато-кремової твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,36 (д,  $J=5,9\text{Гц}$ , 1H), 5,32 (д,  $J=5,9\text{Гц}$ , 1H), 5,20 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 4,75 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 1H), 4,73 (м, 1H), 4,48 (д,  $J=11,9\text{Гц}$ , 1H), 4,08 (м, 4H), 3,39 (м, 1H), 3,86 (т,  $J=6,2\text{Гц}$ , 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,  $J=14,3\text{Гц}$ ,  $J=4,5\text{Гц}$ , 1H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,83 (м, 1H)

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

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

Приклад 16



До розчину сполуки 31 (310мг, 0,32ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) при -10°C додають за допомогою канюлі 70%-ний розчин ангідриду бензолселенової кислоти (165мг, 0,32ммоль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7мл), підтримуючи температуру рівною -10°C. Реакційну суміш перемішують при -10°C протягом 5хв. Додають при цій температурі насичений розчин бікарбонату натрію (30мл). Во-

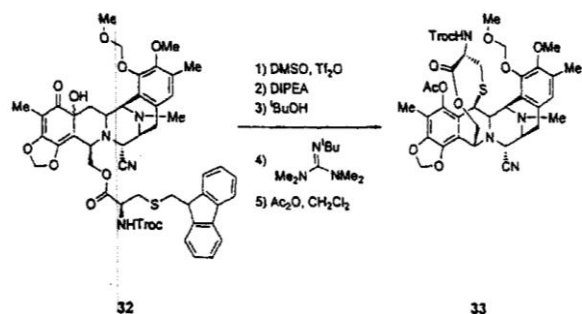
дний шар промивають великим об'ємом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Нрочищену речовину очищають колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан, градієнт від 1:5 до 1:1), одержуючи при цьому сполуку 32 (287мг, 91%, ВЕРХ: 91,3%;) у вигляді світлої жовтувато-кремової твердої речовини, але у вигляді суміші двох ізомерів (65:35), яку використовують на наступній стадії.

$^1\text{H}$ -NMP (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (суміш ізомерів) 7,76 (м, 4H), 7,65 (м, 4H), 7,39 (м, 4H), 7,29 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,70-5,63 (м, 6H), 5,09 (с, 1H), 5,02 (д,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1H), 4,99 (д,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1H), 4,30-4,63 (м, 6H), 4,60 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,38 (д,  $J=12,8\text{Гц}$ ,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 4,27 (дд,  $J=12,8\text{Гц}$ ,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 4,16-3,90 (м, 10H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,33-2,83 (м, 14H), 2,45-2,18 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,17 (с, 6H), 1,77 (с, 6H), 1,67 (м, 2H)

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (суміш ізомерів) 168,6, 168,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,7, 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-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 996,3. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 997,2

Приклад 17



Реакційну колбу двічі обпалюють, декілька разів повторюють операцію - відкачування до вакууму/заповнення аргонем і витримують в атмосфері аргону протягом реакції. До розчину Диметилсульфоксиду (DMSO) (39,1мл, 0,55ммоль, 5 еквівалентів) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5мл) додають по краплях при  $-78^\circ\text{C}$  ангідрид трифторметилсірчаної кислоти (37,3мл, 0,22ммоль, 2 еквіваленти). Реакційну суміш перемішують при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, потім при  $-78^\circ\text{C}$ , з допомогою канюлі, додають розчин сполуки 32 (110мг, 0,11ммоль, ВЕРХ: 91,3%) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (основне додання 1мл і 0,5мл для промивки). Під час додання в обох колбах підтримують температуру  $-78^\circ\text{C}$ , забарвлення змінюється від жовтого до коричневого. Реакційну суміш перемішують при  $-40^\circ\text{C}$  протягом 35 хвилин. Протягом цього періоду часу розчин змінює своє забарвлення від жовтої до темно-зеленої. Після цього додають по краплях (ізо-

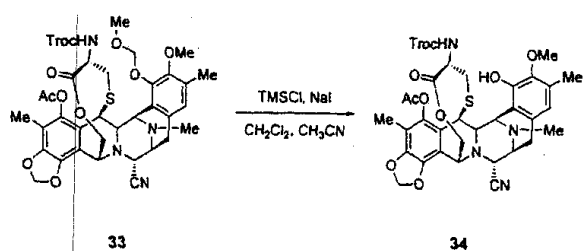
$\text{Pr}_2\text{NEt}$  (153мл, 0,88ммоль, 8 еквівалентів) і витримують реакційну суміш при  $0^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин, за цей час розчин стає коричневим. Потім додають по краплях трет-бутанол (41,6мл, 0,44ммоль, 4 еквіваленти) і 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідин (154,6мл, 0,77ммоль, 7 еквівалентів) і перемішують реакційну суміш при  $23^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу додають по краплях оцтовий ангідрид (104,3мл, 1,10ммоль, 10 еквівалентів) і витримують реакційну суміш при  $23^\circ\text{C}$  ще 1 годину. Потім реакційну суміш розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл), і промивають насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (елюент: етилацетат/гексан, градієнт від 1:3 до 1:2), одержуючи при цьому сполуку 33 (54мг, 58%) у вигляді бліде-жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,20 (д,  $J=5,8\text{Гц}$ , 1H), 5,14 (д,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H), 5,03 (м, 1H), 4,82 (д,  $J=12,2$ , 1H), 4,63 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 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 (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ : 842,1. Знайдено  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 843,1

Приклад 18



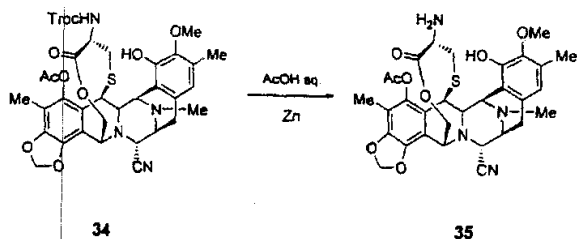
До розчину сполуки 33 (12мг, 0,014ммоль) в сухому дихлорметані (1,2мл) і ацетонітрилі міри чистоти ВЕРХ (1,2мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  йодид натрію (21мг, 0,14ммоль) і свіжої ієреганий (над гідридом кальцію при атмосферному тиску) триметилсилілхлорид (15,4мг, 0,14ммоль). Реакційна суміш міняє своє забарвлення на оранжеве. Через 15 хвилин розчин розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають свіжим водним насиченим розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (3x10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отримують сполуку 34 (13мг, вихід кількісний) у вигляді бліде-жовтої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,27 (д,  $J=5,8\text{Гц}$ , 1H), 5,14 (д,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H), 5,03 (д,  $J=11,9\text{Гц}$ , 1H), 4,82 (д,  $J=12,2$ , 1H), 4,63 (д,  $J=13,0\text{Гц}$ , 1H), 4,52 (м, 1H), 4,34 (м,

1H), 4,27 (шир.с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для  $C_{34}H_{35}N_4O_{11}S$ : 798,1. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 799,1

Приклад 19



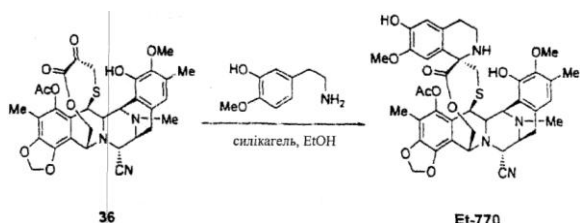
До розчину сполуки 34 (13мг, 0,016ммоль) в суміші оцтова кислота/H<sub>2</sub>O (90:10, 1мл) додають порошок цинку (5,3мг, 0,081ммоль) при 23°C. Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 6 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують до 23°C, розбавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл), і промивають водним насиченим розчином бікарбонату натрію (15мл) і водним розчином Et<sub>3</sub>N (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на Silica-NH<sub>2</sub> (елюент: етилацетат/гексан, градієнт від 0:100 до 50:50), одержуючи при цьому сполуку 35 (6,8мг, 77% для двох стадій) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

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

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

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для  $C_{31}H_{34}N_4O_8S$ : 622,7. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 623,2

Приклад 20



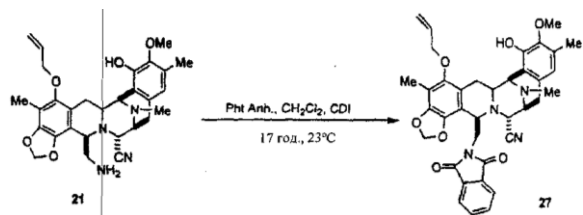
До розчину сполуки 36 (49мг, 0,08ммоль) і 2-[3-гідрокси-4-метоксифеніл]етиламіну (46,2мг, 0,27ммоль) в етанолі (2,5мл) додають при 23°C силікагель (105мг). Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 14 годин. Потім її розбавляють гексаном і вводять в хроматографічну колонку (етилацетат/гексан, від 1:3 до 1:1), одержуючи при цьому сполуку Et-770 (55мг, 90%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,60 (с, 1H), 6,47 (с,

1H), 6,45 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,02 (д, J=11,4Гц, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,28 (д, J=5,3Гц, 1H), 4,18 (д, J=2,5Гц, 1H), 4,12 (дд, J=2,1Гц, J=11,5Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (д, J=5,0Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,10 (ддд, J=4,0Гц, J=10,0Гц, J=11,0Гц, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 2,04 (с, 3H).

