



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128864** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**C07D 313/00****C07D 407/12** (2006.01)**C07D 407/14** (2006.01)**A61K 31/497** (2006.01)**A61K 31/4427** (2006.01)**A61K 31/365** (2006.01)**A61P 35/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

125

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: a 2020 07150	(72) Винахідник(и): Кіні Грег Ф. (US), Ванг Джон (US), Герард Бодуін (US), Араї Кензо (JP), Ліу Ксіанг (US), Женг Гуо Жу (US), Кіра Казунобу (JP), Маркауфель Ліса А. (US), Невалайнен Марта (US), Хао Мін-Хонг (US), О'Ші Морган Велзел (US), Тівітмахаісун Парчарі (US), Праджапаті Судіп (US), Люо Тупінг (US), Герхарт Ніколас С. (US), Лове Джейсон Т. (US), Котаке Йошіхіко (JP), Нагао Сатосі (JP), Канада Сонобе Регіна Мікі (JP), Міяно Масаюкі (JP), Мураї Норіо (JP), Кук Ендрю (US), Еллері Шелбі (US), Ендо Атсусі (US), Паласіно Джеймс (US), Рейнолдс Домінік (US)
(22) Дата подання заявки: 08.04.2019	(73) Володілець (володільці): ЕЙСЕЙ РЕНДД МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД., 6-10 Koisikawa, 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 14.11.2024	(74) Представник: Бондаренко Ольга Миколаївна, реєстр. №308
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/655,021, 62/679,653, 62/814,838, 62/814,843	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/175594 A1, 19.11.2015 WO 2017/087667 A1, 26.05.2017 WO 2014/275010 A1, 18.09.2014 WO 2013/148324 A1, 03.10.2013 EP 2168961 A1, 31.03.2010 EP 1508570 A1, 23.02.2005 EP 1712642 A1, 18.10.2006 WO 2007/110704 A2, 04.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.04.2018, 01.06.2018, 06.03.2019, 06.03.2019	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2021, Бюл.№ 10	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 13.11.2024, Бюл.№ 46	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/026313, 08.04.2019	

(54) СПОЛУКА ПЛАДІЄНОЛІДУ ТА СПОСІБ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57)** Реферат:**UA 128864 C2**

Винахід стосується сполуки пладієнолід, фармацевтичної композиції, яка містить таку сполуку, та застосування у способі терапевтичного лікування раку.

Певні сполуки пладієнолідів та способи їх застосування

Дана заявка заявляє переваги пріоритету на основі попередньої заявки на патент США № 62/655021, поданої 9 квітня 2018 року; попередньої заявки на патент США № 62/679653, поданої 1 червня 2018 року; попередньої заявки на патент США № 62/814838, поданої 6 березня 2019 року; та попередньої заявки на патент США № 62/814843, поданої 6 березня 2019 року, усі з яких включені в даний документ за допомогою посилання.

У даному документі розкриті нові органічні сполуки та фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки. Дані сполуки є застосовними в лікуванні раку, зокрема видів раку, за яких, як відомо, застосовними є засоби, що здійснюють цілеспрямований вплив на сплайсому та мутації в ній. Такі сполуки також є застосовними в лікуванні раку в разі введення в комбінації зі щонайменше одним додатковим засобом терапії.

В еукаріотичних організмах свіжосинтезовані матричні РНК зазвичай мають декілька інтронів, які вирізаються з одержанням зрілої mRNA. Сплайсосома являє собою комплекс із сукупності субодиниць, який виконує це завдання. Сплайсосома складається з п'яти малих ядерних РНК (snRNA; U1-6) у комбінації з рядом білків.

Мутації в субодиниці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1) сплайсосоми трапляються за цілої низки видів раку та слугують мішенню для протиракових засобів. Сполуки, виділені з бактерій *Streptomyces platensis* (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Screening. The Journal of Antibiotics. 2004, Vol. 57, No.3.), які одержали назву "пладієноліди" та були виявлені під час скринінгу інгібіторів промотора фактора росту ендотелію судин (VEGF), інгібують експресію репортерного гена, що контролюється промотором VEGF людини, при цьому таке інгібування, як відомо, являє собою застосовний механізм дії для протиракових засобів.

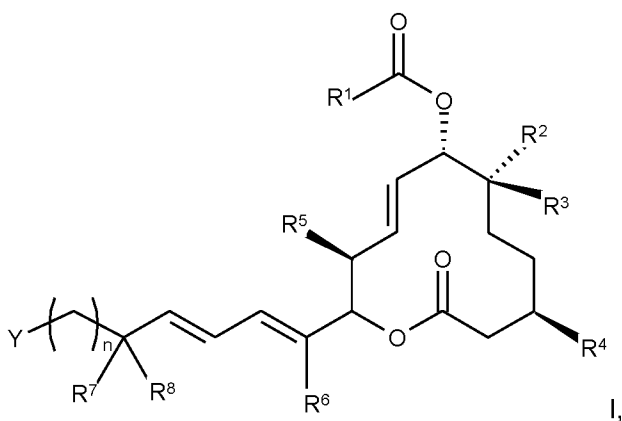
Дані сполуки також інгібують проліферацію клітин гліоми U251 людини *in vitro*. Найбільш ефективна з даних сполук, пладієнолід В, інгібуює експресію гена, зумовлену промотором VEGF, за IC₅₀, що становить 1,8 нМ, та інгібуює проліферацію клітин гліоми за IC₅₀, що становить 3,5 нМ. Структура пладієнолідів В є відомою (Sakai, Takashi; Sameshima, Tomohiro; Matsufuji, Motoko; Kawamura, Naoto; Dobashi, Kazuyuki; Mizui, Yoshiharu. Pladienolides, New Substances from Culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. II. Physico-chemical Properties and Structure Elucidation. The Journal of Antibiotics. Vol. 57, No.3. (2004)), та відомо, що пладієнолід В здійснює цілеспрямований вплив на сплайсому SF3b шляхом інгібування сплайсингу та зміни патерну експресії генів (Kotake et al., "Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide", Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575).

Відомі деякі аналоги пладієнолідів В: WO 2002/060890; WO 2004/011459; WO 2004/011661; WO 2004/050890; WO 2005/052152; WO 2006/009276; WO 2008/126918 та WO 2015/175594. Наприклад, сполука пладієнолідів, (8E,12E,14E)-7-((4-циклогептилпіперазин-1-іл)карбоніл)окси-3,6,16,21-тетрагідрокси-6,10,12,16,20-пентаметил-18,19-епокситрикоза-8,12,14-триєн-11-олід, також відома як E7107, являє собою напівсинтетичну похідну природного продукту, пладієнолідів D, і були опубліковані результати фази I її дослідження. Як інший приклад піридинова сполука пладієнолідів, (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-((R,2E,4E)-6-(піридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (що також називається "(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-((2E,4E,6R)-6-(піридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат"), також відома як H3B-8800, одержала статус орфанного препарату для лікування певних видів гемобластозу.

Однак необхідні додаткові засоби, застосовні в лікуванні раку, зокрема видів раку, за яких, як відомо, є застосовними засоби, які здійснюють цілеспрямований вплив на сплайсому та мутації в ній.

На сьогодні було доведено, що блокування імунних контрольних точок (ICB) являє собою зміну парадигми за лікування декількох різних типів раку. Однак не всі пацієнти демонструють стійкі/тривалі відповіді на ICB. Див., наприклад, Zappasodi, R. et al. Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. Cancer Cell 33, 581-598, doi:10.1016/j.ccell.2018.03.005 (2018); та Wolchok, J. D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 377, 1345-1356, doi:10.1056/NEJMoa1709684 (2017). Отже, також існує потреба в розробці додаткових терапевтичних засобів для введення їх у комбінації з ICB або будь-яким іншим засобом терапії для посилення та/або збільшення до максимуму відповіді пацієнта.

У даному документі розкриті сполуки формули I:

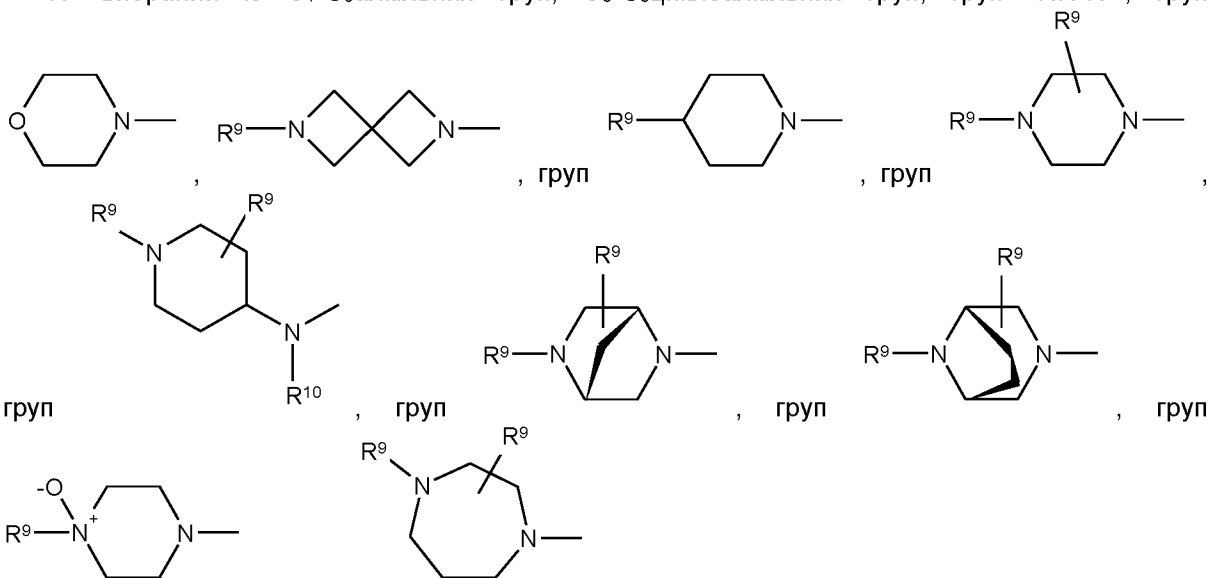


та їхні фармацевтично прийнятні солі,

де:

5. n вибраний із 0, 1, 2 та 3:

R¹ вибраний із C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₈циклоалкільних груп, груп -NR⁹R¹⁰, груп



та груп

10 R⁹ вибраний із водню, груп -NR¹¹R¹², C₁-C₆алкільних груп, груп -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, C₃-C₈циклоалкільних груп та C₃-C₈гетероциклільних груп, де C₃-C₈циклоалкільні групи та C₃-C₈гетероциклільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C₁-C₆алкільних груп, груп -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, гідрокси, груп, що являють собою атом галогену, та C₁-C₆алкоксигруп;

15 R¹⁰ вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп;

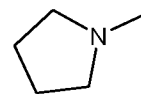
один із або R^2 , або R^3 вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп, а інший вибраний із водню, груп $-OR^{10}$, груп $-OC(O)R^{10}$, груп $-OC(O)R^1$ та C_1 - C_6 алкільних груп;

R^4 являє собою водень або гідрокси;

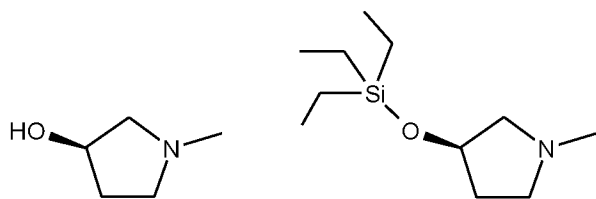
кожний із R^5 та R^6 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;

20 кожний із R₇ та R₈ незалежно вибраний із водню, гідрокси, C₁-C₆алкоксигруп та C₁-C₆алкільних груп; та

У вибраний із фенілу, тіофенілу, триазолілу, піридинілу, піримідинілу, піридазинілу та піразинілу, де Y може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групою, незалежно вибраною з гідроксилу, оксогруп, C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₅циклоалкільних груп, гідрокси-C₁-C₆алкільних

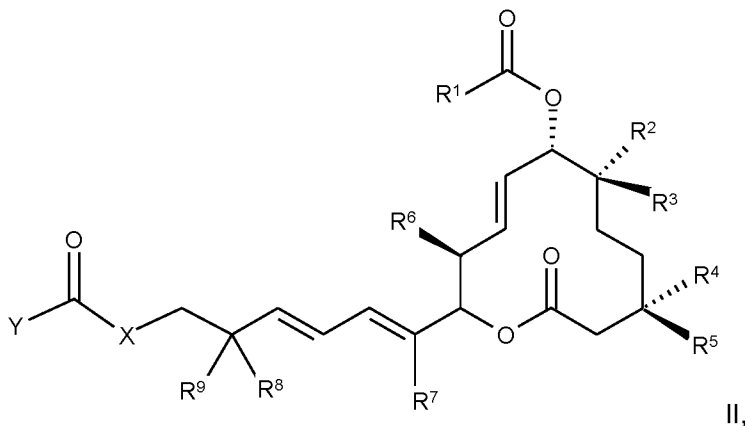


25 груп, С₁-С₆алкоксигруп, метокси-С₁-С₆алкільних груп, груп -NR¹¹R¹²,



та , де кожний з R^{11} та R^{12} незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп.