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для  $C_{40}H_{42}N_4O_{10}S$ : 770,7. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 771,2

Приклад 22



До розчину сполуки 21 (22мг, 0,042ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8мл) додають фталевий ангідрид (6,44мг, 0,042ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 23°C. Потім додають карбонілдіімідазол (1мг, 0,006ммоль) і отриману суміш перемішують при 23°C протягом 7 годин. Потім додають карбонілдіімідазол (5,86мг, 0,035ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C додатково протягом 17 годин. Розчин розбавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл), і промивають 0,1N розчином HCl (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи при цьому сполуку 27 (26,4мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

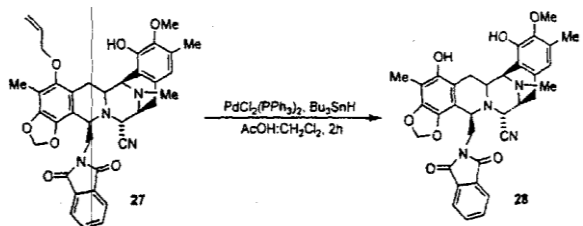
Rf: 0,58 (етилацетат)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73-7,64 (м, 4H), 6,40 (с, 1H), 6,12-6,01 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,59 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,37 (дд, J<sub>1</sub>=1,3Гц, J<sub>2</sub>=17,4Гц), 5,23 (дд, J<sub>1</sub>=1,8Гц, J<sub>2</sub>=10,5Гц, 1H), 5,12 (д, J=1,5Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 3H), 4,08 (д, J=1,8Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,59-3,55 (м, 2H), 3,35 (д, J=8,1Гц, 1H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,05 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18,3Гц, 1H), 2,64 (д, J=18,0Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=11,4Гц, J<sub>2</sub>=15Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,7, 148,9, 146,4, 144,2, 142,6, 139,5, 134,0, 133,5, 132,0, 131,0, 128,3, 123,0, 121,3, 120,9, 118,1, 117,5, 116,8, 113,6, 112,4, 100,8, 74,5, 60,6, 60,5, 57,7, 56,6, 55,6, 55,5, 42,3, 41,7, 26,6, 25,5, 15,9, 9,46.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для  $C_{37}H_{35}N_4O_7$ : 648,79. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 649,3

Приклад 23



До розчину сполуки 27 (26мг, 0,041ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11мл) додають при 23°C оцтову кислоту (11мл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (2,36мг) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (28мл, 0,10ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом 2 годин реакційну суміш вводять в колонку для флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , градієнт від гексану до суміші гексан: етилацетат, 2:1) одержуючи при цьому сполуку 28 (24,7мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

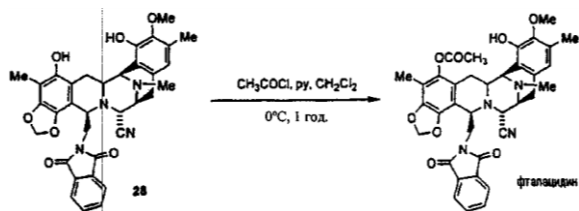
Rf: 0,33 (гексан:етилацетат, 2:1)

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

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

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

Приклад 24



До розчину сполуки 28 (357мг, 0,58ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) додають при 0°C хлорангідрид оцтової кислоти (41,58мл, 0,58ммоль) і піридин (47,3мл, 0,58ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл), і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 60:40), одержуючи при цьому фталасцидин (354мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

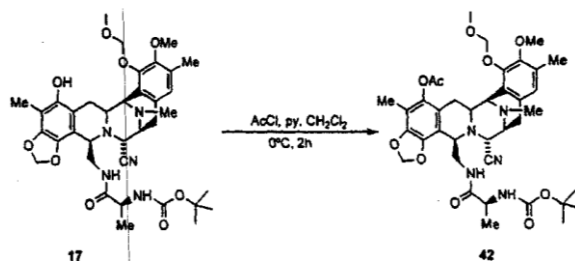
Rf: 0,37 ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ , 7:3, RP-18)

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

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

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

Приклад 25



До розчину сполуки 17 (300мг, 0,432ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) додають при 0°C хлорангідрид оцтової кислоти (30,7мл, 0,432ммоль) і піридин (34,9мл, 0,432ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 2 годин, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл), і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску, одержуючи при цьому сполуку 42 (318мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

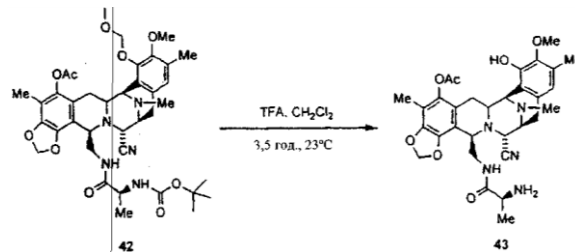
Rf: 0,5 (етилацетат:метанол, 5:1)

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

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

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

Приклад 26



До розчину сполуки 42 (318мг, 0,432ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,16мл) додають трифтороцтову кислоту (1,33мл, 17,30ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 3,5 годин. Реакцію гасять обробкою насиченим водним розчином бікарбонату натрію (60мл) і екстрагують, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x70мл). Об'єднані органічні шари сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищують колонковою флеш-

хроматографією (SiO<sub>2</sub>, етилацетат:метанол, 20:1), одержуючи при цьому сполуку 43 (154мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

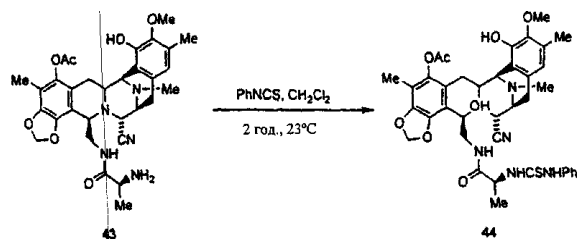
Rf: 0,22 (етилацетат: метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (с, 1H), 6,22 (шир.с, 1H), 5,95 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,88 (д, J=1,2Гц, 1H), 4,08-4,06 (м, 2H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,49 (д, J=3,6Гц, 1H), 3,33 (д, J=8,1Гц, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,95 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18Гц, 1H), 2,80-2,76 (м, 2H), 2,58 (д, J=18Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,77 (дд, J<sub>1</sub>=12,3Гц, J<sub>2</sub>=15,6Гц, 1H), 0,90 (д, J=6,9Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,8, 169,0, 146,8, 144,4, 142,8, 140,5, 140,2, 131,1, 128,8, 120,8, 120,5, 117,1, 112,9, 111,6, 101,5, 60,3, 59,0, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 50,2, 41,6, 39,5, 26,8, 26,3, 24,9, 20,2, 15,4, 9,2.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 591,65. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 592,3

Приклад 27



До розчину сполуки 43 (254мг, 26ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3мл) додають фенілізотіоціанат (186мкл, 1,56ммоль) і отриману суміш перемішують при 23°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт від гексану до суміші гексан:етилацетат, 1:1), одержуючи при цьому сполуку 44 (120мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

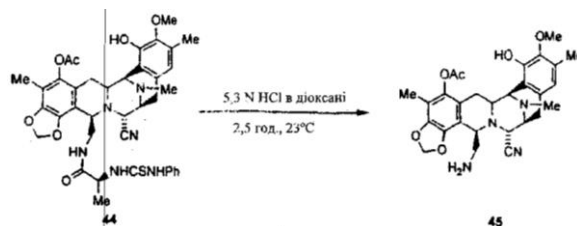
Rf: 0,41 (етилацетат: метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,05 (д, J=6,9Гц, 1H), 5,98 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,87 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,52 (шир.с, 1H), 4,54 (т, J=6,6Гц, 1H), 4,15 (д, J=2,1Гц, 1H), 4,03 (д, J=2,7Гц, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,40 (шир.с, 1H), 3,32 (д, J=7,8Гц, 1H), 3,16 (д, J=11,7Гц, 1H), 2,82-2,61 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=12,0Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H), 0,62 (д, J=6,0Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 178,5, 171,9, 168,7, 146,7, 144,5, 142,6, 140,6, 140,3, 136,3, 131,0, 129,9, 128,9, 126,7, 124,4, 120,9, 120,6, 117,7, 116,6, 112,7, 111,9, 101,4, 60,4, 58,7, 57,5, 56,1, 55,7, 55,1, 53,3, 41,4, 38,8, 26,3, 24,4, 20,21, 18,1, 15,3, 9,2.

ESI-мас-спеіроскопія m/z: обчислено для C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 726,3. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 727,3.

Приклад 28



До розчину сполуки 44 (120мг, 0,165ммоль) в діоксані (0,9мл) додають 5,3N HCl/діоксан (1,8мл), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 2,5 годин. Потім до цієї реакційної суміші додають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) і H<sub>2</sub>O (5мл), і декантують органічний шар. Водну фазу підлучують насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл) (pH=8) при 0°C, після чого екстрагують, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×15мл). Об'єднані органічні фази сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому сполуку 45 (75мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

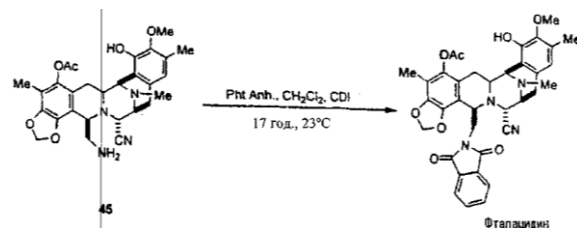
Rf: 0,23 (етилацетат:метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,43 (с, 1H), 5,94 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,87 (д, J=1,2Гц, 1H), 4,10 (д, J=2,1Гц, 1H), 3,98 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,91 (шир.с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,05 (дд, J<sub>1</sub>=1,8Гц, J<sub>2</sub>=8,1Гц, 1H), 2,80-2,73 (м, 3H), 2,46 (д, J=18Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,79 (дд, J<sub>1</sub>=12,6Гц, J<sub>2</sub>=16,2Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,7, 146,7, 144,4, 142,9, 140,4, 130,4, 123,9, 121,1, 120,8, 117,8, 116,3, 113,6, 111,5, 101,4, 67,6, 60,5, 59,8, 58,4, 56,6, 55,8, 55,3, 43,6, 41,8, 31,3, 25,6, 20,2, 15,6, 9,2.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 520,58. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 521,3

Приклад 29



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,02ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4мл) додають фталевий ангідрид (2,84мг, 0,02ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 23°C. Потім додають карбонілдіімідазол (0,5мг, 0,003ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 7 годин. Після цього додають карбонілдіімідазол (2,61мг, 0,016ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C додатково протягом 17 годин. Розчин розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 60:40), одержуючи при цьому фталазцидин (11,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