Також у даному документі розкриті сполуки формули II:



5

та їхні фармацевтично прийнятні солі,

де:

X вибраний із O, груп NR' та CH_2 , де R' вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп;



10

R^1 вибраний із метилу, груп $NR^{11}R^{12}$, груп

та груп

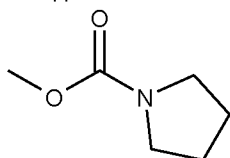
R^{10} вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп та гало- C_1 - C_6 алкільних груп, де C_3 - C_8 циклоалкільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільних груп, гідроксигруп, груп, що являють собою атом галогену, та C_1 - C_6 алкоксигруп;

15

кожний із R^{11} та R^{12} незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;

один із або R^2 , або R^3 являє собою водень або C_1 - C_6 алкільні групи, а інший вибраний із водню, гідрокси- та C_1 - C_6 алкільних груп;

один із або R^4 , або R^5 являє собою водень, а інший вибраний із водню, гідрокси та



20

кожний із R^6 та R^7 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;

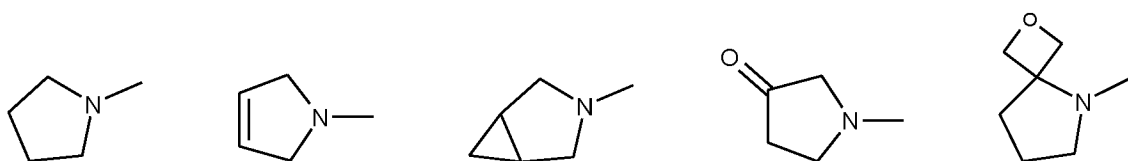
кожний із R^8 та R^9 незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп; або R^8 та R^9 , узяті разом, утворюють циклопропільне кільце; і

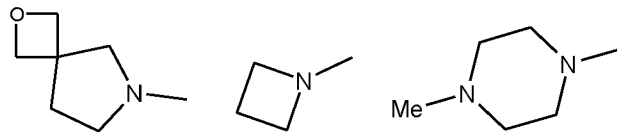
Y вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп, метоксигруп та

груп $-NR^{13}R^{14}$, де кожний із R^{13} та R^{14} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп та

25

метокси- C_1 - C_6 алкільних груп; або R^{13} та R^{14} можуть бути взяті разом з N з утворенням групи, вибраної з

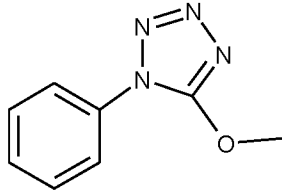




, морфоліну, піперидину, тіазолідину, індолу,

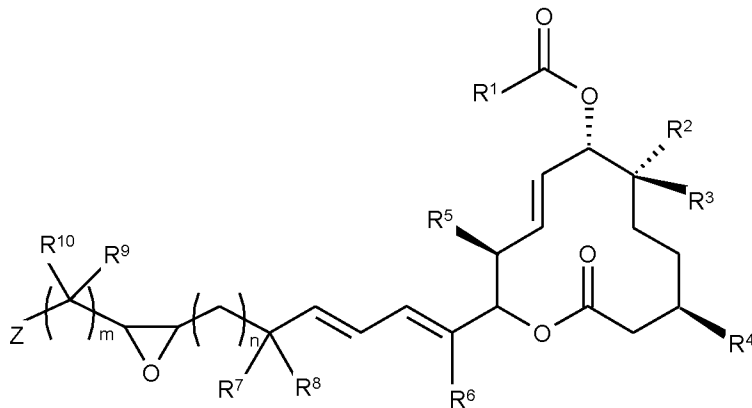
індоліну й ізоіндолінового кільця;

де Y може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C₁-C₆алкільних груп, гідрокси, гідрокси-C₁-C₆алкільних груп, метокси, метокси-C₁-C₆алкільних груп, галогену, галоген-C₁-C₆алкільних груп, -C(O)NH₂, -NHCOO-C₁-C₆алкільних груп, -COOH,



та груп -NR¹⁵R¹⁶, де кожний із R¹⁵ та R¹⁶ незалежно вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп.

Також у даному документі розкриті сполуки формули III:



III,

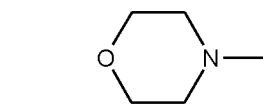
та їхні фармацевтично прийнятні солі,

де:

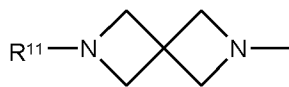
n вибраний із 0, 1, 2 та 3;

m вибраний із 1, 2 та 3;

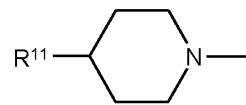
R¹ вибраний із C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₈циклоалкільних груп, груп -NR¹¹R¹²,



груп

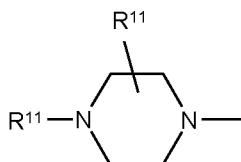


груп

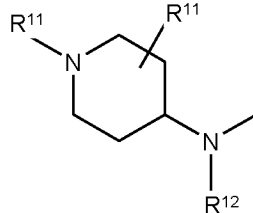


груп

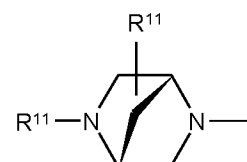
груп



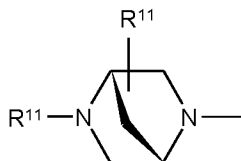
груп



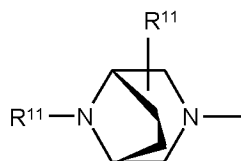
груп



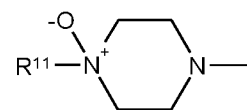
груп



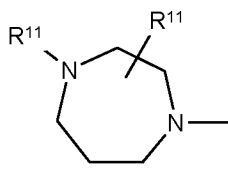
груп



груп



та груп



R^{11} вибраний із водню, груп $-NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп, груп $-(C_1$ - C_6 алкіл)- CO_2H , груп $-(C_1$ - C_6 алкіл)- CO_2R^{12} , груп $-(C_1$ - C_6 алкіл)- $NR^{16}R^{17}$ та C_3 - C_8 гетероциклільних груп, де групи $-NR^{11}R^{12}$, C_1 - C_6 алкільні групи, C_3 - C_8 циклоалкільні групи та C_3 - C_8 гетероциклільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною із C_1 - C_6 алкільних груп, груп $-(C_1$ - C_6 алкіл)- CO_2H , гідрокси, груп, що являють собою атом галогену, та C_1 - C_6 алкоксигруп;

R^{12} вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп;

один із або R^2 , або R^3 вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп, а інший вибраний із водню, груп $-OR^{10}$, груп $-OC(O)R^{10}$, груп $-OC(O)R^1$ та C_1 - C_6 алкільних груп;

R^4 вибраний із водню та гідрокси;

кожний із R^5 та R^6 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;

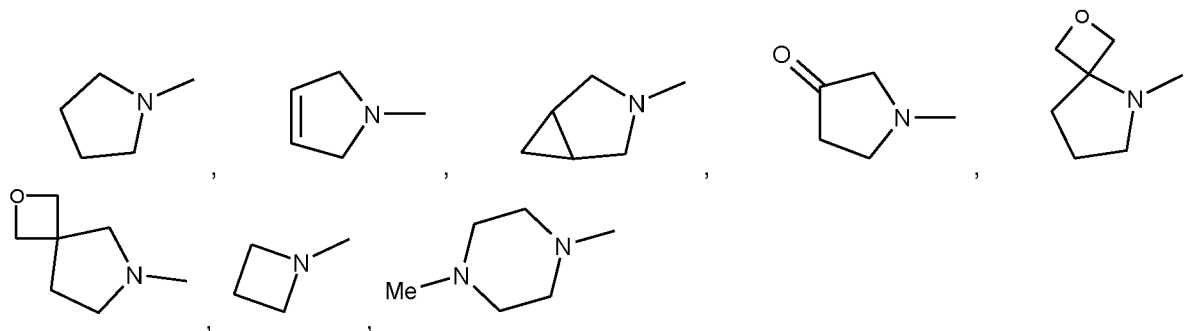
кожний із R_7 та R_8 незалежно вибраний із водню, гідрокси, C_1 - C_6 алкоксигруп та C_1 - C_6 алкільних груп; і

кожний із R^9 та R^{10} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп, гідрокси та C_1 - C_6 алкоксигруп; або один із R^9 або R^{10} являє собою оксо-, а інший відсутній;

Z вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, $-C(O)$ - C_1 - C_6 алкільних груп, $-OR^{13}$ та груп $-NR^{14}R^{15}$,

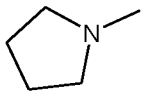
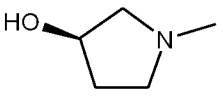
де R^{13} вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп та $-C(O)$ - C_1 - C_6 алкільних груп,

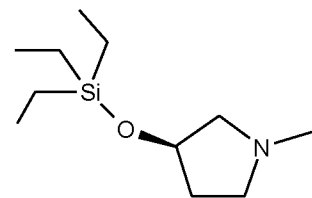
де кожний із R^{14} та R^{15} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп та метокси- C_1 - C_6 алкільних груп; або R^{14} та R^{15} можуть бути взяті разом з N з утворенням групи, вибраної з



морфоліну, піперидину, тiazолідину, індолу, індоліну й ізоіндолінового кільця;

де Z може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_5 циклоалкільних груп, гідрокси- C_1 - C_6 алкільних груп, C_1 - C_6 алкоксигруп,

метокси- C_1 - C_6 алкільних груп, груп $-NR^{16}R^{17}$, ,  та



, де кожний із R^{16} та R^{17} незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп.

Також у даному документі розкриті фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-чого з вищевказаного. У деяких варіантах здійснення фармацевтичних композицій додатково містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Також у даному документі розкриті способи лікування суб'єкта, який має рак, що включають введення суб'єкту терапевтично прийнятної кількості щонайменше однієї сполуки формули I, щонайменше однієї сполуки формули II, щонайменше однієї сполуки формули III та/або

фармацевтично прийнятної солі будь-чого з вищевказаного. У деяких варіантах здійснення рак може бути вибраний із мієлодиспластичного синдрому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку ендометрію, раку яєчника, раку молочної залози, увеальної меланоми, раку шлунка, холангіокарциноми та/або раку легені. У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку субодиноці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1). У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку сплайсосоми, таких як перераховані в таблиці 1. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки формули I, щонайменше однієї сполуки формули II, щонайменше однієї сполуки формули III та/або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук індукує утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвиток Т-клітинної відповіді.

Також у даному документі розкриті шляхи застосування щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, у способі терапевтичного лікування, наприклад, лікування раку. У деяких варіантах здійснення рак може бути вибраний із мієлодиспластичного синдрому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку ендометрію, раку яєчника, раку молочної залози, увеальної меланоми, раку шлунка, холангіокарциноми та/або раку легені. У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку субодиноці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1). У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку сплайсосоми, таких як перераховані в таблиці 1. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки формули I, щонайменше однієї сполуки формули II, щонайменше однієї сполуки формули III та/або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук індукує утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвиток Т-клітинної відповіді.

Також у даному документі розкриті шляхи застосування щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, в одержанні лікарського препарату. У деяких варіантах здійснення лікарський препарат застосовний для лікування раку. У деяких варіантах здійснення рак може бути вибраний із мієлодиспластичного синдрому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку ендометрію, раку яєчника, раку молочної залози, увеальної меланоми, раку шлунка, холангіокарциноми та/або раку легені. У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку субодиноці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1). У деяких варіантах здійснення рак вибраний із видів раку, у разі яких одержують позитивний результат тесту на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку сплайсосоми, таких як перераховані в таблиці 1. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки формули I, щонайменше однієї сполуки формули II, щонайменше однієї сполуки формули III та/або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук індукує утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвиток Т-клітинної відповіді.

Також у даному документі розкриті шляхи застосування щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для здійснення цілеспрямованого впливу на сплайсому, наприклад, на субодиноцю 1 сплайсосоми SF3B. Якщо не вказано інше, у даному документі будуть застосовуватися наступні визначення.

Також у даному документі розкриті способи індукування утворення щонайменше одного неоантигену, які включають приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення такий контакт може індукувати утворення щонайменше одного неоантигену.

Також у даному документі розкриті способи індукування утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвитку Т-клітинної відповіді в суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність, що включають введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю

щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У даному документі також розкриті способи лікування суб'єкта з неопластичним порушенням або підозрою на його наявність. У деяких варіантах здійснення способу включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення може зумовити індукування утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвитку Т-клітинної відповіді. У деяких варіантах здійснення способу також може включати виявлення одного або декількох неоантигенів та/або Т-клітинної відповіді у суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення способу також може включати безперервне введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлені один або декілька неоантигенів та/або Т-клітинна відповідь.

Також у даному документі представлені способи лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність, що включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У даному документі також представлені неоантигенні вакцини, які містять щонайменше один неоантигенний пептид. У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид містить модифіковану або нову неоантигенну послідовність, утворення якої індуковане шляхом приведення в контакт неопластичної клітини з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення способи та шляхи застосування, представлені в даному документі, можуть додатково передбачати введення щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення способи та шляхи застосування, представлені в даному документі, можуть зумовлювати нижчу системну токсичність та/або поліпшену переносимість.

Також у даному документі розкритий спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та щонайменше одного додаткового засобу терапії. Також у даному документі розкритий спосіб лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність, що включає введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та щонайменше одного додаткового засобу терапії.

Як описано у даному документі, розкриті сполуки можуть бути заміщені одним або декількома замісниками, такими як проілюстровані в цілому у даному документі або наведені як приклад за допомогою конкретних класів, підкласів і молекул за даним винаходом. Загалом термін "заміщений" стосується заміни водневих радикалів у наведеній структурі радикалом указанного замісника. Якщо не вказано інше, заміщена група може мати замісник у кожному заміщуваному положенні групи, і якщо більше ніж одне положення в будь-якій наведеній структурі може бути заміщене більше ніж одним замісником, вибраним з указаної групи, то в кожному положенні замісник може бути або однаковим, або різним. Комбінації замісників, передбачені в даному винаході, є такими, що зумовлюють утворення стабільних або хімічно можливих сполук.

"Стабільний" стосується сполук, які по суті не змінюються хімічно та/або фізично під час впливу умов, що забезпечують їх одержання, виявлення та їх добування, очищення та застосування для забезпечення однієї або декількох цілей, розкритих у даному документі. У деяких варіантах здійснення стабільна сполука або хімічно можлива сполука являють собою сполуку, яка по суті не змінюється під час зберігання за температури 40°C або менше за відсутності вологи або інших хімічно активних умов протягом щонайменше тижня.

"Ізомери" стосуються сполук з однаковою кількістю та видом атомів та, отже, однаковою молекулярною масою, але які відрізняються за розташуванням або конфігурацією атомів. "Стереоізомери" стосуються сполук, які характеризуються однаковими зв'язками атомів, але різним розташуванням своїх атомів у просторі. "Діастереоізомери" або "діастереомери" стосуються стереоізомерів, які не є енантіомерами. "Енантіомери" стосуються стереоізомерів, які є незбіжними в разі накладання дзеркальними відображеннями один одного.

Викладені в даному документі енантіомери можуть включати "енантімерно чисті" ізомери, які містять по суті один енантіомер, наприклад, рівно 90 %, 92 %, 95 %, 98 % або 99 % або більше або рівно 100 % одного енантіомеру за конкретним асиметричним центром або асиметричними центрами. "Асиметричний центр" або "хіральний центр" стосуються тетраедричного атома вуглецю, який містить чотири різні замісники.

Застосовуваний у даному документі термін "стереомерно чистий" означає сполуку або композицію на її основі, які містять один стереоізомер сполуки та по суті не містять інших стереоізомерів цієї сполуки. Наприклад, стереомерно чиста композиція на основі сполуки з одним хіральним центром буде по суті не містити протилежного енантіомеру сполуки. У деяких варіантах здійснення стереомерно чиста композиція на основі сполуки з двома хіральними центрами практично не буде містити діастереомерів і практично не буде містити протилежного енантіомеру сполуки. У деяких варіантах здійснення стереомерно чиста сполука містить більше ніж приблизно 80 % за вагою одного стереоізомеру сполуки та менше ніж приблизно 20 % за вагою інших стереоізомерів сполуки, наприклад, більше ніж приблизно 90 % за вагою одного стереоізомеру сполуки та менше ніж приблизно 10 % за вагою інших стереоізомерів сполуки, крім того, наприклад, більше ніж приблизно 95 % за вагою одного стереоізомеру сполуки та менше ніж приблизно 5 % за вагою інших стереоізомерів сполуки та, крім того, наприклад, більше ніж приблизно 97 % за вагою одного стереоізомеру сполуки та менше ніж приблизно 3 % за вагою інших стереоізомерів сполуки. Див., наприклад, патент США № 7189715.