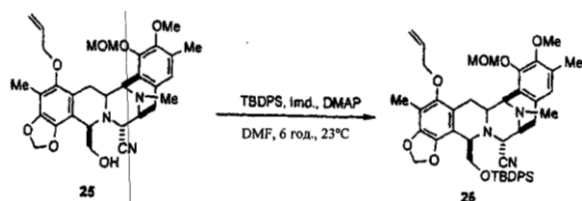
Rf: 0,37 (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 7:3, RP-18)

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

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

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

Приклад 30



До розчину сполуки 25 (18мг, 0,032ммоль) в диметилформаміді (DMF) (0,05мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  кат. DMAP (0,5мг, 0,004ммоль), імідазол (5мг, 0,08ммоль) і трет-бутилдіфенілсилілхлорид (12,5мкл, 0,048ммоль) і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Додають воду (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і водну фазу екстрагують сумішшю гексан:етилацетат, 1:10 (2 $\times$ 10мл). Органічний шар сушать (сульфат натрію), фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою флеш-хрматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан: етилацетат, 3:1), одержуючи при цьому сполуку 26 (27мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

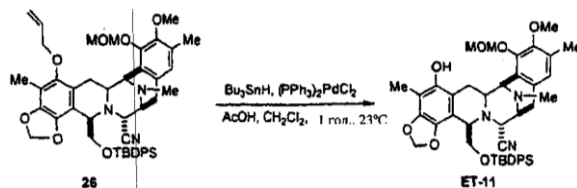
Rf: 0,29 (гексан: етилацетат, 3:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61-7,58 (м, 2H), 7,42-7,28 (м, 8H), 6,71 (с, 1H), 6,19-6,02 (м, 1H), 5,78 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 5,64 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 5,40 (дд,  $J_1=1,2$ Гц,  $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,27 (дд,  $J_1=1,2$ Гц,  $J_2=10,2$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,45 (д,  $J=2,4$ Гц, 1H), 4,24 (д,  $J=2,1$ Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,64 (дд,  $J_1=2,4$ Гц,  $J_2=9,9$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,42-3,21 (м, 4H), 3,10 (дд,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=17,7$ Гц, 1H), 2,70 (д,  $J=17,7$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,89 (м, 1H), 0,87 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,5, 148,3, 148,1, 144,0, 139,0, 135,6, 135,4, 133,8, 133,1, 132,6, 130,5, 130,3, 129,6, 129,4, 127,5, 127,4, 125,1, 124,3, 121,6, 118,5, 117,5, 112,9, 111,7, 100,8, 99,2, 74,0, 67,7, 61,5, 59,6, 59,0, 57,7, 57,1, 55,4, 41,6, 29,6, 26,6, 25,5, 18,8, 15,8, 9,2.

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$ : 801,3. Знайдено  $(M+H)^+$ : 802,3

Приклад 31



До розчину сполуки 26 (7мг, 0,0087ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,15мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  оцтову кислоту (2,5мкл, 0,044ммоль),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (0,5мг,  $6,96 \times 10^{-4}$  ммоль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (3,5мкл, 0,013ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1 години. Розчин розбавляють сумішшю гексан:етилацетат, 5:1 (0,5мл) і вміщують на колонку для флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , градієнт гексан:етилацетат, від 5:1 до 1:1), одержуючи при цьому сполуку ET-11 (5мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини.

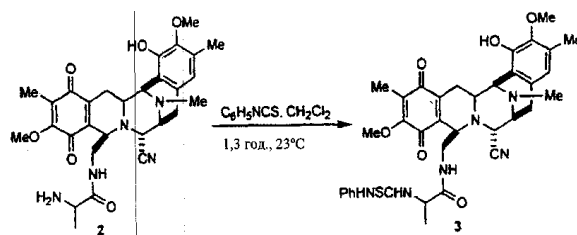
Rf: 0,36 (гексан: етилацетат, 1:5, діоксид кремнію)

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

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 13,8, 6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 63,5, 61,5, 59,7, 58,0, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 18,9, 15,8, 14,2, 8,7.

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

Приклад 32



Розчин сполуки 2 (3,0г; 5,46ммоль) і фенілізоціанату (3,92мл, 32,76ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27мл) перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт від гексану до суміші гексан:етилацетат, 2:3) одержуючи при цьому сполуку 3 (3,29мг, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини.

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

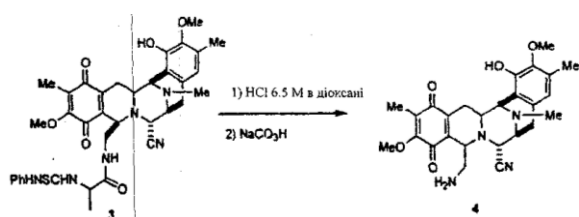
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (шир.с, 1H), 7,42-7,11 (м, 5H), 6,65 (д, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,6-5,5 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,08 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,87-3,65 (м, 6H), 3,77 (с, 3H), 3,37-2,98 (м, 8H),

2,50 (д, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,81-1,75 (м, 1H), 0,96 (д, 3H).

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

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

#### Приклад 33



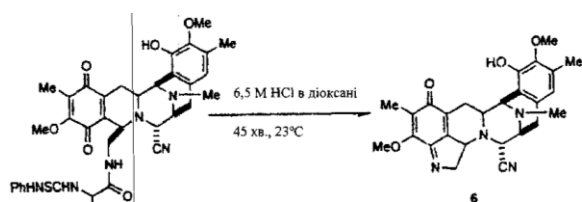
Розчин сполуки 3 (0,143г, 0,208ммоль) в суміші 6,5М  $\text{HCl}$ /діоксан (150мл) перемішують протягом 6 годин при  $23^\circ\text{C}$ . Потім до реакційної суміші додають толуол (3мл) і декантують органічний шар. Залишок розподіляють між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3мл) і  $\text{CHCl}_3$  (3×3мл). Органічні шари сушать і концентрують, одержуючи при цьому вказане із заголовку сполуки у вигляді суміші сполук 4 і 6 (суміш 14:6, 90:10), яка при стоянні повільно циклізується з утворенням сполуки 6.

Rf: 0,4 (етилацетат:метанол 5:1, діоксид кремнію)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 3H), 2,87 (д, 1H), 2,75 (д, 1H), 2,43 (д, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,72-1,5 (м, 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ : 478,5. Знайдено  $(M+H)^+$ : 479,2.

#### Приклад 34



Розчин сполуки 3 (0,143г, 0,208ммоль) в суміші 6,5М  $\text{HCl}$ /діоксан (150мл) перемішують протягом 1 години при  $23^\circ\text{C}$ . Після упарювання розчинника отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/метанол/триетиламін, 100:25:0,1), одержуючи при цьому сполуку 6 (80мг, 831) у вигляді жовтої твердої речовини.

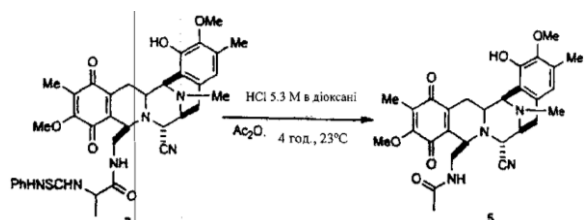
Rf: 0,2 6 (ACN:  $\text{H}_2\text{O}$ , 3:2, RP-C18)

$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (с, 1H), 5,9 (шир.с, 1H), 4,67 (дд,  $J=8,3\text{Гц}$ ,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1H), 4,24 (д, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,93 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 3,3 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,08 (дд,  $J=17,9\text{Гц}$ ,  $J=3,6\text{Гц}$ , 1H), 2,78 (м, 1H), 2,55 (д, 1H), 21,3 (м, 1H), 2,3 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186,2, 162,1, 154,9, 146,9, 145,3, 143,10, 130,1, 129,4, 128,1, 125,0, 121,4, 116,4, 116,2, 66,6, 60,7, 60,7, 60,1, 59,6, 58,8, 55,6, 54,9, 41,9, 25,3, 24,7, 15,7, 8,9.

ESI-мас-спектроскопія  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ : 460,5. Знайдено  $(M+H)^+$ : 461,1.

#### Приклад 35



До розчину сполуки 3 (2,38г, 3,47ммоль) в діоксані (5мл) додають 5,3М розчин  $\text{HCl}$  в діоксані (34мл) і реакційну суміш перемішують протягом 45 хвилин при  $23^\circ\text{C}$ . Потім додають  $\text{Ac}_2\text{O}$  (51мл, 539,5ммоль) і перемішують суміш протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і розділяють при цій температурі між насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (300мл) і етилацетатом (300мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , градієнт від  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуки 5 (1,75г, 97%) у вигляді жовтої твердої речовини.

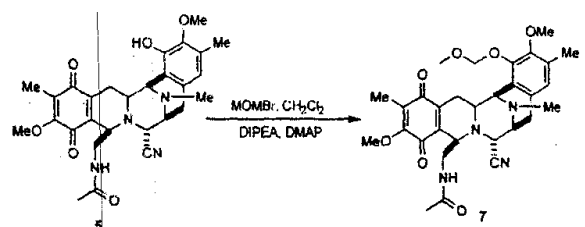
Rf: 0,53 (ACN: $\text{H}_2\text{O}$ , 3:2, RP-C18)

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

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

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

#### Приклад 36



До розчину сполуки 5 (1,75г, 3,36ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  діізопропілетиламін (11,71мл, 67,23ммоль), DMAP (20мг, 0,17ммоль) і простий брометилметиловий ефір (4,11мл, 50,42ммоль). Через 6 годин при  $23^\circ\text{C}$  реакційну суміш розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) і насиченим розчином водним бікарбонату натрію (25мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою

флеш-хроматографією (RP-18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 1/1), одержуючи при цьому сполуку 7 (1,32г, 70%) у вигляді жовтої твердої речовини.

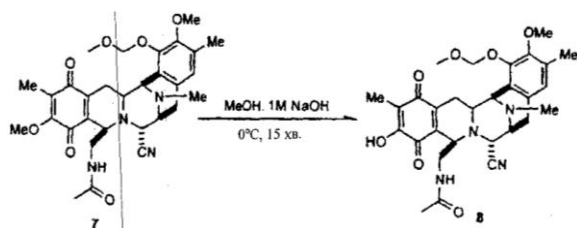
Rf: 0,34 (ACN:H<sub>2</sub>O, 2:3, RP-C18)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,74 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,0 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 13,58 (с, 3H), 3,4 (м, 1H), 3,2-2,95 (м, 6H), 2,43 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,5-1,4 (м, 2H), 1,31 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 185,9, 180,7, 169,6, 156,2, 148,9, 148,5, 140,3, 136,2, 131,3, 130,1, 127,7, 124,6, 123,7, 117,3, 59,5, 99,2, 60,9, 59,7, 58,8, 57,7, 56,4, 55,7, 55,0, 54,2, 51,0, 41,6, 41,0, 40,5, 25,5, 23,9, 22,3, 19,3, 15,6, 14,6, 8,6.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 564,6. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 565,3.

Приклад 37



До розчину сполуки 7 (0,37г, 0,65ммоль) в метанолі (74мл) при 0°C додають 1М розчин гідроксиду натрію (130мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15хв. і потім реакцію гасять додаванням при 0°C 6М HCl до pH=5. Суміш екстрагують етилацетатом (3×50мл) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-C18, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 1:1), одержуючи при цьому сполуки 8 (232мг, 65%) у вигляді жовтого масла.

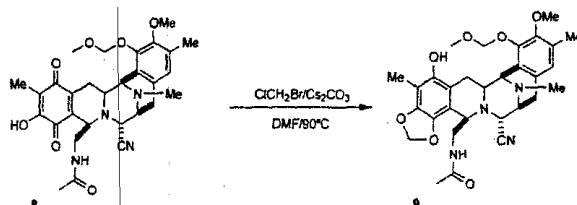
Rf: 0,5 (ACN:H<sub>2</sub>O, 3:2, RP-C18)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,75 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,18-3,08 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,47 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,33 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 185,3, 180,6, 175,9, 170,1, 151,5, 148,9, 148,6, 143,3, 133,7, 131,5, 129,9, 124,7, 123,5, 117,1, 117,0, 99,2, 59,5, 58,7, 57,8, 56,3, 55,3, 54,9, 54,3, 41,5, 40,7, 29,6, 25,5, 24,4, 22,2, 20,7, 15,7, 8,0.

ESI-мас-спектроскопія m/z: обчислено для C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 550,6. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 551,2.

Приклад 38



До дегазованого розчину сполуки 8 (240мг, 0,435ммоль) в диметилформаміді (DMF) (30мл) додають 10% Pd/C (48мг) і реакційну суміш пере-

мішують в атмосфері водню (при атмосферному тиску) протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровують через шар целіту в атмосфері аргону в колбу Шленка, у вигляді безбарвного розчину, що містить безводний Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240мг, 0,739ммоль), Після цього додають бромхлорметан (0,566мл, 8,71ммоль). Колбу герметично закривають і перемішують при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують і фільтрують через целіт, потім промивають, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар концентрують і сушать (сульфат натрію), одержуючи при цьому сполуку 9 у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

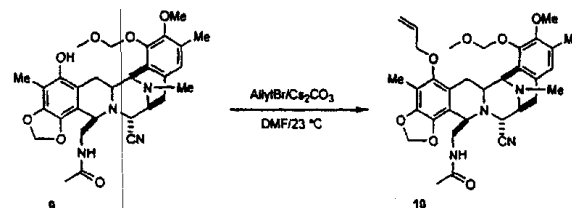
Rf: 0,36 (SiO<sub>2</sub>, гексан:етилацетат, 1:5)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,71 (с, 3H), 5,89 (д, 1H), 5,31 (д, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 5,33 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,65 (с, 6H), 3,59-3,47 (м, 4H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,62 (д, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,36 (с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,8, 149,1, 147,4, 145,5, 136,2, 130,9, 130,8, 125,0, 122,9, 117,7, 112,6, 111,8, 106,4, 100,8, 99,8, 59,8, 58,9, 57,7, 56,6, 56,4, 55,5, 55,2, 41,6, 40,1, 29,6, 25,9, 25,0, 22,6, 15,6, 8,8.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>SiN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 564,6. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 565,3

Приклад 39



У колбу, що містять сполуку 9 (245мг, 0,435ммоль) в диметилформаміді (DMF), (4мл) додають при 0°C карбонат цезію (424мг, 1,30ммоль) і алілбромід (376мкл, 4,35ммоль) і перемішують суміш при 23°C протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровують через шар целіту і потім розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25мл) і H<sub>2</sub>O (10мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію) і концентрують при зниженому тиску, одержуючи при цьому залишок, який очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуку 10 (1,75г, 97%) у вигляді жовтого масла (113мг, 43%).

Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5)

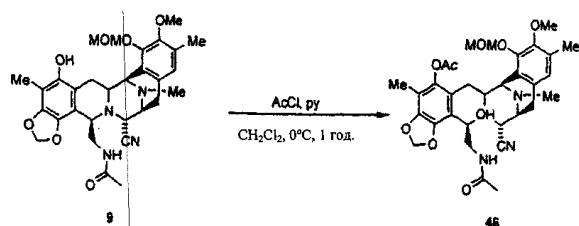
<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,74 (с, 1H), 6,3-6,0 (м, 1H), 5,94 (д, 1H), 5,94 (д, 1H), 5,43-5,36 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 5,00 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,17-4,01 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,62-3,51 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,56 (д, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,24 (шир.с, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,4, 148,8, 148,3, 139,1, 133,7, 130,9, 130,3, 125,2, 120,2, 117,7, 113,1, 112,6, 101,3, 99,3, 74,1, 59,7, 59,3, 57,8, 57,0, 56,1, 56,1, 55,2, 41,6, 41,0, 40,9, 29,7, 26,3, 22,5,

15,6, 9,3.

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{33}H_{40}N_4O_7$ : 604,7. Знайдено  $(M+H)^+$ : 605,3.

Приклад 40



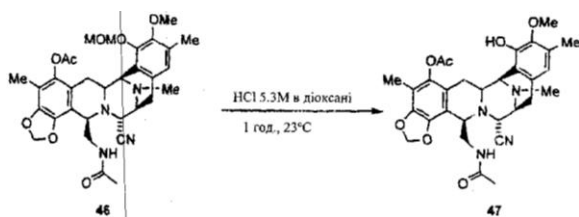
До розчину сполуки 9 (22мг, 0,039ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,2мл) додають при 0°C хлорангідрид оцтової кислоти (2,79мкл, 0,039ммоль) і піридин (3,2мкл, 0,039ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (10мл) і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску, одержуючи при цьому сполуку 46 (22мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5)

$^1H$  ЯМР (300Гц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,74 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 5,12 (д,  $J=5,7$ Гц, 2H), 5,04 (д,  $J=5,7$ Гц, 1H), 4,90 (т,  $J=6$ Гц, 1H), 4,17 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H), 4,05 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,38-3,36 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=7,8$ Гц,  $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=12,1$ Гц, 1H), 2,60 (д,  $J=18,0$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,68 (дд,  $J_1=11,7$ Гц,  $J_2=15,6$ Гц, 1H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{32}H_{38}N_4O_8$ : 606,7. Знайдено  $(M+H)^+$ : 607,3

Приклад 41



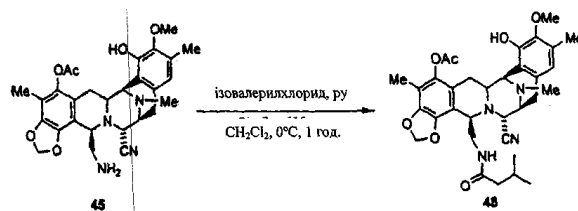
До розчину сполуки 46 (3мг, 0,013ммоль) в діоксані додають суміш 5,3N HCl/діоксан (0,5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 23°C. Потім розчин розбавляють, використовуючи  $CH_2Cl_2$  (5мл), і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску, одержуючи при цьому сполуку 47 (5мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,51 (с, 1H), 5,97 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 4,97 (шир.с, 1H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,04-4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,65 (д,  $J=2,1$ Гц, 2H), 3,56-3,30 (м, 2H), 3,04 (дд,  $J_1=7,5$ Гц,  $J_2=19$ Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=14,4$ Гц, 1H), 2,59 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,76 (дд,  $J_1=12,0$ Гц,  $J_2=15,9$ Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{30}H_{34}N_4O_7$ : 562,61. Знайдено  $(M+H)^+$ : 563,3

Приклад 42



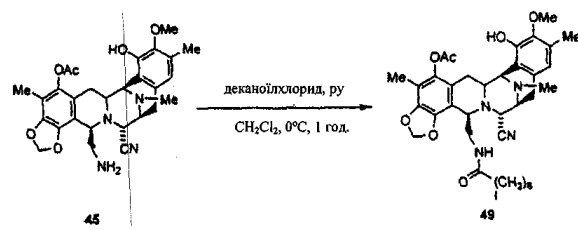
До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,3мл) додають при 0°C ізовалерилхлорид (2,34мкл, 0,0192ммоль) і піридин (1,55мкл, 0,0192ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $CH_2Cl_2$  (5мл), і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуку 48 (11мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,12 (гексан:етклацетат, 1:2).

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,02 (т,  $J=5,4$ Гц, 1H), 4,10 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H), 4,02 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,86-3,28 (м, 3H), 3,04 (дд,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=15,9$ Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=18$ Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,84-1,68 (м, 2H), 1,36 (д,  $J=7,2$ Гц, 2H), 0,69 (д,  $J=6,6$ Гц, 3H), 0,62 (д,  $J=6,6$ Гц, 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{33}H_{40}N_4O_7$ : 604,69. Знайдено  $(M+H)^+$ : 605,3.