"R" та "S" як терміни, що описують ізомери, являють собою ідентифікатори стереохімічної конфігурації за асиметрично заміщеним атомом вуглецю. Позначення асиметрично заміщеного атома вуглецю як "R" або "S" здійснюють шляхом застосування правил пріоритету Кана, Інгольда та Прелога, які добре відомі фахівцям у даній галузі техніки та описані в Правилах номенклатури для органічної хімії, розроблених Міжнародним союзом теоретичної та прикладної хімії (IUPAC). Розділ E, Стереохімія.

"Аміноксид", або "амін-N-оксид", або "N-оксид" являє собою хімічну сполуку, яка містить функціональну групу $R^3N^+-O^-$, зв'язок N-O із трьома додатковими атомами водню та/або вуглеводневими бічними ланцюгами, приєднаними до N. Іноді її записують у вигляді $R^3N \rightarrow O$.

"Ar" або "арил" стосується ароматичного карбоциклічного фрагмента, який містить одне або декілька замкнутих кілець. Приклади включають без обмеження феніл, нафтил, антраценіл, фенантраценіл, біфеніл і піреніл.

"Гетероарил" стосується циклічного фрагмента, що містить одне або декілька замкнутих кілець з одним або декількома гетероатомами (кисню, азоту або сірки) у щонайменше одному з кілець, де щонайменше одне з кілець є ароматичним, і де кільце або кільця незалежно можуть бути конденсованими та/або з'єднаними містковим зв'язком. Приклади включають без обмеження феніл, тіофеніл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл та піразиніл.

Терміни "алкіл" або "алкільна група", застосовувані у даному документі, означають вуглеводень з лінійним (тобто нерозгалуженим), розгалуженим або циклічним ланцюгом, який є повністю насиченим. У деяких варіантах здійснення алкільні групи містять 1-8 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкільні групи містять 1-6 атомів вуглецю (" C_1 - C_6 алкільні групи"). У деяких варіантах здійснення алкільні групи містять 1-3 атоми вуглецю. У ще одних варіантах здійснення алкільні групи містять 2-3 атоми вуглецю, та у деяких варіантах здійснення алкільні групи містять 1-2 атоми вуглецю. У деяких варіантах здійснення термін "алкіл" або "алкільна група" стосується циклоалкільної групи, також відомої як карбоцикл. Необмежувальні приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, циклопропіл та циклогексил.

Застосовуваний у даному документі термін "алкокси" стосується алкільної групи, як визначено раніше, приєднаної до основного вуглецевого ланцюга через атом кисню ("алкокси").

"Галогеналкіл" стосується алкільної групи, заміщеної одним або декількома атомами галогену (F, Cl, Br, I). Наприклад, "фторметил" стосується метильної групи, заміщеної одним або декількома атомами фтору (наприклад, монофторметил, дифторметил або трифторметил).

"Гетероатом" стосується O, S або N.

Застосовувані в даному документі терміни "гетероцикліл" або "гетероциклічний" означають моноциклічний гетероцикл, біциклічний гетероцикл або трициклічний гетероцикл, який містить щонайменше один гетероатом у кільці.

Моноциклічний гетероцикл являє собою 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членне кільце, яке містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з O, N та S. У деяких варіантах здійснення гетероцикл являє собою 3- або 4-членне кільце, що містить один гетероатом, вибраний з O, N та S. У деяких варіантах здійснення гетероцикл являє собою 5-членне кільце, що не містить подвійних зв'язків або містить один подвійний зв'язок, а також один, два або три гетероатоми, вибрані з O, N та S. У деяких варіантах здійснення гетероцикл являє собою 6-, 7- або 8-членне

кільце, що не містить подвійних зв'язків, яке містить один або два подвійні зв'язки, а також один, два або три гетероатоми, вибрані з O, N та S. Ілюстративні приклади моноциклічного гетероциклу включають без обмеження азетидиніл, азепа́ніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, дигідропіраніл (у тому числі 3,4-дигідро-2H-піран-6-іл), 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл (у тому числі тетрагідро-2H-піран-4-іл), тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл.

Біциклічні гетероцикли за даним винаходом включають моноциклічний гетероцикл, конденсований з арильною групою, або моноциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним циклоалкілом, або моноциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним циклоалкенілом, або моноциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним гетероциклом. Приклади біциклічних гетероциклів включають без обмеження 3,4-дигідро-2H-піраніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодитіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл та 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл.

У деяких варіантах здійснення біциклічний гетероцикл являє собою спірогетероцикл. Як відомо з рівня техніки, "спірогетероцикл" являє собою біциклічний фрагмент із кільцями, з'єднаними за допомогою лише одного атома. З'єднувальний атом також називається спіроатомом, і найчастіше він являє собою четвертинний атом, такий як вуглець або азот. Спіросполуки можуть бути позначені за допомогою інфікса "спіро", за яким ідуть квадратні дужки, в яких міститься число атомів у меншому кільці та число атомів у більшому кільці, за винятком власне спіроатома; при цьому числа розділені крапкою. Необмежувальним прикладом таких сполук є 2,6-діазаспіро[3.3]гептан.

Трициклічний гетероцикл являє собою біциклічний гетероцикл, конденсований з арильною групою, біциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним циклоалкілом, біциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним циклоалкенілом, або біциклічний гетероцикл, конденсований із моноциклічним гетероциклом. Ілюстративні приклади трициклічних гетероциклів включають без обмеження 2,3,4,4a, 9,9a-гексагідро-1H-карбазоліл, 5a, 6,7,8,9,9a-гексагідродибензо[b, d]фураніл і 5a, 6,7,8,9,9a-гексагідродибензо[b, d]тієніл.

Гетероциклічні групи за даним винаходом приєднані до вихідного молекулярного фрагмента за допомогою будь-якого заміщуваного атома вуглецю або будь-якого заміщуваного атома азоту, кисню або сірки, що міститься в межах груп, і вони можуть містити один або два алкіленових містки з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, кожний з яких зв'язує два несуміжних атоми вуглецю в групах. Приклади таких "з'єднаних містковим зв'язком" гетероциклічних груп включають без обмеження оксатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]децил (у тому числі 2-оксатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]децил), 2,4-діоксабіцикло[4.2.1]ноніл, оксабіцикло[2.2.1]гептил (у тому числі 2-оксабіцикло[2.2.1]гептил) і 2,5-дізабіцикло[2.2.1]гептан.

Вказаних вище гетероарилі та гетероциклах атоми азоту або сірки можуть бути необов'язково окиснені до різних ступенів окиснення. У конкретному прикладі група S(O)₀₋₂ стосується -S-(сульфіду), -S(O)-(сульфоксиду) та -SO₂-(сульфону) відповідно. Для зручності передбачається, що атоми азоту, зокрема, але не виключно, атоми, які визначені як атоми азоту у складі ароматичного кільця, включають відповідні N-оксидні форми. Отже, передбачається, що в разі сполуки за даним винаходом, яка містить, наприклад, піридинільне кільце, відповідний піридин-N-оксид включений як інша сполука за даним винаходом.

"Лікування", "лікувати" або "здійснення лікування" раку стосуються обернення розвитку (наприклад, подолання блокування диференціювання клітин), полегшення симптомів (наприклад, полегшення одного або декілька симптомів, таких як утомлюваність унаслідок анемії, низький уміст формених елементів у крові тощо) та/або відстрочення прогресування (наприклад, відстрочення прогресування патологічного стану, наприклад, трансформації в AML) раку, як описано в даному документі.

Застосовуваний у даному документі "суб'єкт" означає суб'єкта-тварину, наприклад, суб'єкта-ссавця та, зокрема, людей.

Термін "антитіло" застосовується в найширшому сенсі для позначення молекули імуноглобуліну, яка розпізнає та специфічно зв'язується з мішенню, такою як білок, поліпептид, вуглевод, полінуклеотид, ліпід або комбінації із вищевказаних, за допомогою щонайменше одного сайту розпізнавання антигену в межах варіабельної ділянки молекули імуноглобуліну. Важкий ланцюг антитіла складається з варіабельного домену важкого ланцюга (V_H) та константної ділянки важкого ланцюга (C_H). Легкий ланцюг складається з варіабельного домену

легкого ланцюга (V_L) та константного домену легкого ланцюга (C_L). Для цілей даної заявки кожний зрілий варіабельний домен важкого ланцюга та легкого ланцюга містить три ділянки, що визначають комплементарність (CDR1, CDR2 та CDR3), у межах чотирьох каркасних ділянок (FR1, FR2, FR3 та FR4), розташованих від N-кінця до C-кінця: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 та FR4. "Антитіло" може бути таким, що зустрічається в природі, або бути створеним людиною, таким як моноклональні антитіла, одержані за допомогою традиційної гібридомної технології. Термін "антитіло" включає повнорозмірні моноклональні антитіла та повнорозмірні поліклональні антитіла, а також фрагменти антитіл, такі як Fab, Fab', F(ab')₂, Fv та однокланові антитіла. Антитіло може належати до будь-якого з п'яти основних класів імуноглобулінів: IgA, IgD, IgE, IgG та IgM, або до їхніх підкласів (наприклад, ізотипи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Термін додатково охоплює людські антитіла, химерні антитіла, гуманізовані антитіла та будь-яку модифіковану молекулу імуноглобуліну, яка містить сайт розпізнавання антигену, за умови, що вона демонструє необхідну біологічну активність (наприклад, зв'язує цільовий антиген, інтерналізується в клітину, що експресує цільовий антиген).

Застосовуваний у даному документі "фармацевтично прийнятний носій" стосується нетоксичних носія, допоміжної речовини або середовища-носія, які не порушують фармакологічну активність сполуки, з якою вони складені. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини або середовища-носії, які можуть використовуватися в композиціях за даним винаходом, включають без обмеження іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші часткових гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат динатрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, циклодекстрини, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилену та поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

"Фармацевтично прийнятна сіль" являє собою сіль, яка зберігає необхідну біологічну активність вихідної сполуки та не спричиняє небажаних токсикологічних ефектів. Приклади таких солей являють собою: (а) солі приєднання кислоти, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, азотною кислотою тощо; і солі, утворені з органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, глюконовою кислотою, лимонною кислотою, яблучною кислотою, аскорбіною кислотою, бензойною кислотою, дубильною кислотою, пальмітиною кислотою, альгіною кислотою, поліглутаміною кислотою, нафталінсульфоною кислотою, метансульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, нафталіндисульфоною кислотою, полігалактуроною кислотою тощо; та (b) солі, утворені з елементарних аніонів, таких як хлор, бром і йод. Див., наприклад, Haynes et al., "Commentary: Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database," J. Pharmaceutical Sciences, vol. 94, no. 10 (2005), та Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Sciences, vol. 66, no. 1 (1977), які включені в даний документ за допомогою посилання.

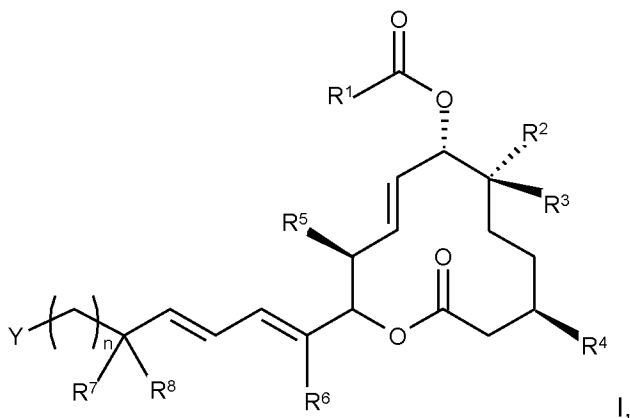
Якщо не вказано інше, застосовувана в даному документі номенклатура, використовувана для опису хімічних груп або фрагментів, відповідає традиційним правилам, де назва читається зліва направо, точка приєднання до решти молекули вказана в правій частині назви. Наприклад, група "(C₁-залкокси)C₁-залкіл" приєднана до решти молекули за алкільним кінцем. Додаткові приклади включають метоксиетил, де точка приєднання знаходиться на етильному кінці, і метиламіно, де точка приєднання знаходиться на амінному кінці.

Якщо не вказано інше, якщо хімічна група описана її хімічною формулою або структурою, які мають фрагмент з кінцевим зв'язком, позначений як "-", буде зрозуміло, що "-" являє собою точку приєднання.

Якщо не вказано інше, сполуки, зображені в даному документі, включають всі енантімерні, діастереомерні та геометричні (або конформаційні) форми структури; наприклад, R- та S-конфігурації для кожного асиметричного центру, (Z)- та (E)-ізомери за подвійним зв'язком і конформаційні (Z)- та (E)-ізомери. Отже, в обсяг даного винаходу включені окремі стереохімічні ізомери, а також енантімерні, діастереомерні та геометричні (або конформаційні) суміші сполук за даним винаходом. Якщо не вказано інше, всі таутомерні форми сполук за даним винаходом включені в обсяг даного винаходу. Додатково, якщо не вказано інше, структури, зображені в даному документі, включають сполуки, які відрізняються лише за наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, в обсяг даного винаходу включені сполуки з

формулою, розкритою в даному документі, за винятком заміни водню дейтерієм або тритієм або заміни вуглецю ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим вуглецем. Такі сполуки можуть бути застосовними, наприклад, як аналітичні інструменти або зонди в біологічних аналізах.