Приклад 43



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,3мл) додають при 0°C деканойлхлорид (3,98мкл, 0,0192ммоль) і піридин (1,55мкл, 0,0192ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють  $CH_2Cl_2$  (5мл) і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуку 49 (12,4мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

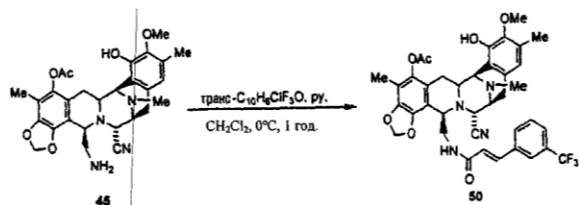
Rf: 0,7 (етилацетат: метанол, 10:1)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,98 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,08 (т,  $J=5,4$ Гц, 1H), 4,10 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,40-3,27 (м, 3H), 3,03 (дд,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=18,6$ Гц, 1H), 2,78 (д,  $J=13,2$ Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H),

2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,79 (дд,  $J_1=12,0$ Гц,  $J_2=16,5$ Гц, 1H), 1,73-1,42 (м, 4H), 1,33-1,18 (т, 10H), 1,03 (м, 2H), 0,87 (т,  $J=6,6$ Гц, 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{33}H_{50}N_4O_7$ : 674,83. Знайдено  $(M+H)^+$ : 675,5.

Приклад 44



До розчину сполуки 45 (14,5мг, 0,0278ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,3мл) додають при  $0^\circ C$  транс-3-трифторметилцианаміолхлорид (4,76мкл, 0,0278ммоль) і піридин (2,25мкл, 0,0278ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $CH_2Cl_2$  (5мл), і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:етилацетат, 1:1), одержуючи при цьому сполуку 50 (18,7мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

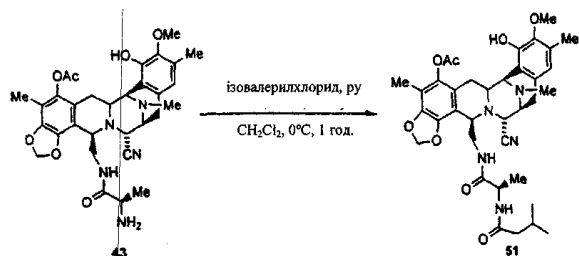
Rf: 0,64 (етилацетат: метанол, 5:1)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,74-7,55 (м, 4H), 7,23 (д,  $J=16,0$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,12 (д,  $J=16,0$ Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 4,39 (д,  $J=2,4$ Гц, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,46-3,51 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,09 (шир.д,  $J=12,0$ Гц, 1H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,74 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,84-1,75 (м, 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168,7, 165,3, 146,5, 144,7, 142,6, 140,6, 138,0, 135,9, 131,0, 130,9, 129,1, 128,6, 125,8, 125,7, 124,5, 124,4, 122,7, 121,2, 117,8, 116,5, 113,0, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 56,5, 56,4, 55,6, 55,3, 41,8, 40,3, 26,6, 25,1, 20,3, 15,4, 9,3.

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{38}H_{37}F_3N_4O_7$ : 718,72. Знайдено  $(M+H)^+$ : 719,3

Приклад 45



Дорозчину сполуки 43 (33мг, 0,0557ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,4мл) додають при  $0^\circ C$  ізовалерилхлорид (6,79мкл, 0,0557ммоль) і піридин (4,5мкл, 0,0557ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють

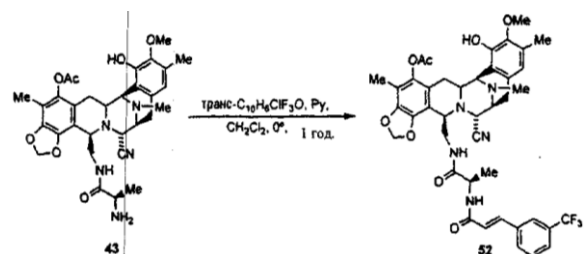
$CH_2Cl_2$  (5мл) і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:етилацетат, 1:2), одержуючи при цьому сполуку 51 (34мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,09 (гексан:етилацетат, 1:2)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,46 (с, 1H), 6,10 (шир.с, 1H), 5,99 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=0,9$ Гц, 1H), 5,30 (т,  $J=6,0$ Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 3H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (шир.с, 1H), 3,33-3,36 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,0$ Гц,  $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 3H), 0,87 (д,  $J=6,6$ Гц, 6H), 0,76 (д,  $J=6,0$ Гц, 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{36}H_{45}N_5O_8$ : 675,77. Знайдено  $(M+H)^+$ : 676,3

Приклад 46



До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,4мл) додають при  $0^\circ C$  транс-3-трифторметилцианаміолхлорид (9,52мкл, 0,0557ммоль) і піридин (4,5мкл, 0,0557ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $CH_2Cl_2$  (5мл), і промивають 0,1N розчином HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , гексан:етилацетат, 1:1), одержуючи при цьому сполуку 52 (40мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

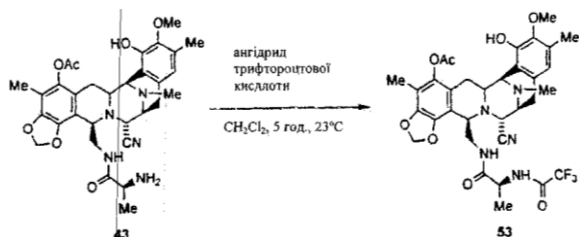
Rf: 0,21 (гексан:етилацетат, 1:2)

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,74-7,47 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,40 (д,  $J=15,6$ Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,47 (т,  $J=6$ Гц, 1H), 4,12-4,09 (м, 3H), 3,93 (шир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,38 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H), 3,29 (д,  $J=12,0$ Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,79-2,78 (м, 1H), 2,65 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,84-1,80 (м, 1H), 0,85-0,84 (м, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  171,9, 168,8, 164,4, 146,9, 144,6, 143,0, 140,5, 140,5, 139,3, 135,7, 131,1, 131,0, 129,4, 129,1, 126,0, 124,1, 124,0, 122,4, 121,1, 120,7, 120,6, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,6, 60,6, 59,3, 57,1, 56,3, 55,9, 55,2, 49,0, 41,7, 49,9, 26,5, 25,1, 20,2, 18,4, 15,7, 9,3.

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $C_{41}H_{42}F_3N_5O_8$ : 789,8. Знайдено  $(M+H)^+$ : 790,3

## Приклад 47



До розчину сполуки 43 (10мг, 0,0169ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  ангідрид трифтороцтової кислоти (2,38мкл, 0,0169ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і виділяють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 3:2), одержуючи при цьому сполуку 53 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

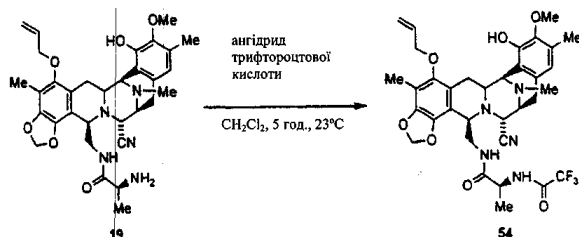
Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,45 (с, 1H), 6,00 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 5,90 (д,  $J=1,2$ Гц, 1H), 5,07 (шир.с, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 4,12 (д,  $J=2,1$ Гц, 1H), 4,08 (д,  $J=1,8$ Гц, 1H), 3,78-3,56 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,40 (д,  $J=8,1$ Гц, 1H), 3,25 (д,  $J=9,3$ Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J_1=8,4$ Гц,  $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,77 (дд,  $J_1=2,1$ Гц,  $J_2=15,9$ Гц, 1H), 2,68 (д,  $J=18,6$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,75 (дд,  $J=11,4$ Гц,  $J=15,9$ Гц, 1H), 0,69 (д,  $J=6,3$ Гц, 3H).

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

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

## Приклад 48



До розчину сполуки 19 (11мг, 0,0169ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  ангідрид трифтороцтової кислоти (2,38мкл, 0,0169ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, після чого розчин розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , гексан:етилацетат, 3:2), одержуючи при цьому сполуку 54 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

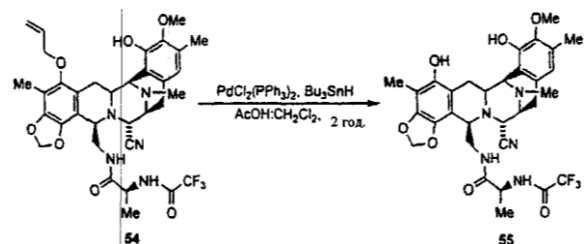
Rf: 0,6 (етилацетат: метанол, 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (д,  $J=6,3$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,04 (м, 1H), 5,95 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 5,34 (д,  $J=1,5$ Гц, 1H), 1,32 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 4,11 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,37 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (дд, 1H,  $J_1=8,1$ Гц,  $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,60 (д,  $J=18,3$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (дд,  $J_1=12$ Гц,  $J_2=16,2$ Гц, 1H), 0,82 (д,  $J=7,2$ Гц, 3H)

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

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 685,69. Знайдено  $(M+H)^+$ : 686,3

## Приклад 49



До розчину сполуки 54 (100мг, 0,145ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) додають при  $23^\circ\text{C}$  оцтову кислоту (40мл),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (8,4мг, 0,012ммоль) і  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (151мл, 0,56ммоль). Після перемішуванні при цій температурі протягом 2 годин реакційну суміш вміщують на колонку для флеш-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , градієнт від гексану до суміші гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи при цьому сполуку 55 (90мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

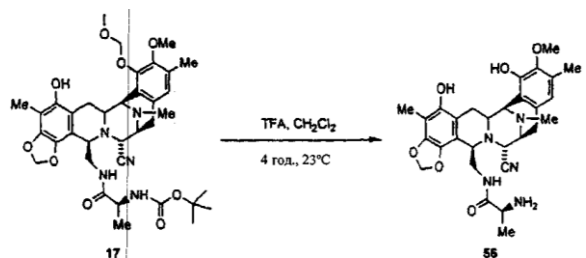
Rf: 0,6 (гексан:етилацетат, 1:2)

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

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

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

## Приклад 50



До розчину сполуки 17 (200мг, 0,288ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,44мл) додають трифтороцтову кислоту

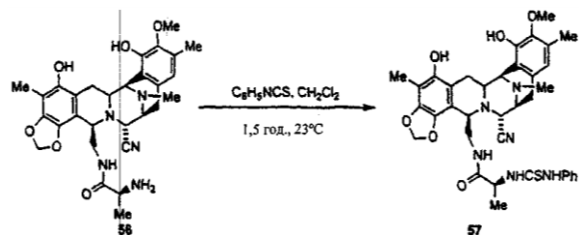
(888мкл, 11,53ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при 23°C. Реакцію гасять додаванням при 0°C насиченого водного розчину бікарбонату натрію (60мл) і екстрагують етилацетатом (2×70мл). Об'єднані органічні шари сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому сполуку 56 (147мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в подальших реакціях без додаткового очищення.

Rf: 0,19 (етилацетат:метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,48 (с, 1H), 5,88 (д, J=0,9Гц, 1H), 5,81 (д, J=0,9Гц, 1H), 4,35 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,15 (д, J=1,8Гц, 1H), 3,99-3,98 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,52-2,96 (м, 7H), 2,63 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,85 (дд, J<sub>1</sub>=11,7Гц, J<sub>2</sub>=15,6Гц, 1H), 0,91 (д, J=6,6Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 173,2, 149,1, 145,6, 144,9, 138,0, 132,2, 130,6, 121,4, 119,6, 117,4, 114,3, 109,2, 102,5, 82,3, 150,4, 58,4, 58,3, 57,8, 56,6, 50,1, 42,3, 41,6, 27,8, 26,2, 19,5, 15,5, 9,8.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 549,62. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 550,3  
Приклад 51



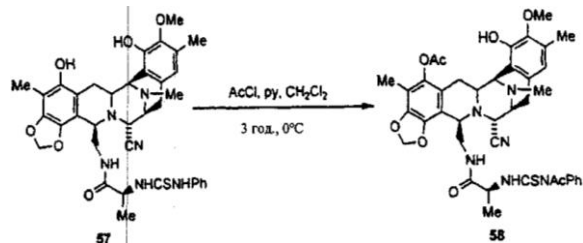
До розчину сполуки 56 (10мг, 0,018ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4мл) додають фенолізотіоціанат (13мкл, 0,109ммоль), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 1,5 годин. Суміш концентрують у вакуумі і отриманий залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, градієнт від гексану до суміші гексан:етилацетат, 1:1), одержуючи при цьому сполуку 57 (8мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 10:1)

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

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 178,5, 171,7, 147,2, 145,0, 144,3, 143,3, 137,10, 135,7, 130,6, 130,4, 129,6, 127,5, 124,3, 120,6, 117,7, 117,2, 115,3, 112,1, 108,3, 100,9, 60,9, 59,5, 56,7, 56,5, 56,2, 55,2, 54,1, 41,7, 41,1, 26,3, 25,4, 18,5, 15,8, 9,0.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 684,81. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 685,3  
Приклад 52



До розчину сполуки 57 (45мг, 0,065ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5мл) додають при 0°C ацетилхлорид (4,67мкл, 0,065ммоль) і піридин (5,3мкл, 0,065ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин, після чого розчин розбавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, відфільтровують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 40:60), одержуючи при цьому сполуку 58 (14мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини.

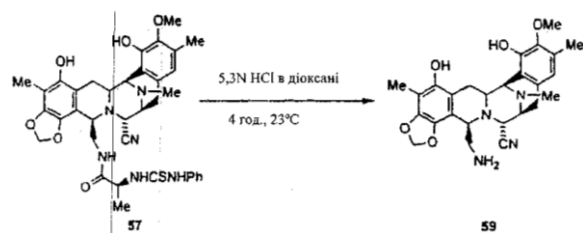
Rf: 0,34 (CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O, 7:15)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,90 (д, J=6,6Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,00 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,89 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,37 (т, J=4,8Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,23 (шир.с, 1H), 4,07 (шир.с, 2H), 2,85-3,75 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,85 (дд, J<sub>1</sub>=11,4Гц, J<sub>2</sub>=15,6Гц, 1H), 1,66 (с, 3H), 0,82 (д, J=6,0Гц, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 182,6, 174,3, 171,0, 146,6, 144,6, 142,7, 142,3, 140,7, 140,2, 131,3, 129,8, 129,3, 128,9, 128,8, 121,5, 120,4, 117,3, 116,6, 112,8, 112,0, 111,3, 101,5, 60,5, 59,0, 57,6, 56,2, 55,9, 55,3, 55,1, 41,6, 39,4, 27,8, 26,5, 24,8, 20,2, 17,1, 15,5, 9,3.

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислене для C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S: 768,88. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 769,2.

Приклад 53



До розчину сполуки 57 (130мг, 0,189ммоль) в діоксані додають суміш 5,3N HCl/діоксан (1,87мл) і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при 23°C. Потім до реакційної суміші додають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) і H<sub>2</sub>O (10мл) і декантують органічний шар. Водну фазу підлужують насиченим водним розчином бікарбонату натрію (60мл) (pH=8) при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфат натрію) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому сполуку 59 (63мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

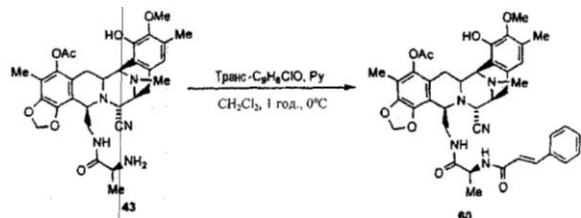
Rf: 0,15 (етилацетат:метанол, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,67 (с, 1H), 5,99 (д, J=0,9Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,10 (шир.с,

1H), 4,32 (д, J=7,2Гц, 1H), 4,25 (дд, J<sub>1</sub>=3,6Гц, J<sub>2</sub>=9,3Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,71-3,64 (м, 2H), 3,50 (дд, J<sub>1</sub>=2,4Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,16 (дд, J<sub>1</sub>=3,6Гц, J<sub>2</sub>=12,9Гц, 1H), 2,57 (дд, J<sub>1</sub>=9,3Гц, J<sub>2</sub>=12,9Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,91 (дд, J<sub>1</sub>=12,0Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H).

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 478,5. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 479,3

Приклад 54



До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3мл) додають при 0°C цинамоїлхлорид (5,63мг, 0,0338ммоль) і піридин (2,73мл, 0,0338ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 20:1), одержуючи при цьому сполуку 60 (22мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

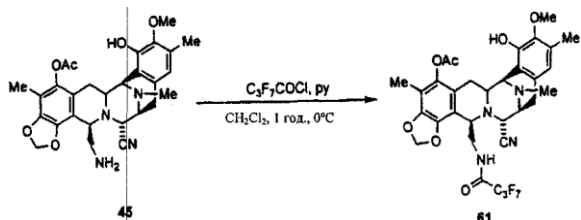
Rf: 0,56 (EtOAc: MeOH, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,36 (шир.д, J=15,9Гц, 2H), 6,01 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,90 (шир.д, J=1,5Гц, 2H), 5,42 (т, J=6,0Гц, 1H), 4,12-4,07 (м, 3H), 3,96-3,95 (м, 1H), 3,73 (шир.с, 3H), 3,58 (шир.с, 2H), 3,39 (д, J=8,7Гц, 1H), 3,25 (д, J=11,7Гц, 1H), 3,0 (дд, J<sub>1</sub>=7,5Гц, J<sub>2</sub>=17,7Гц, 1H), 2,78 (д, J=15,9Гц, 1H), 2,67 (д, J=16,5Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,82 (дд, J<sub>1</sub>=11,4Гц, J<sub>2</sub>=15,6Гц, 1H), 0,83 (д, J=6,0Гц, 3H).

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

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 721,8. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 722,3

Приклад 55



До розчину сполуки 45 (19мг, 0,0364ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3мл) додають при 0°C гептафторбутирилхлорид (5,44мкл, 0,0364ммоль) і піридин (2,95мкл, 0,0364ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин роз-

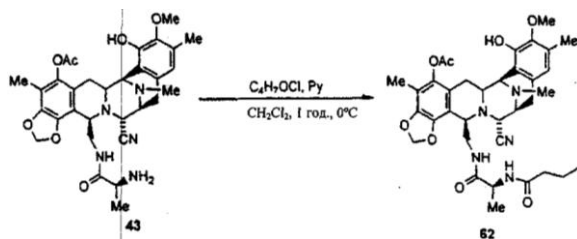
бавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 20:1), одержуючи при цьому сполуку 61 (11,7мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,76 (EtOAc:MeOH, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,46 (с, 1H), 6,12 (шир.с, 1H), 5,98 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,93 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,72 (шир.с, 1H), 4,13-4,11 (м, 2H), 4,0 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,98-3,96 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,39 (д, J=7,5Гц, 1H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,09 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=18,0Гц, 1H), 2,80 (д, J=16,2Гц, 1H), 2,46 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=12,0Гц, J<sub>2</sub>=16,2Гц, 1H).

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 716,6. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 717,2

Приклад 56



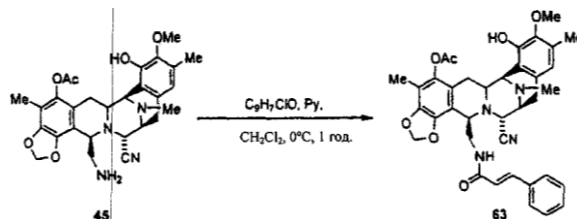
До розчину сполуки 43 (24мг, 0,04ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3мл) додають при 0°C бутирилхлорид (4,15мкл, 0,04ммоль) і піридин (3,28мкл, 0,04ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл), і промивають 0,1N розчином HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 20:1), одержуючи при цьому сполуку 62 (24мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,35 (EtOAc:MeOH, 5:1)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (с, 1H), 6,10 (д, J=6,5Гц, 1H), 6,0 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,86 (шир.с, 1H), 5,31 (д, J=6,9Гц, 1H), 4,11-4,06 (м, 3H), 3,35-3,81 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,38 (д, J=7,5Гц, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,0 (дд, J<sub>1</sub>=7,8Гц, J<sub>2</sub>=17,4Гц, 1H), 2,79 (д, J=15,3Гц, 1H), 2,63 (д, J=17,7Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,80 (дд, J<sub>1</sub>=12,0Гц, J<sub>2</sub>=15,9Гц, 1H), 1,58 (кв., J=7,2Гц, 2H), 0,89 (т, J=7,2Гц, 3H), 0,76 (д, J=6,6Гц, 3H).