Згідно з деякими варіантами здійснення в даному документі представлені сполуки формули I:

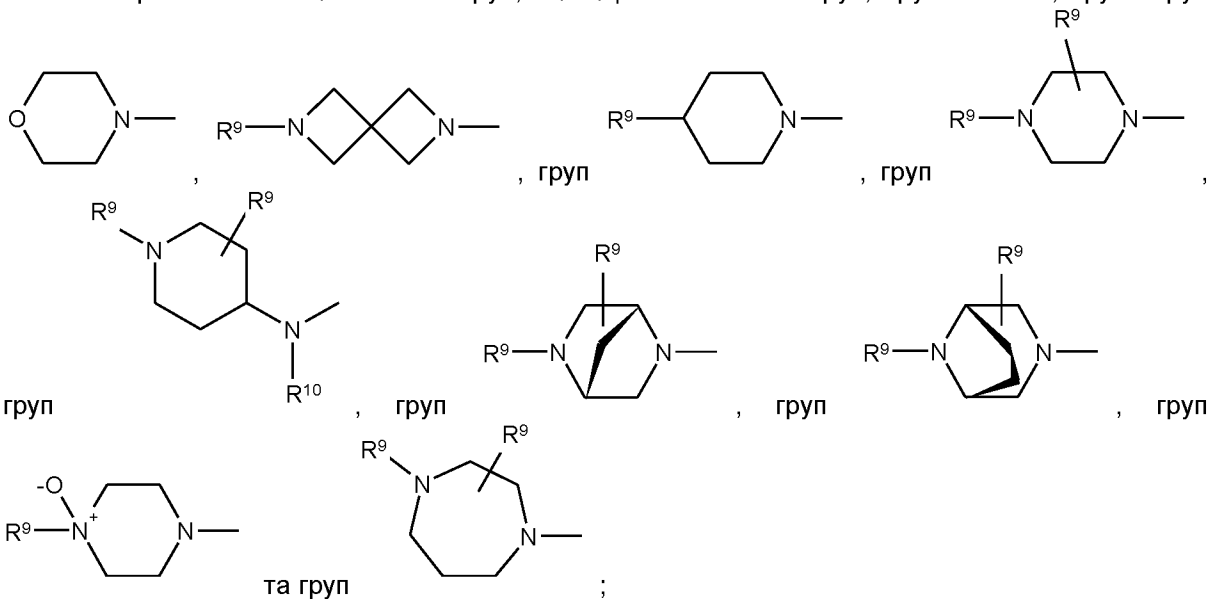


та їхні фармацевтично прийнятні солі,

де:

n вибраний із 0, 1, 2 або 3;

R¹ вибраний із C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₈циклоалкільних груп, груп -NR⁹R¹⁰, груп груп



R⁹ вибраний із водню, груп -NR¹¹R¹², C₁-C₆алкільних груп, груп -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, C₃-C₈циклоалкільних груп та C₃-C₈гетероциклільних груп, де групи -NR¹¹R¹², C₁-C₆алкільні групи, C₃-C₈циклоалкільні групи та C₃-C₈гетероциклільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C₁-C₆алкільних груп, груп -(C₁-C₆алкіл)-CO₂H, гідрокси, груп, що являють собою атом галогену, та C₁-C₆алкоксигруп;

R¹⁰ вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп;

один із або R², або R³ вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп, а інший вибраний із водню, груп -OR¹⁰, груп -OC(O)R¹⁰, груп -OC(O)R¹ та C₁-C₆алкільних груп;

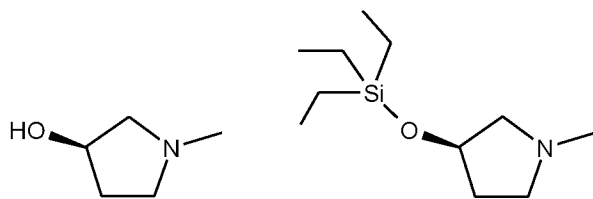
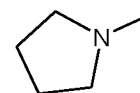
R⁴ вибраний із водню та гідрокси;

кожний із R⁵ та R⁶ незалежно вибраний із C₁-C₆алкільних груп;

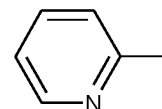
кожний із R₇ та R₈ незалежно вибраний із водню, гідрокси, C₁-C₆алкоксигруп та C₁-C₆алкільних груп; i

Y вибраний із фенілу, тіофенілу, триазолілу, піридинілу, піримідинілу, піридазинілу та піразинілу, де Y може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групами, незалежно вибраними з оксогруп, C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₅циклоалкільних груп, гідрокси-C₁-C₆алкільних

груп, C₁-C₆алкоксигруп, метокси-C₁-C₆алкільних груп, груп -NR¹¹R¹²,

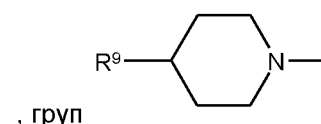
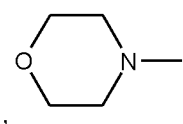
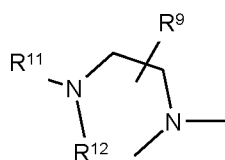


та , де кожний із R¹¹ та R¹² незалежно вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп.

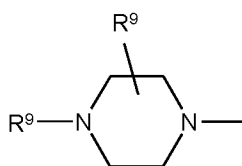


У деяких варіантах здійснення в формулі I Y являє собою .
 5 У деяких варіантах здійснення в формулі I Y вибраний із необов'язково заміщених фенільних груп.

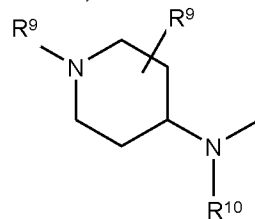
У деяких варіантах здійснення в формулі I R¹ вибраний із метилу, груп



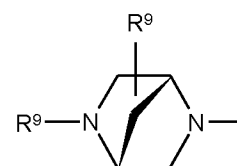
, груп



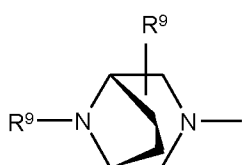
, груп



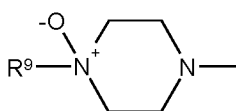
, груп



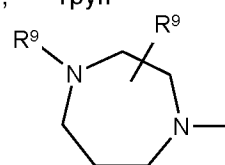
, груп



, груп



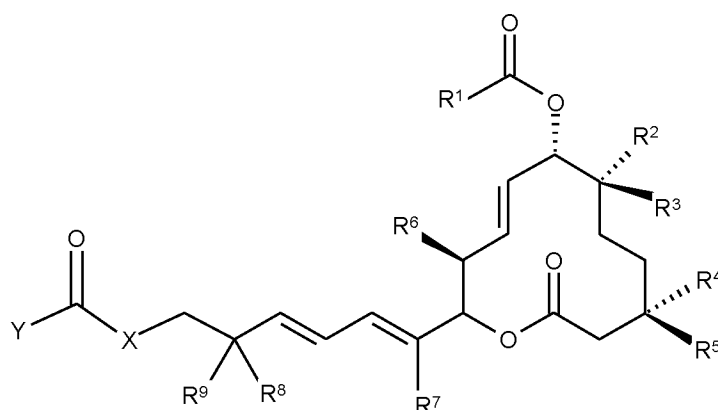
та груп



, де R⁹, R¹⁰, R¹¹ та R¹²

є такими, як визначено вище.

Також у даному документі представлені сполуки формули II:

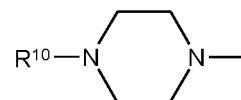
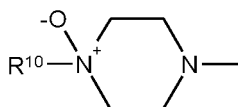


II,

та їхні фармацевтично прийнятні солі,

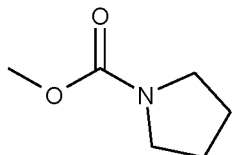
де:

X вибраний із O, груп NR' та CH₂, де R' вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп;



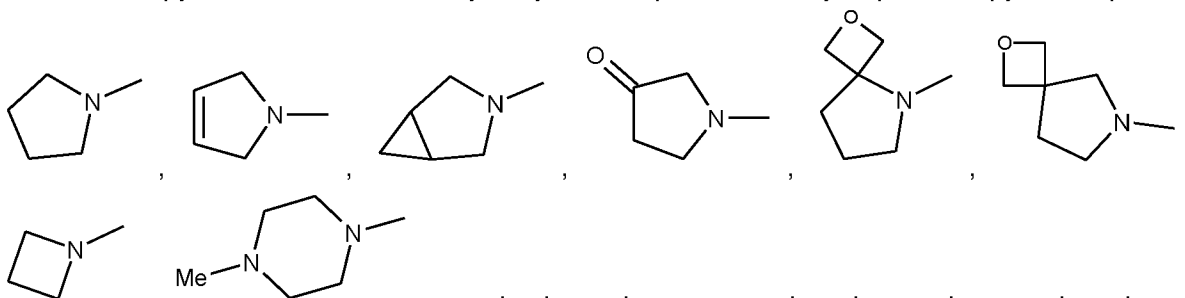
5 R^1 вибраний із метилу, груп $NR^{11}R^{12}$, груп R^{10} вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп та галоген- C_1 - C_6 алкільних груп, де C_3 - C_8 циклоалкільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільних груп, гідрокси, груп, що являють собою атом галогену, та C_1 - C_6 алкоксигруп;

кожний із R^{11} та R^{12} незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;
 один із або R^2 , або R^3 вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп, а інший вибраний із водню, гідрокси та C_1 - C_6 алкільних груп;
 один із або R^4 , або R^5 являє собою водень, а інший вибраний із водню, гідрокси та



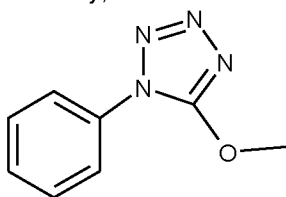
10 кожний із R^6 та R^7 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;
 кожний із R^8 та R^9 незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп; або R^8 та R^9 , узяті разом, утворюють циклопропільне кільце; та

15 Y вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп, метокси та груп $-NR^{13}R^{14}$, де кожний із R^{13} та R^{14} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп та метокси- C_1 - C_6 алкільних груп; або R^{13} та R^{14} можуть бути взяті разом із N з утворенням групи, вибраної з



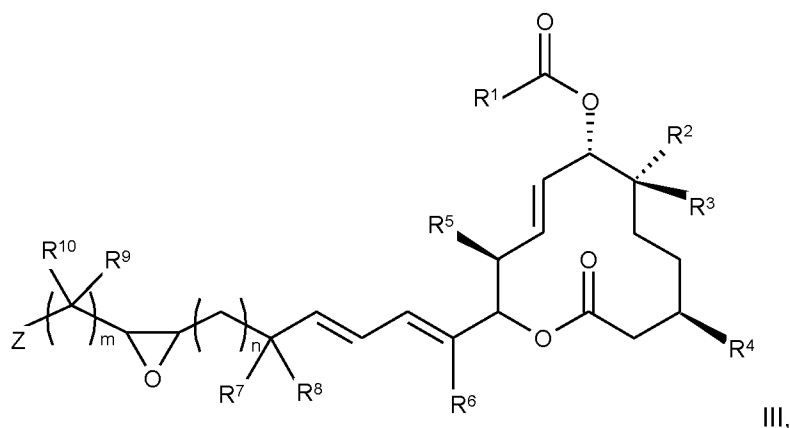
морфоліну, піперидину, тіазолідину, індолу, індоліну й ізоіндолінового кільця;

20 де Y може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільних груп, гідрокси, гідрокси- C_1 - C_6 алкільних груп, метокси, метокси- C_1 - C_6 алкільних груп, галогену, галоген- C_1 - C_6 алкільних груп, $-C(O)NH_2$, $-NHCOO$ - C_1 - C_6 алкільних груп, $-COOH$,



та груп $-NR^{15}R^{16}$, де кожний з R^{15} та R^{16} незалежно вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп.

25 Також у даному документі розкриті сполуки формули III:

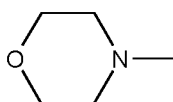


та їхні фармацевтично прийнятні солі,
де:

5 n вибраний із 0, 1 та 2;

m вибраний із 1, 2 та 3;

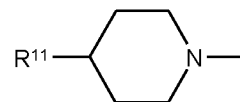
R^1 вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, C_3 - C_8 циклоалкільних груп, груп $-NR^{11}R^{12}$, груп



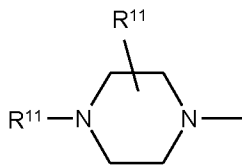
, груп



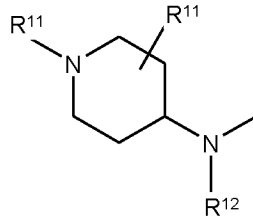
, груп



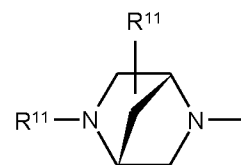
, груп



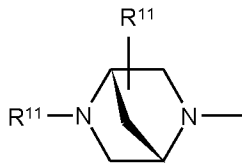
, груп



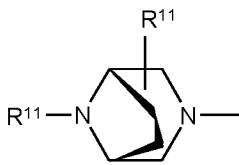
, груп



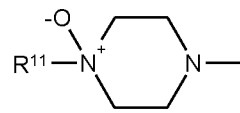
, груп



, груп

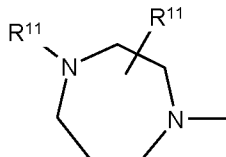


, груп



та груп

10



R^{11} вибраний із водню, груп $-NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкільних груп, груп $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H$, груп $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2R^{12}$, груп $-(C_1-C_6\text{алкіл})-NR^{16}R^{17}$, C_3 - C_8 циклоалкільних груп та C_3 - C_8 гетероциклільних груп, де групи $-NR^{16}R^{17}$, C_1 - C_6 алкільні групи, C_3 - C_8 циклоалкільні групи та C_3 - C_8 гетероциклільні групи можуть бути не заміщені або заміщені 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C_1 - C_6 алкільних груп, груп $-(C_1-C_6\text{алкіл})-CO_2H$, гідрокси, груп, що являють собою атом галогену, та C_1 - C_6 алкоксигруп;

15

R^{12} вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп;

20

один із або R^2 , або R^3 вибраний із водню та C_1 - C_6 алкільних груп, а інший вибраний із водню, груп $-OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OC(O)R^1$ та C_1 - C_6 алкільних груп;

R^4 являє собою водень або гідрокси;

кожний із R^5 та R^6 незалежно вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп;

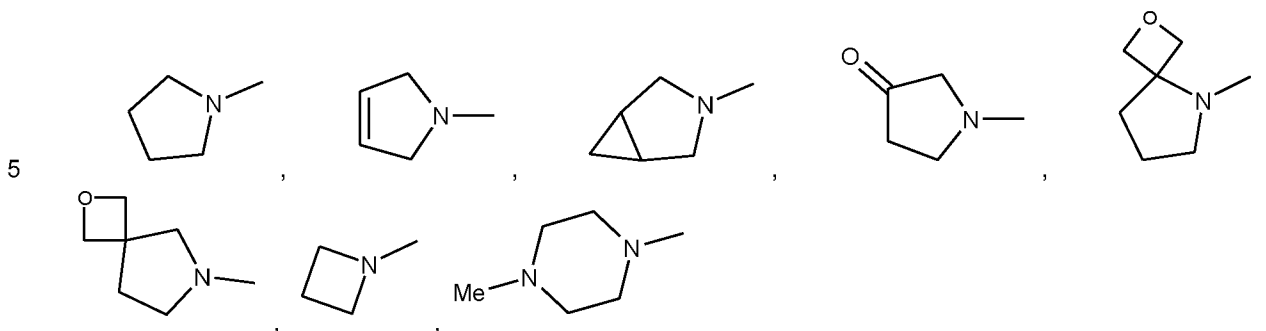
кожний із R^7 та R^8 незалежно вибраний із водню, гідрокси, C_1 - C_6 алкоксигруп та C_1 - C_6 алкільних груп; та