ESI-мас-спектроскопія, m/z: обчислено для C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>: 661,64. Знайдено (M+H)<sup>+</sup>: 662,3

Приклад 57



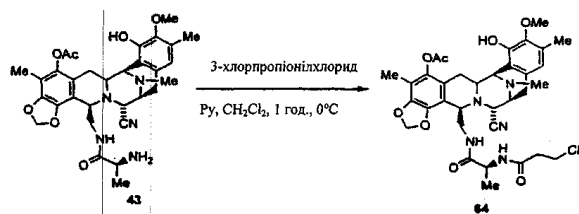
До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  цинамільхлорид (6,06мг, 0,0364ммоль) і піридин (2,95мкл, 0,0364ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1), одержуючи при цьому сполуку 63 (20,1мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

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

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

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

Приклад 58

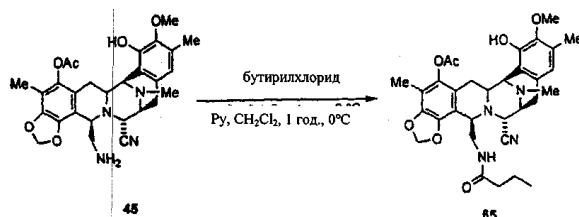


До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  3-хлорпропіонільхлорид (3,22мкл, 0,0338ммоль) і піридин (2,73мкл, 0,0338ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл), і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1), одержуючи при цьому сполуку 64 (20,5мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини.

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

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

Приклад 59



До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364ммоль) в

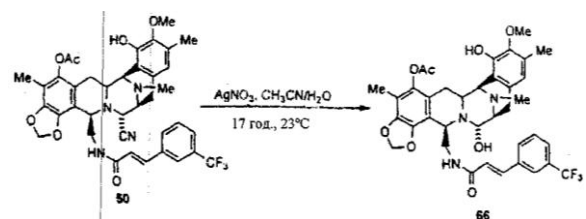
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3мл) додають при  $0^\circ\text{C}$  бутирилхлорид (3,78мкл, 0,0364ммоль) і піридин (2,95мкл, 0,0364ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, після чого розчин розбавляють, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл), і промивають 0,1N розчином  $\text{HCl}$  (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і видаляють розчинник при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 20:1), одержуючи при цьому сполуку 64 (19мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

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

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

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

Приклад 60



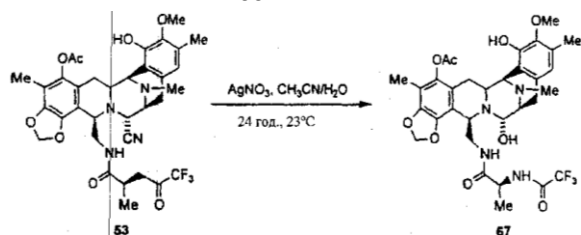
До розчину сполуки 50 (31,7мг, 0,044ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (225мг, 1,32ммоль), і реакційну суміш перемішують при  $23^\circ\text{C}$  протягом 17 годин. Потім при  $0^\circ\text{C}$  додають насичений розчин солі (10мл) і насичений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

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

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

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

Приклад 61



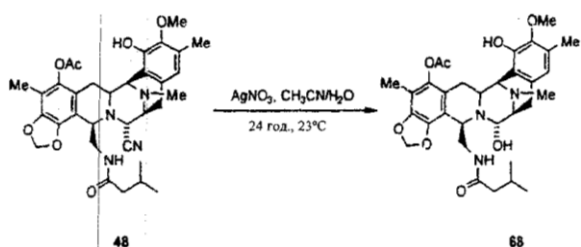
До розчину сполуки 53 (57мг, 0,0828ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл.) додають  $\text{AgNO}_3$  (650мг, 3,81ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 годин. Потім при 0°C додають насичений розчин солі (10мл) і насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) і отриману суміш перемішують протягом 15хв., фільтрують через шар целюти і промивають, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують, органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1), одержуючи при цьому сполуку 67 (28мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,28 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 10:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,47 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 4,51 (шир.с, 1H), 4,41 (шир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,00 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 3,77 (с, 3H), 3,64 (шир.с, 1H), 3,46 (д,  $J=3,3\text{Гц}$ , 1H), 3,34 (д,  $J=11,4\text{Гц}$ , 1H), 3,18 (д,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 2,95 (дд,  $J_1=8,4\text{Гц}$ ,  $J_2=18,3\text{Гц}$ , 1H), 2,70 (д,  $J=15,6\text{Гц}$ , 1H), 2,48 (д,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,68 (дд,  $J_1=12\text{Гц}$ ,  $J_2=15,6\text{Гц}$ , 1H), 0,86 (д,  $J=6,3\text{Гц}$ , 3H).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9$ : 678,66. Знайдено ( $\text{M}^+-17$ ): 661,2

Приклад 62



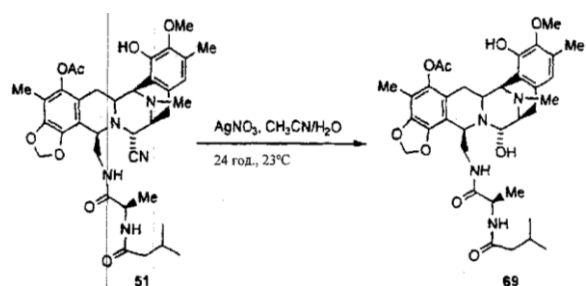
До розчину сполуки 48 (32мг, 0,0529ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (270мг, 1,58ммоль), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 годин. Потім при 0°C додають насичений розчин солі (10мл) і насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10мл), і отриману суміш перемішують протягом 15хв., фільтрують через шар целюти і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують, органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1), одержуючи при цьому сполуку 68 (18мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,40 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,50 (с, 1H), 5,95 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1H), 5,88 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1H), 5,23 (д,  $J=6,9\text{Гц}$ , 1H), 4,45 (д,  $J=3,3\text{Гц}$ , 1H), 4,38 (с, 1H), 4,01 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 3,78 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,96 (дд,  $J_1=7,8\text{Гц}$ ,  $J_2=18,0\text{Гц}$ , 1H), 2,70 (д,  $J=15,3\text{Гц}$ , 1H),

2,40 (д,  $J=13,0\text{Гц}$ , 1H), 2,30 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 1H), 0,69 (д,  $J=6,6\text{Гц}$ , 3H), 0,58 (д,  $J=6,6\text{Гц}$ , 3H).

Приклад 63

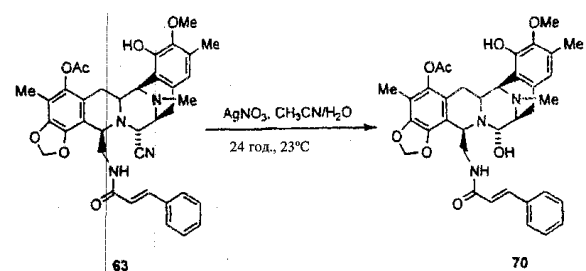


До розчину сполуки 51 (27мг, 0,04ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (204мг, 1,19ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 годин. Потім при 0°C додають насичений розчин солі (10мл) і насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) і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

Rf: 0,331 ( $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1)

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

Приклад 64



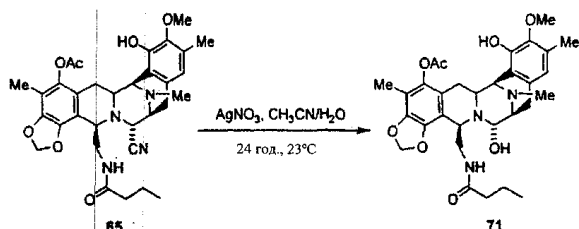
До розчину сполуки 63 (15мг, 0,023ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1,5мл/0,5мл) додають  $\text{AgNO}_3$  (118мг, 0,691ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 годин. Потім при 0°C додають насичений розчин солі (10мл) і насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10мл), втриману суміш перемішують протягом 15хв., фільтрують через шар целюти і промивають, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин декантують, органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ , 5:1), одержуючи при цьому сполуку 70 (20,1мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33-7,29 (м, 5H),

6,43 (с, 1H), 5,98 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,38 (шир.д, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02 (д, J=2,7Гц, 1H), 3,78-3,65 (м, 5H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,17 (д, J=7,8Гц, 1H), 2,94 (дд, J<sub>1</sub>=7,8Гц, J<sub>2</sub>=17,7Гц, 1H), 2,73 (д, J=16,8Гц, 1H), 2,45 (д, J=18,0Гц, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,77 (дд, J<sub>1</sub>=12,0Гц, J<sub>2</sub>=15,3Гц, 1H).

Приклад 65



До розчину сфолуки 65 (2,5мг, 0,042ммоль) в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1,5мл/0,5мл) додають AgNO<sub>3</sub> (215,56мг, 1,269ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 години. Потім при 0°C додають насичений розчин солі (10мл) і насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (10мл), втримавши суміш перемішують протягом 15хв., фільтрують через шар целюліти і промивають, використовуючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл). Розчин декантують, органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH, 5:2), одержуючи при цьому сполуку 71 (16мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,5 (JEtQAc:MeOH, 5:2)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,50 (с, 1H), 5,95 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,45 (д, J=3,3Гц, 1H), 4,37 (шир.с, 1H), 4,11 (шир.д, J=4,8Гц, 1H), 4,01 (д, J=2,1Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,71-3,69 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 1H), 3,24 (д, J=13,5Гц, 1H), 3,15 (д, J=9,3Гц, 1H), 2,95 (дд, J<sub>1</sub>=8,1Гц, J<sub>2</sub>=17,7Гц, 1H), 2,70 (д, J=15,6Гц, 1H), 2,40 (д, J=18,0Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,52-1,17 (м, 2H), 0,66 (т, J=7,2Гц, 3H).

Способи ферментації

Приклад А

Середовище для посіву YMP3, що містить 1% глюкози; 0,25% м'ясного екстракту; 0,5% бактеріопептону; 0,25% NaCl; 0,8% CaCO<sub>3</sub>, інокують 0,1% маточного замороженого вегетативного мікроорганізму, штам A2-2 *Pseudomonas fluorescens*, і інкубують на роторному змішувачі (250об./хв.) при 27°C. Через 30 годин інкубування засівну культуру додають в ту, що перемішується судину-ферментер, яка містить середовище для вирощування, що складається з 2% декстрози, 4% маніту, 2% сухих пивних дріжджів (Vitalvor® Biolux, Belgium); 1% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,04% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; 0,8% KCl; 0,001% FeCl<sub>3</sub>; 0,1% L-Tyr; 0,8% CaCO<sub>3</sub>; 0,05% PPG-2000; 0,2% антипіняного силікону (ASSAF-1000, RHODIA UK). Стерилізацію проводять при 122°C протягом 30 хвилин. Об'єм, використаний для інокуляції, становить 2% (об./об.). Температура становить 27°C (від 0 до 16 годин) і 24°C - від 16 годин до закінчення процесу (41 година). Тиск розчиненого кисню досягає до 25%. Значення pH підтримують рівним 6,0 з допомогою розбавленої

сірчаної кислоти, після 28 годин з початку процесу і до його закінчення. Надмірний тиск становить 0,5бар. Після 16 годин з початку процесу і до його закінчення додають 1% маніт або сорбіт (протягом двох днів) і 2% - для триденного процесу ферментації.

Після закінчення 41 або 64 годин піддане ферментації поживне середовище необхідно піддати екстракції для виділення сафракцину В або необхідно обробити освітлене поживне середовище доданням KCN для виділення ціаносафракцину В.

Приклад В

Одержання ціаносафракцину В з неочищеного екстракту

Шляхом освітлення або фільтрації підданого ферментації поживної середовища при pH 6 видаляють тверді складові. Значення pH освітленого поживного середовища доводять до pH 9,5 доданням розбавленого розчину гідроксиду натрію і двічі екстрагують етилацетатом, метилацетатом або бутилацетатом, 2:1 (об./об.). Екстракцію проводять при перемішуванні в судині протягом 20 хвилин, температура суміші підтримується при 8-10°C. Дві фази ррзділяють з допомогою центрифуги, що забезпечує розділення рідких фаз. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію або заморожують і потім відфільтровують для видалення льоду. Органічну фазу (етилацетатний шар) упарюють до одержання неочищеного маслянистого екстракту.

Приклад С

Одержання ціаносафракцину В з освітленого поживного середовища

Шляхом освітлення або фільтрації підданого ферментації поживного середовища при pH 6 видаляють тверді складові. Значення pH освітленого поживного середовища доводять до pH 3,9 доданням концентрованої оцтової кислоти. До освітленого поживного середовища додають KCN в кількості 0,5 грамів на літр і інкубують при 20°C протягом 1 години при перемішуванні. Потім температуру знижують до 15°C, доводять pH до 9,5 доданням розбавленого розчину гідроксиду натрію і екстрагують етилацетатом, 2:1,5 (об./об.). Екстракцію проводять при струшуванні в судині протягом 20 хвилин, температура суміші підтримується при 8-10°C. Дві фази розділяють за допомогою центрифуги, що забезпечує розділення рідких фаз. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію. Органічну фазу (етилацетатний шар) упарюють до одержання неочищеного мафяного екстракту. Цей екстракт очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO<sub>2</sub>, етилацетат:метанол, градієнт від 20:1 до 10: до 5:1), одержуючи при цьому з кількісним виходом сполуку 2 у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Rf: 0,55 (етилацетат: метанол, 5:1); t<sub>R</sub>=19,9хв. [BEPX, Delta Pack C4, 5мкм, 300Å, 150×3мм, λ=215нм, швидкість потоку = 0,7мл/хв., температура = 50°C, градієнт: CH<sub>3</sub>CN -водн. NaOAc (10мМ) 85%-70% (20хв.)];

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,54 (дд, J<sub>1</sub>=4,4Гц, J<sub>2</sub>=8,4Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,12 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (шир.с, 1H), 3,65 (ддд, J<sub>1</sub>=1,5Гц, J<sub>2</sub>=8,7Гц, J<sub>3</sub>=9,9Гц, 1H), 3,35 (шир.д, J=8,4Гц, 1H), 3,15-2,96 (м, 4H), 2,92 (кв.,

$J=7,2\text{Гц}$ , 1H), 2,47 (д,  $J=18,3\text{Гц}$ , 1H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (с, 3H) 1,83 (с, 3H), 1,64 (ддд,  $J_1=2,7\text{Гц}$ ,  $J_2=11,1\text{Гц}$ ,  $J_3=14,1\text{Гц}$ , 1H), 0,79 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186,0 (кв.), 175,9 (кв.), 156,2 (кв.), 146,8 (кв.), 142,8 (кв.), 140,7 (кв.), 136,6 (кв.), 130,5 (кв.), 128,8 (кв.), 127,0 (кв.), 120,5 (с), 117,4 (кв.), 116,5 (кв.), 60,8 (т), 60,4 (с), 58,7 (т), 56,2 (с), 55,7 (с), 54,8 (с), 54,8 (с), 54,4 (с), 50,0 (с), 41,6 (т), 39,8 (д), 25,2 (д), 24,4 (д), 21,2 (т), 15,5 (т), 8,4 (т).

ESI-мас-спектроскопія,  $m/z$ : обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ : 549,6. Знайдено  $(M+H)^+$ : 572,3

#### Приклад D

Середовище (50л), що містить декстрозу (2%), маніт (4%), сухі пивні дріжджі (2%), сульфат амонію (1%), вторинний (кислий) фосфат кальцію (0,04%), хлорид калію (0,8%), 6-гідрат хлориду заліза (III) (0,001%), L-тирозин (0,1%), карбонат кальцію (0,8%), поліпропіленгліколь 2000 (0,05%) і антипіняний засіб ASSAF 1000 (0,2%), виливають в судину-ферментер загальною місткістю 75л і, після стерилізації, інокують засівною культурою (2%) - [штамом A2-2 (FERM BP-14) і здійснюють культивування з аерацією при струшуванні при температурі від 27 до 24°C протягом 64 годин (аерація з швидкістю 75л на хв. і перемішування, від 350 до 500об./хв.). Значення рН контролюють шляхом автоматичної подачі розбавленого розчину сірчаної кислоти, починаючи з 27 години з початку процесу і до його закінчення. Починаючи з 16 години з початку процесу і до його закінчення додають 2% розчин маніту. Значення рН отриманого таким чином культурального середовища (об'єм 45л), після видалення клітин центрифугуванням, рН доводять до 9,5 доданням розбавленого розчину гідроксиду натрію, двічі екстрагуючи з використанням 25л етилацетату. Суміш перемішують у судині, що струшується протягом 20 хвилин при 8°C. Дві фази розділяють за допомогою центрифуги, що забезпечує розділення рідких фаз. Органічну фазу заморожують при -20°C і відфільтровують для видалення льоду, після чого упарюють до одержання 40г темного неочищеного масляного екстракту. Після введення ціанід-групи і очищення одержують при цьому 3,0 грами ціаносафрацину В.

#### Приклад E

Середовище (50л), що містить декстрозу (2%), маніт (4%), сухі пивні дріжджі (2%), сульфат амонію (1%), вторинний (кислий) фосфат кальцію (0,02%), хлорид калію (0,2%), 6-гідрат хлориду заліза (III) (0,001%), L-тирозин (0,1%), карбонат кальцію (0,8%), поліпропіленгліколь 2000 (0,05%) і антипіняний засіб ASSAF 1000 (0,2%), виливають в судину-ферментер загальною місткістю 75л і, після стерилізації, інокують засівною культурою (2%) - [штамом A2-2 (FERM BP-14) і здійснюють культивування з аерацією при струшуванні при температурі від 27 до 24°C протягом 41 години (аерація з швидкістю 75л на хв. і перемішування, від 350 до 500об./хв.). Значення рН контролюють шляхом автоматичної подачі розбавленого розчину сірчаної кислоти, починаючи з 28 години з початку процесу і до його закінчення. Починаючи з 16 години від початку процесу і до його закінчення додають 1% маніт. Значення рН отриманого таким

чином культурального середовища (об'єм 45л), після видалення клітин центрифугуванням, доводять до 3,9 доданням 200мл концентрованої оцтової кислоти. Додають 25 грамів 97% ціаніду калію і через 1 годину струшування при 20°C значення рН доводять до 9,5 доданням 1500мл 10%-ного розчину гідроксиду натрію. Після цього екстрагують, використовуючи 35л етилацетату. Суміш перемішують у судині, що струшується протягом 20 хвилин при 8°C. Дві фази розділяють з допомогою центрифуги, що забезпечує розділення рідких фаз. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію, після чого упарюють до одержання 60г темного неочищеного масляного екстракту.

Після хроматографування отримують 4,9 грами ціаносафрацину В.

#### Посилання

1. Європейський патент 309477.
2. Патент США 5721362.
3. Sakai, R., Jares-Erijnan, E. A., Manzanares, I., Elipse, M.V.S., and Rinehart, K.L. J. Am. Chem. Soc. (1996) 118.902 7-9023.
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. Arai, 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. Gulavila N. K.; Scheuer, Desilva, E. D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive 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, C.; 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, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. Antimicrob. Agent Chemother. 1985, 25, 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-Kicnast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Hofle, G. Liebigs Ann. Chem. 1988, 475-481.
22. Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yanimoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. J. Antibiot. 1983, 36, 1279-1283.

**101**

22. Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1982, 35, 1708-1710.  
23. Lown, J.W.; Hanstock, C. C; Joshua, A.V.; Arai, T; Takahashi, K. J. Amibiot. 1983, 36, 1184-1194.  
24. Munakata et al. United States Patent 4,400, 752,1984.  
25. Y. Ikeda et al. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVI, №10, 1284,1983.

**75333****102**

26. R. Cooper, S. Unger. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVHI, №1, 1985.  
27. Corey et al. United plates Patent 5,721,362, 1998.  
28. 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.