25

кожний із R^9 та R^{10} незалежно вибраний із водню, C_1 - C_6 алкільних груп, гідрокси та C_1 - C_6 алкоксигруп; або один із R^9 або R^{10} являє собою оксо-, а інший відсутній;

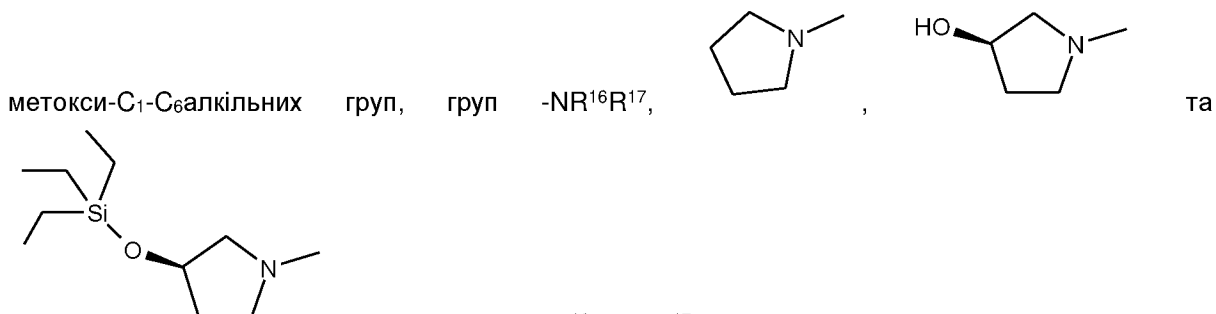
Z вибраний із C_1 - C_6 алкільних груп, $-C(O)-C_1-C_6$ алкільних груп, $-OR^{13}$ та груп $-NR^{14}R^{15}$,

де R¹³ вибраний із водню, C₁-C₆алкільних груп та -C(O)-C₁-C₆алкільних груп, де кожний із R¹⁴ та R¹⁵ незалежно вибраний із водню, C₁-C₆алкільних груп та метокси-C₁-C₆алкільних груп; або R¹⁴ та R¹⁵ можуть бути взяті разом з N з утворенням групи, вибраної з



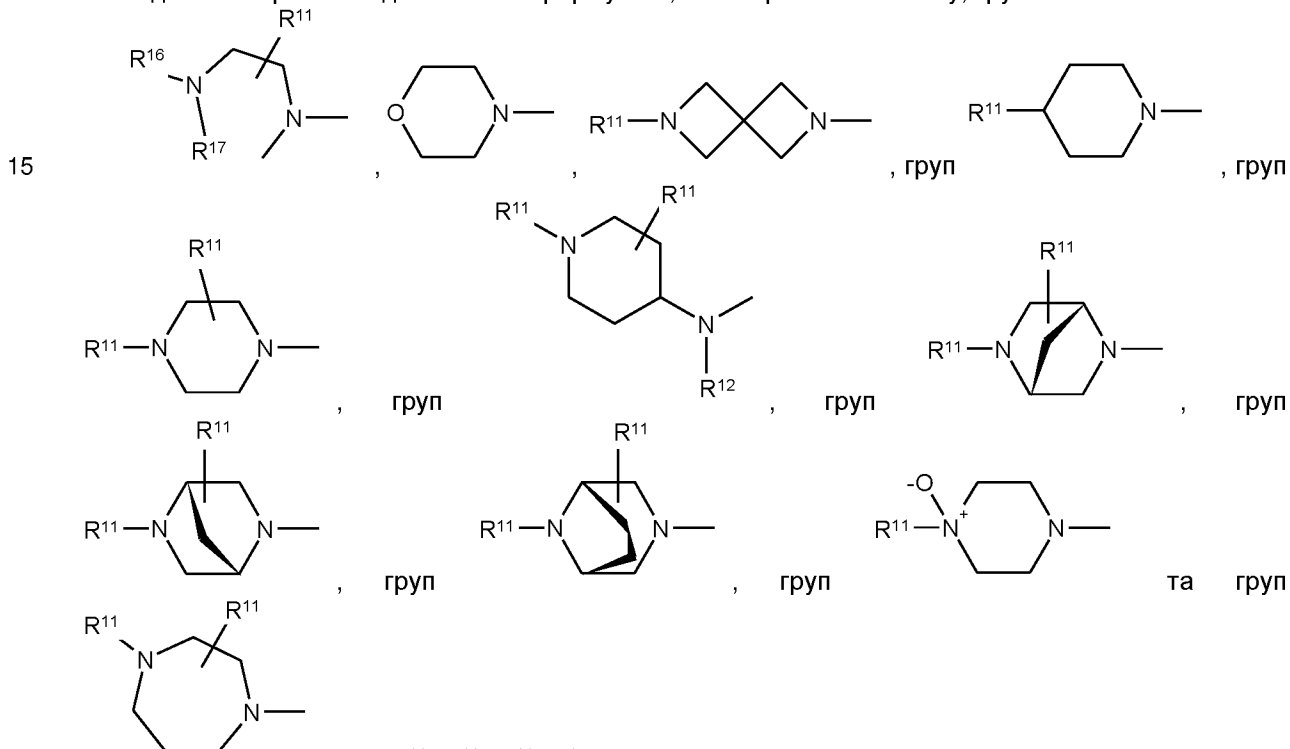
морфоліну, піперидину, тіазолідину, індолу, індоліну й ізоіндолінового кільця;

де Z може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групою, незалежно вибраною з C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₅циклоалкільних груп, гідрокси-C₁-C₆алкільних груп, C₁-C₆алкоксигруп,



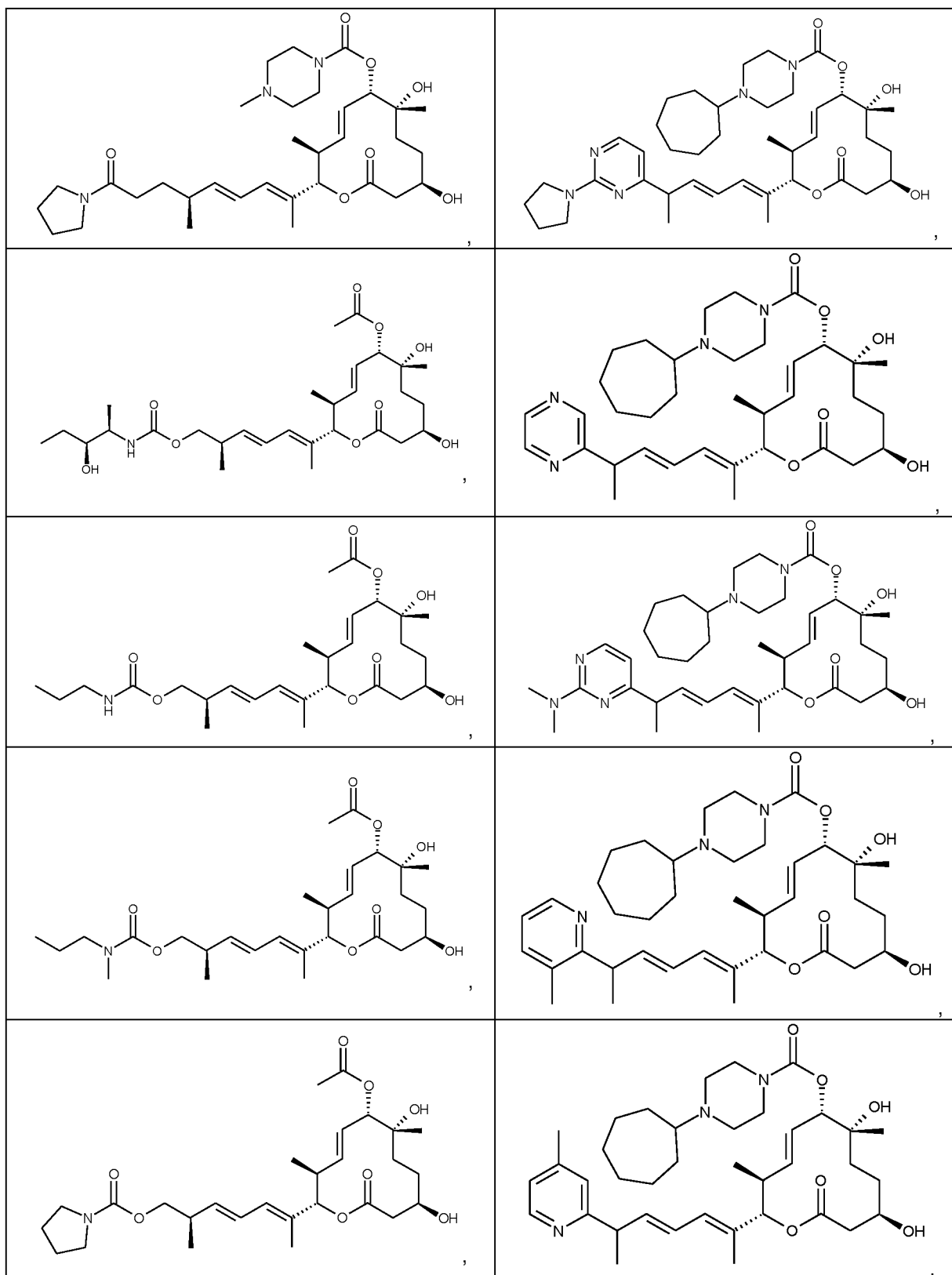
де кожний із R^{16} та R^{17} незалежно вибраний із водню та C_{1-6} алкільних груп.

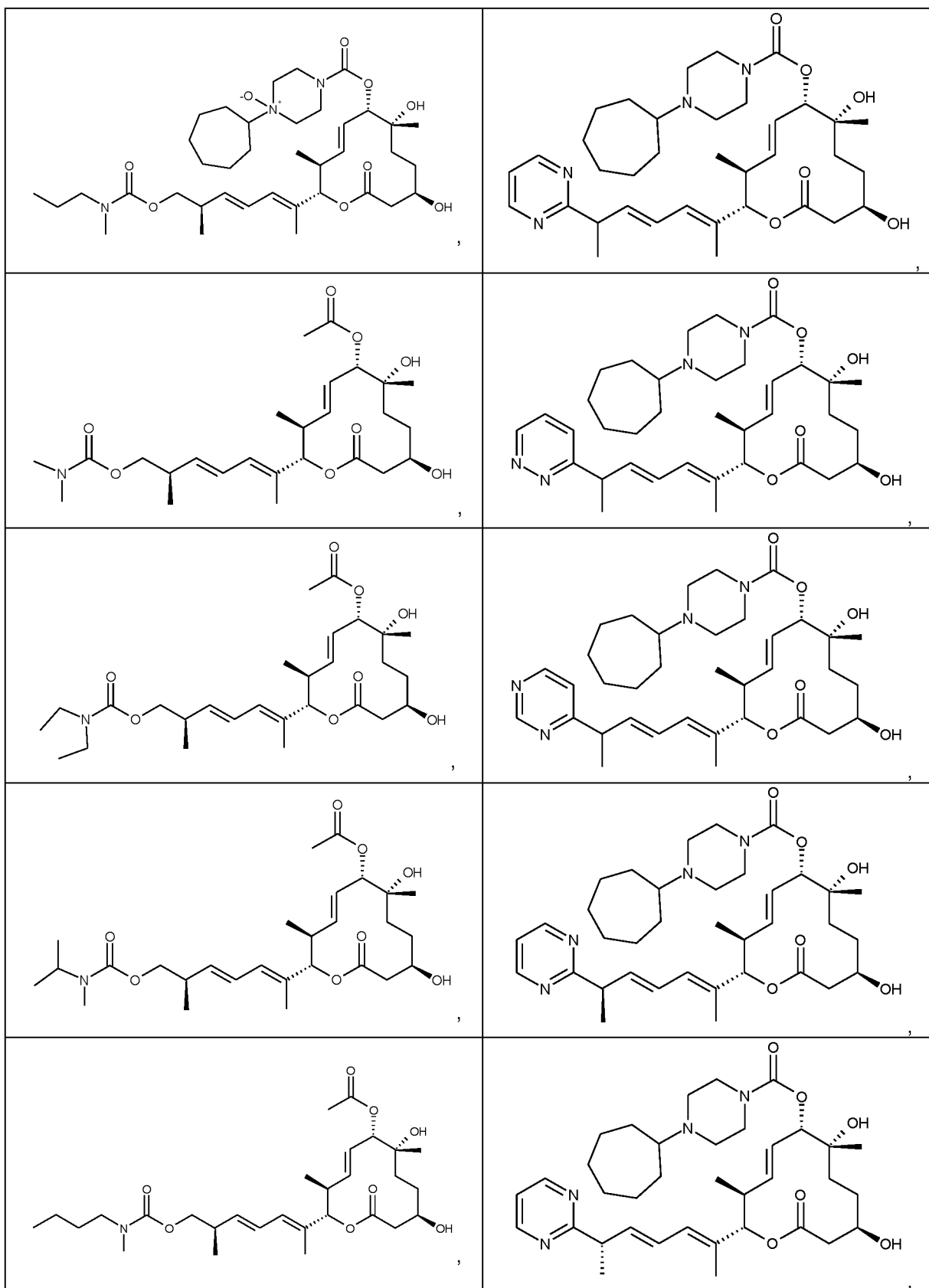
У деяких варіантах здійснення в формулі III, R¹ вибраний із метилу, груп

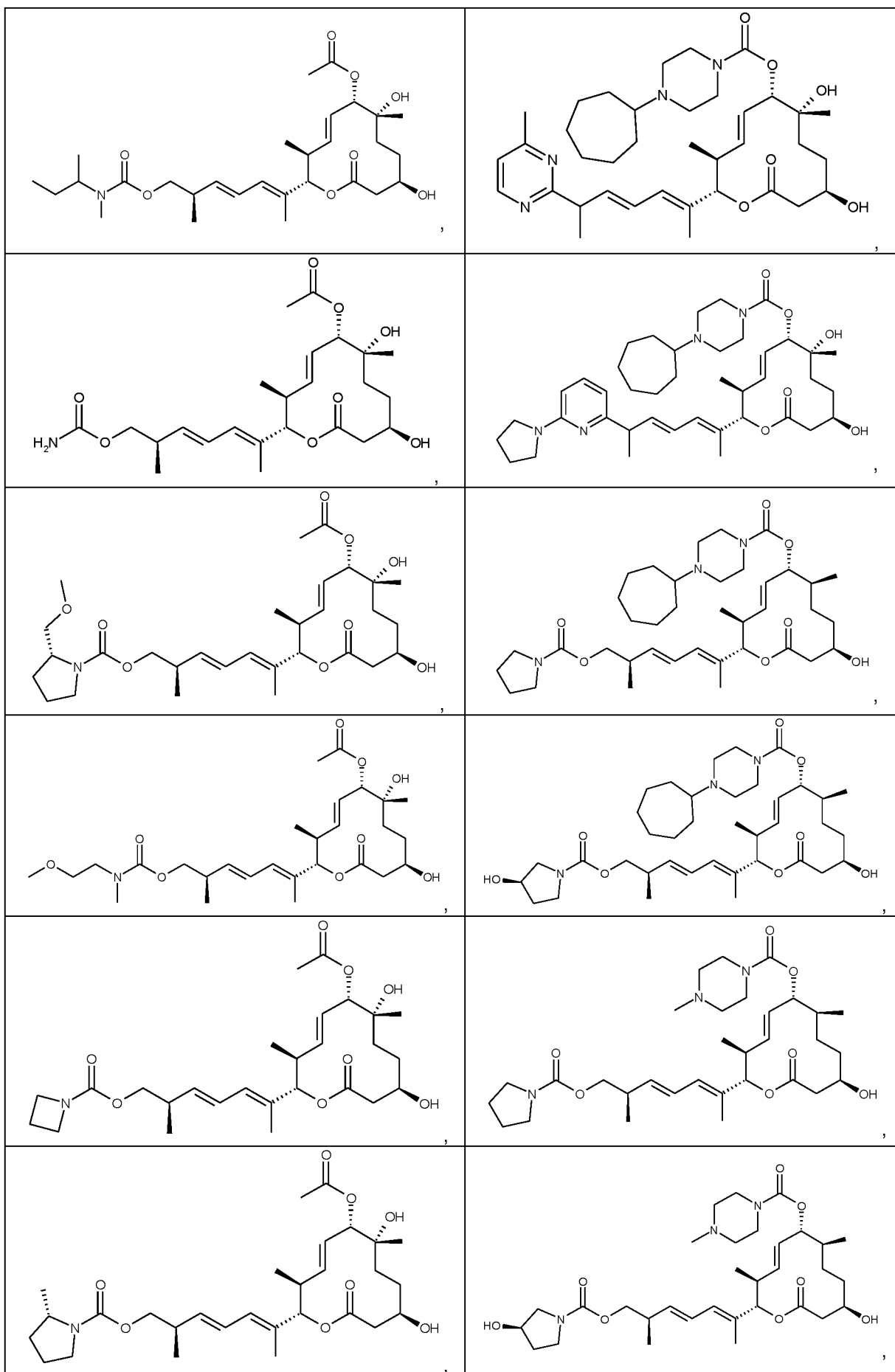


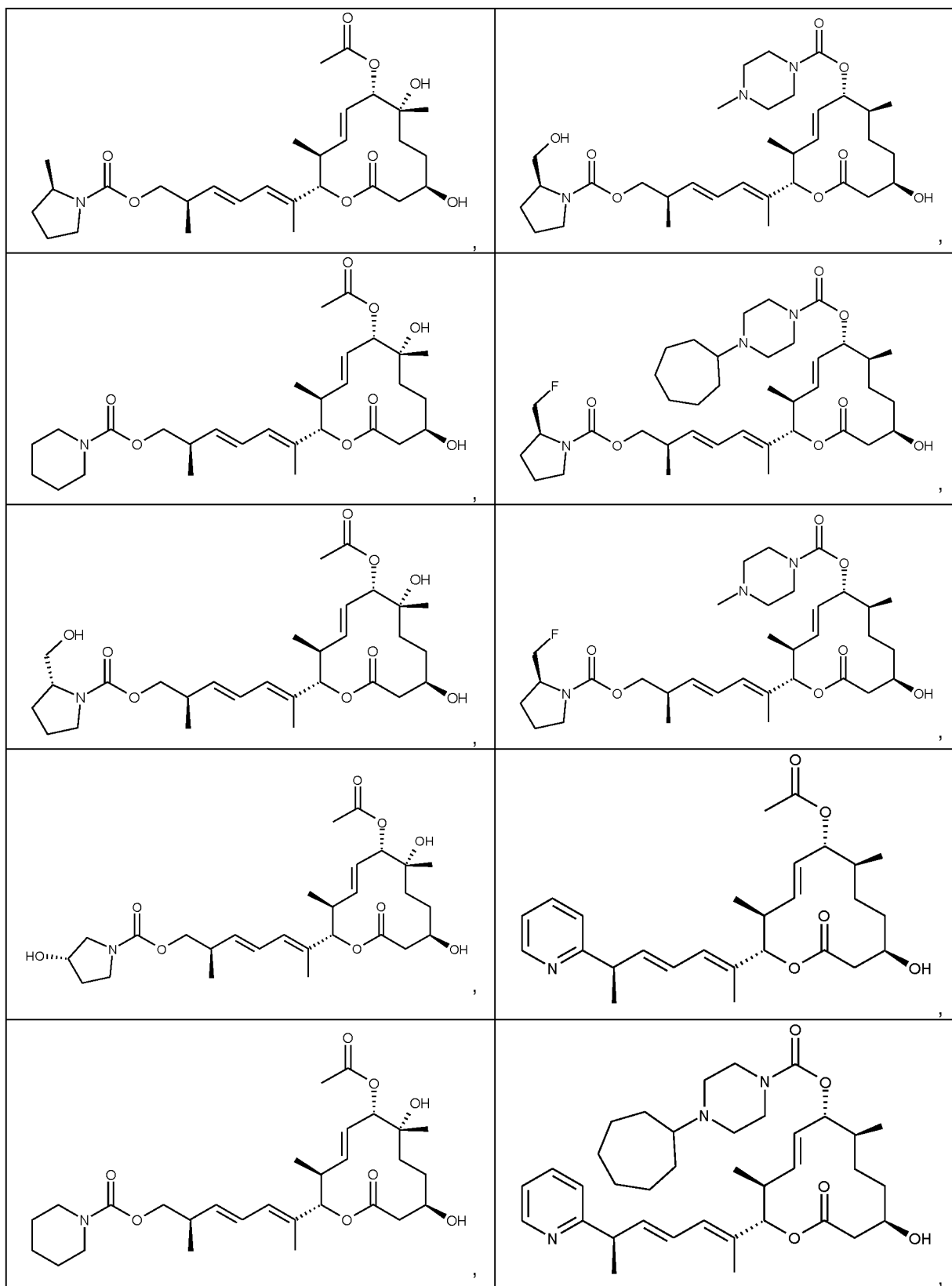
, де $R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}$ є такими, як визначено вище.

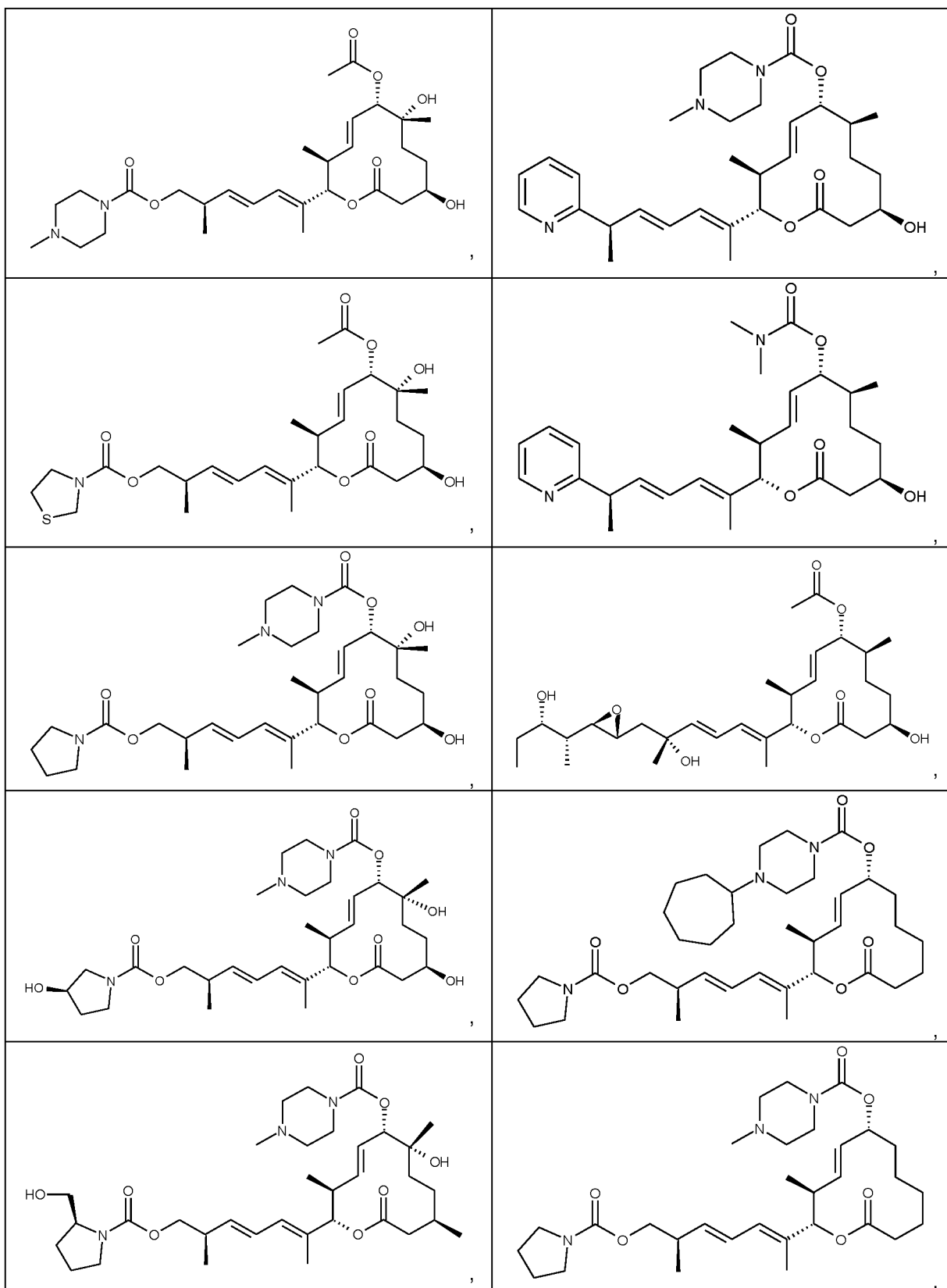
У даному документі також розкриті сполуки, вибрані з:

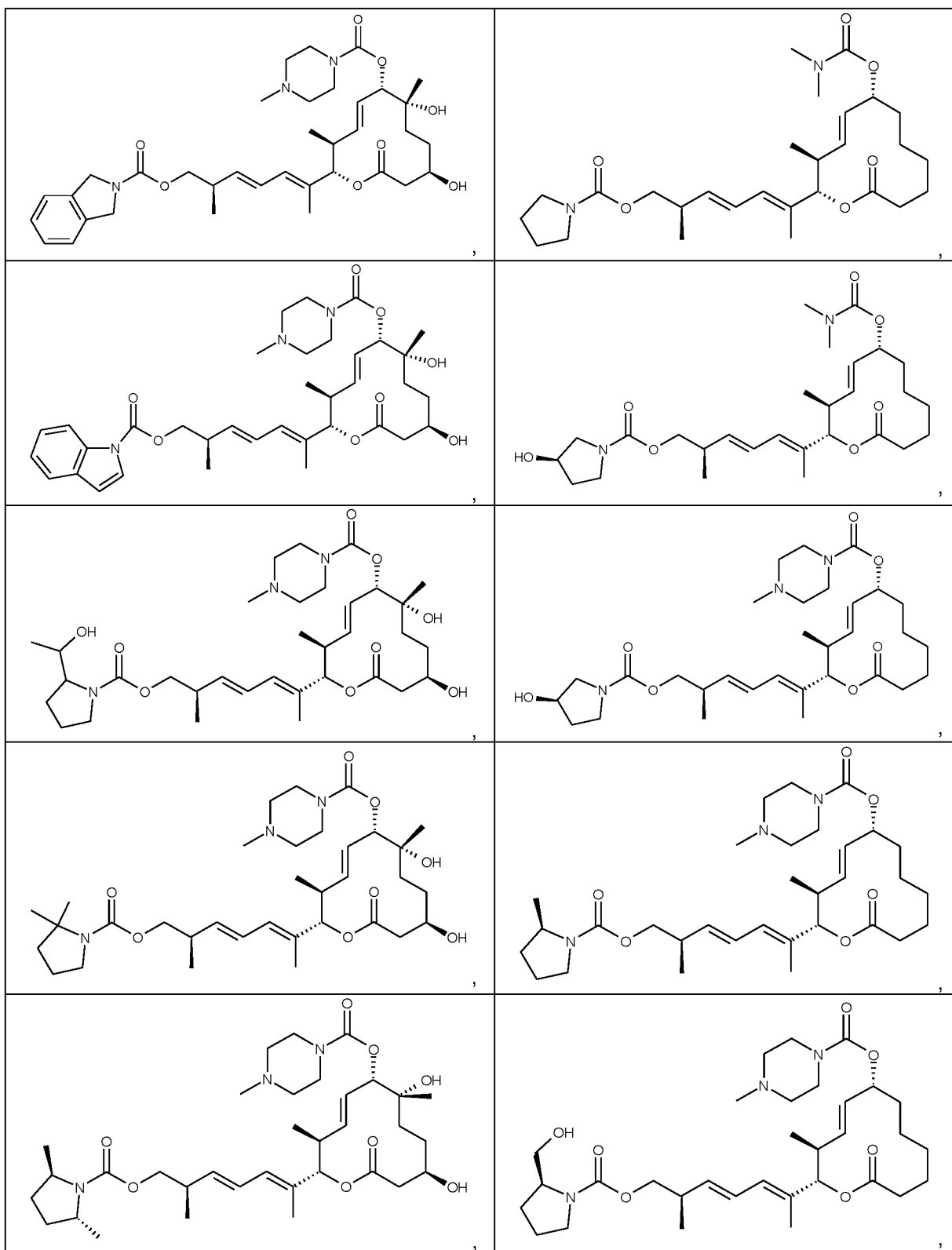


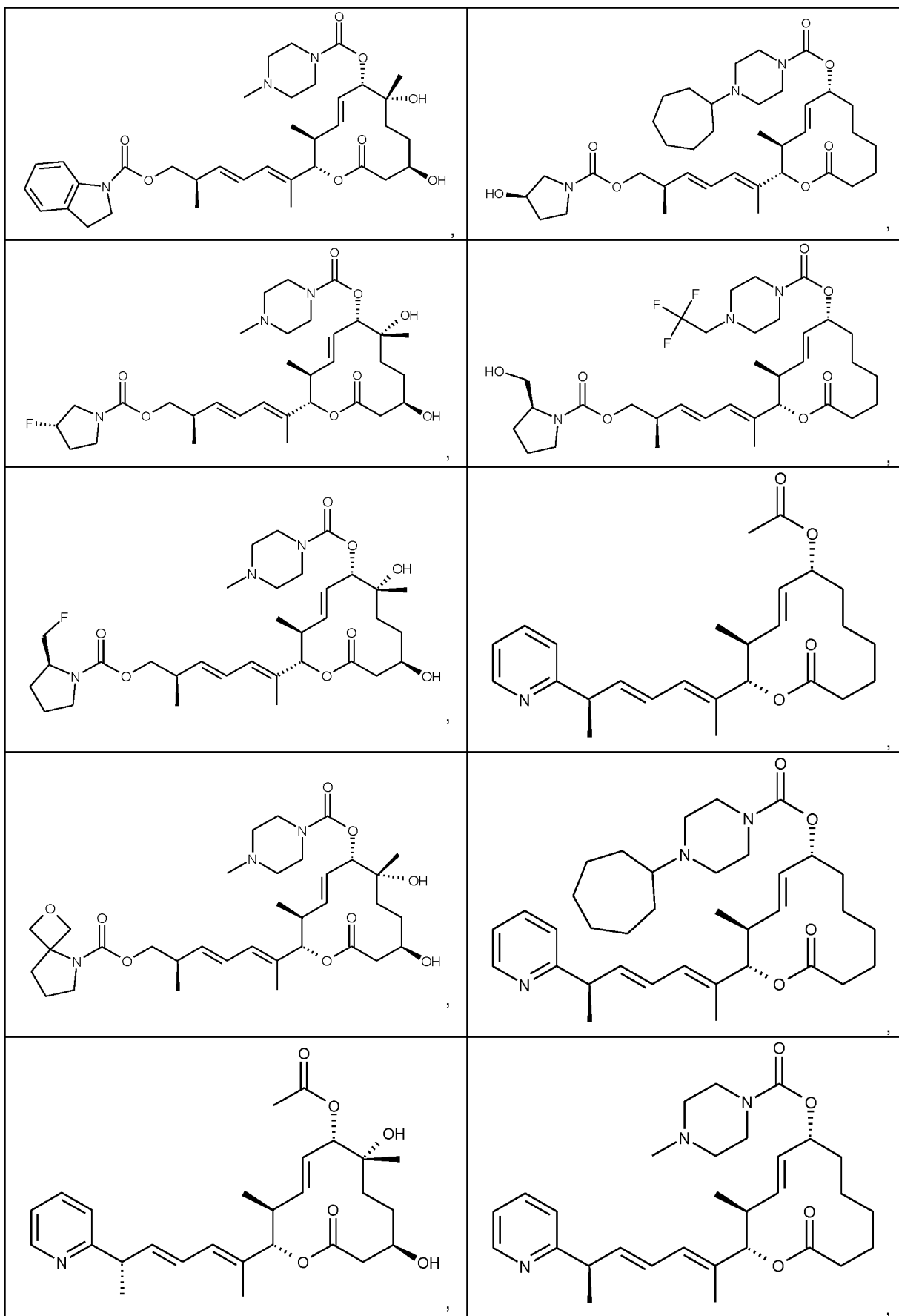


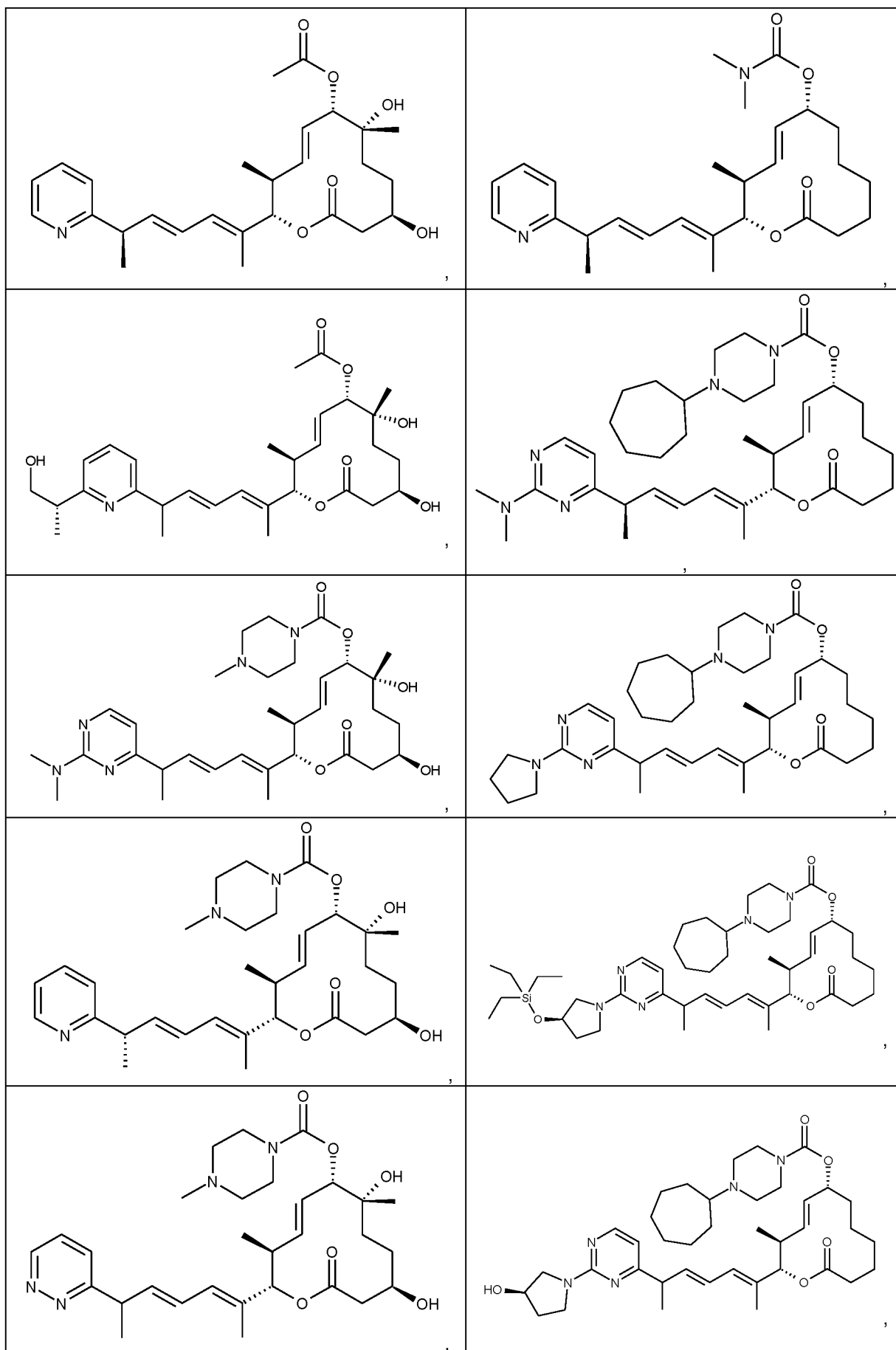


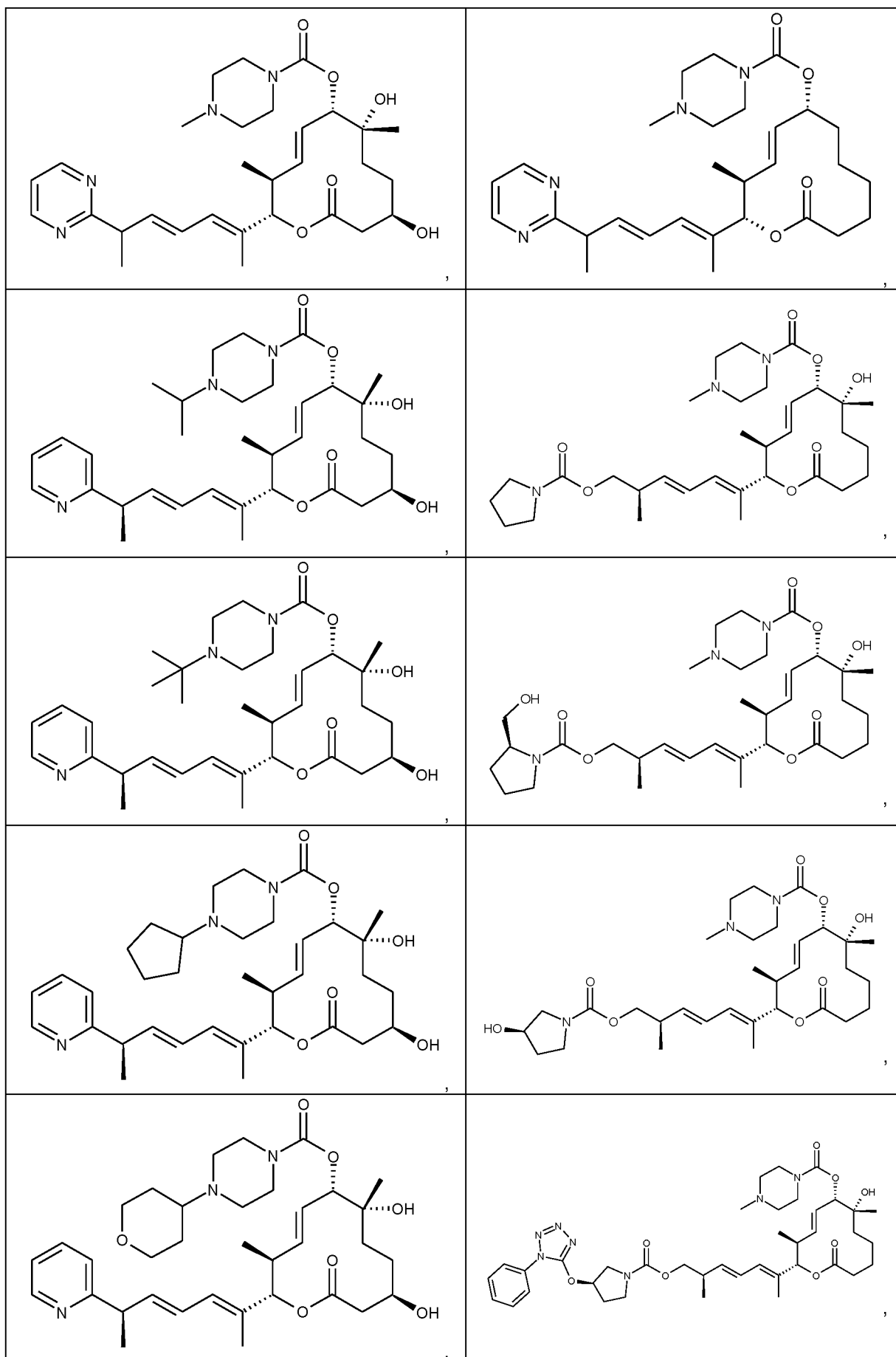


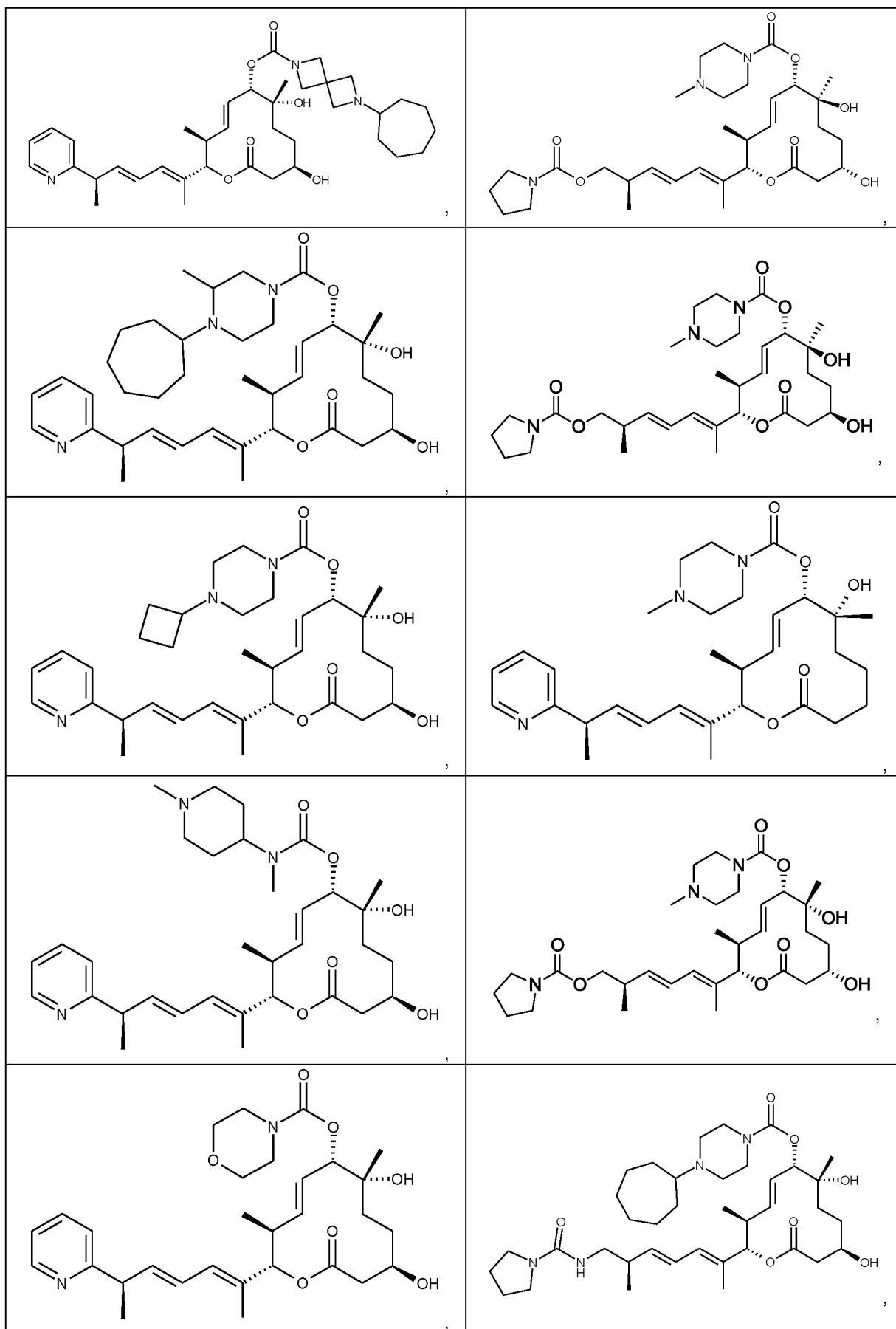


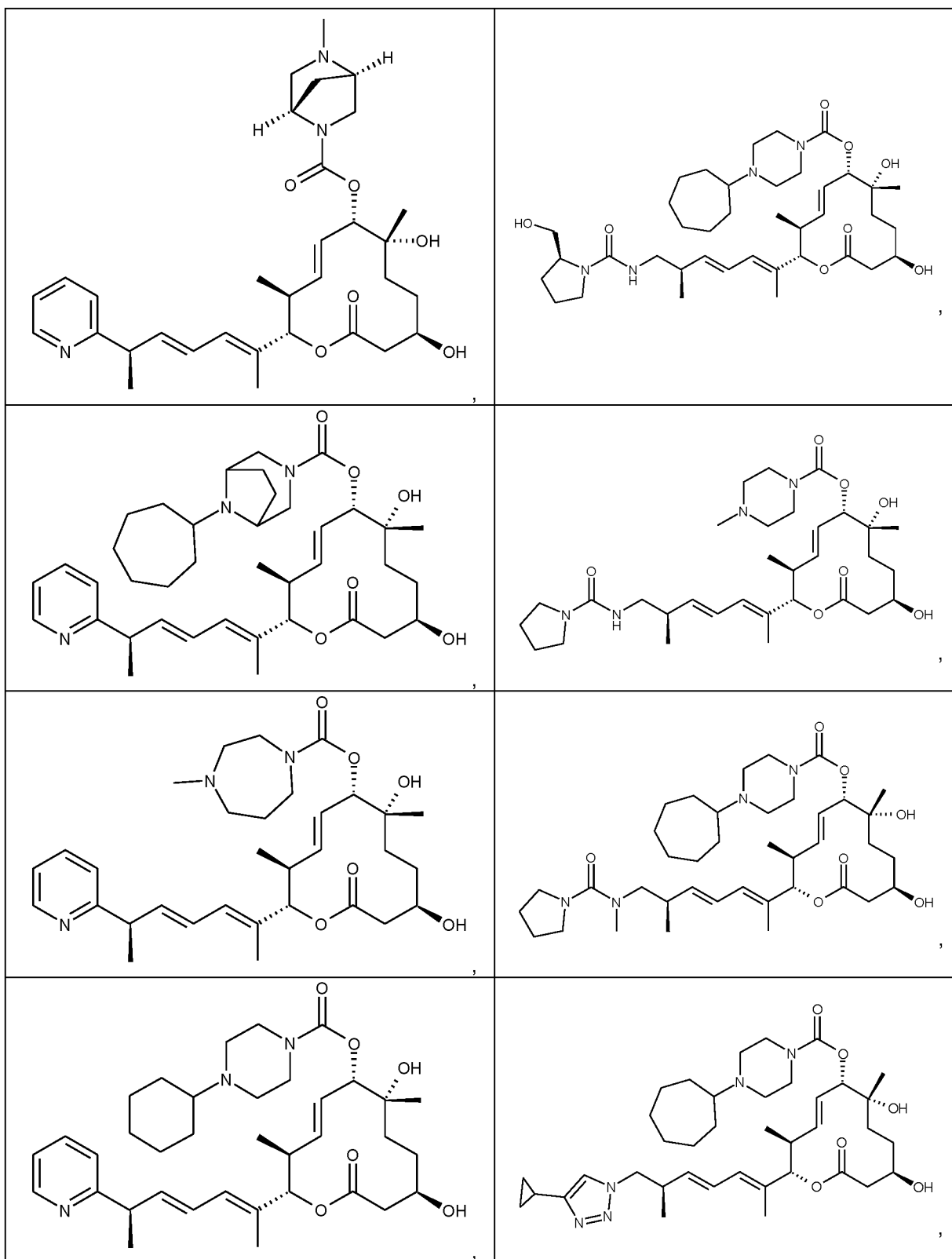


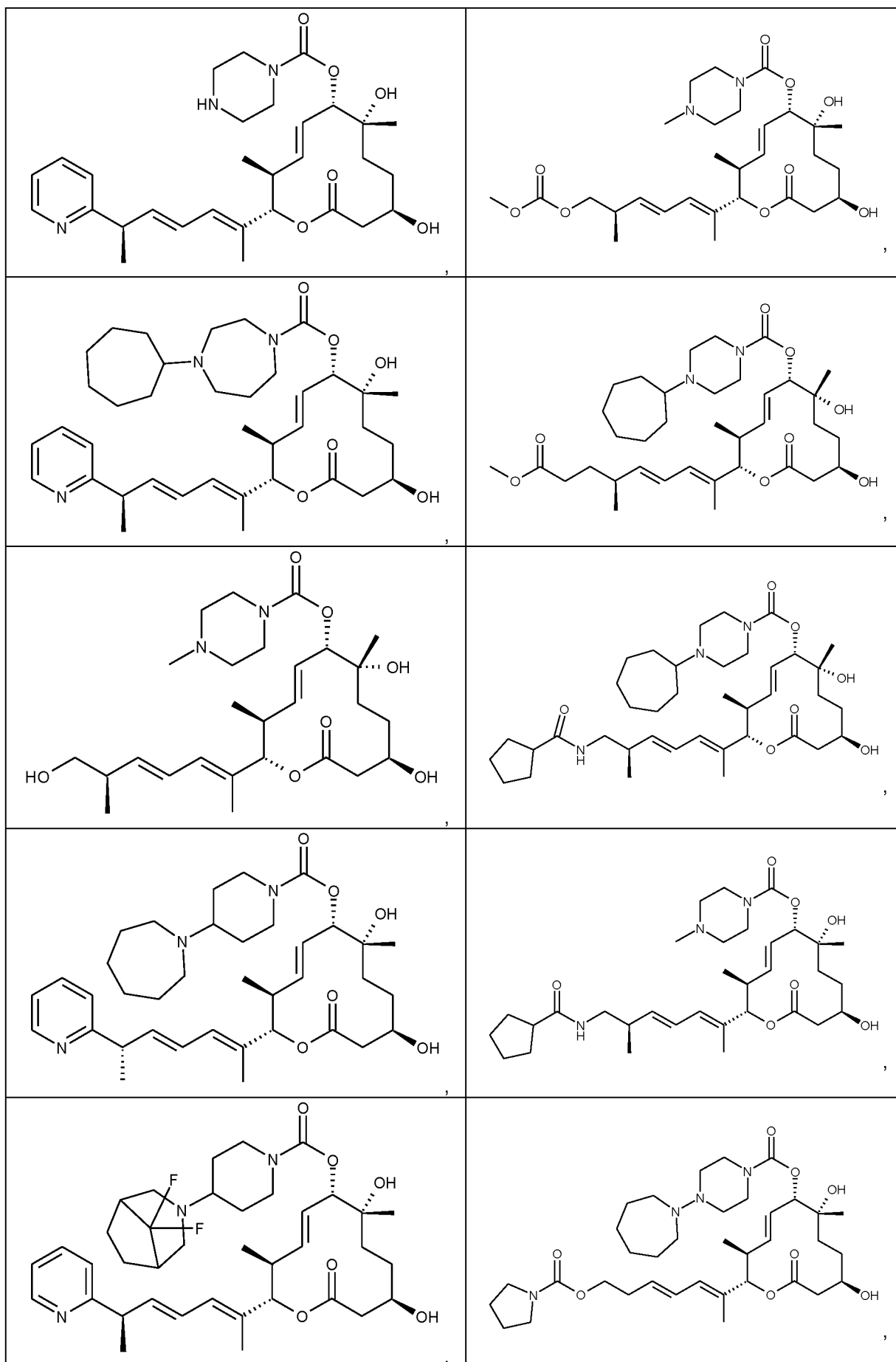


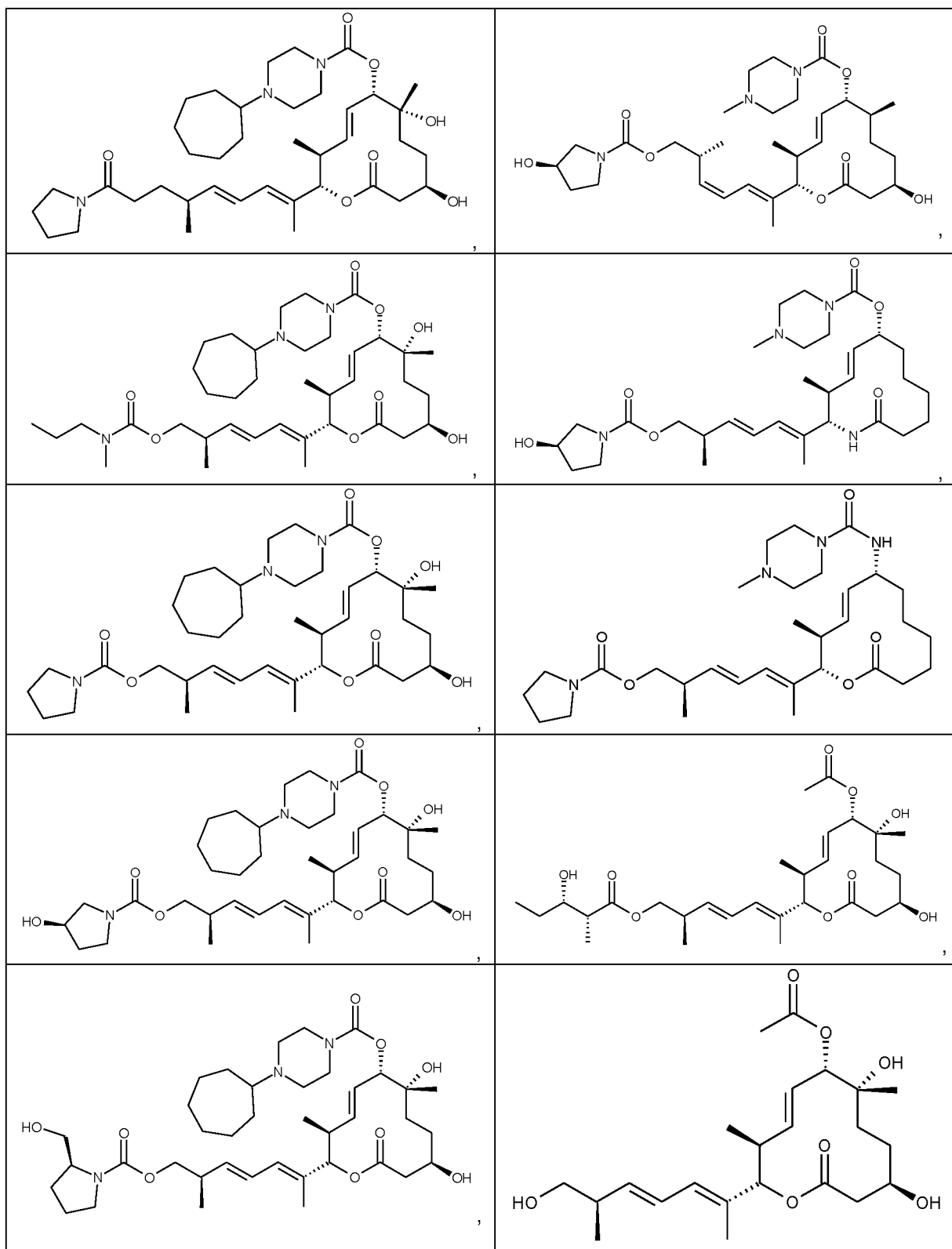


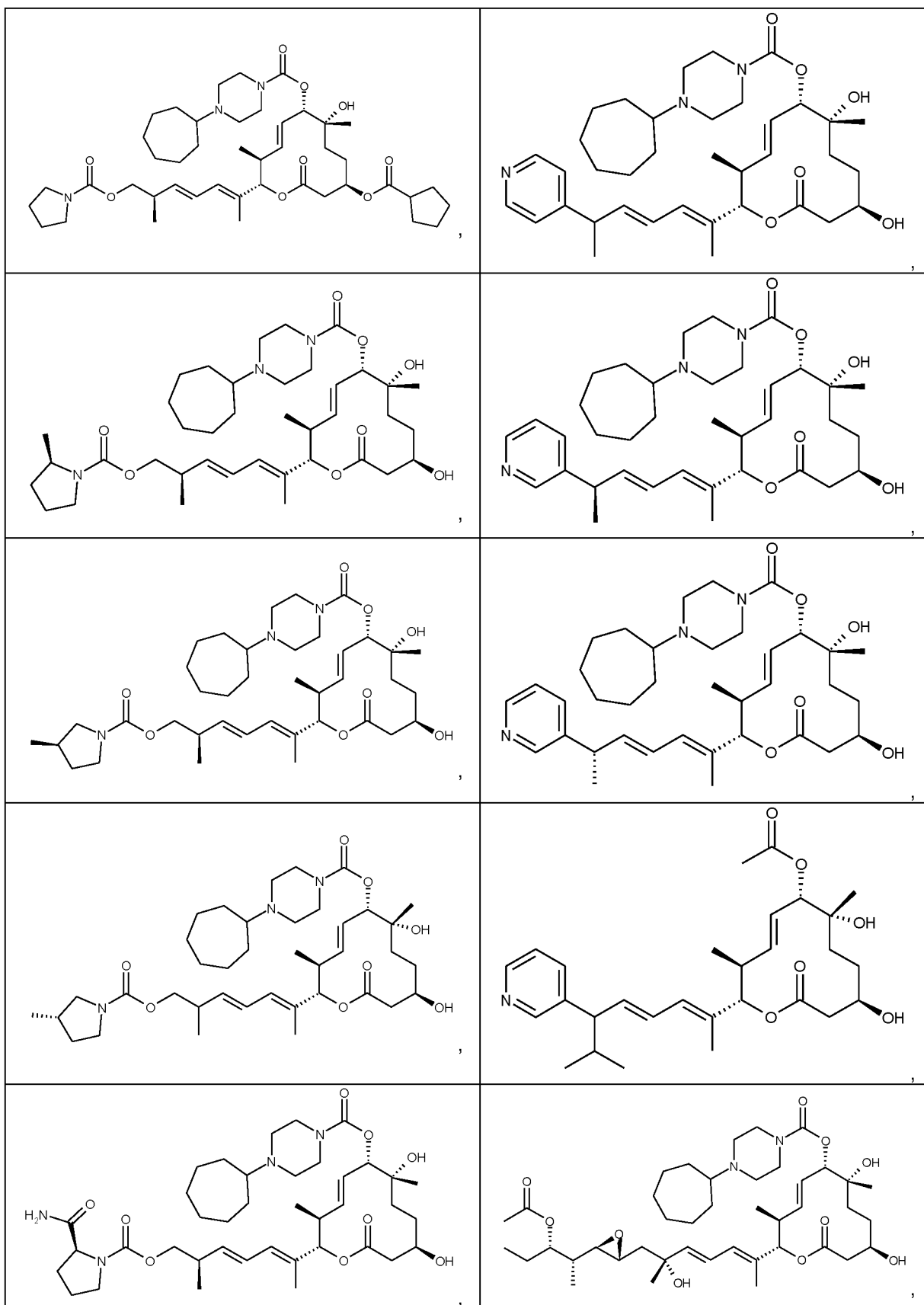


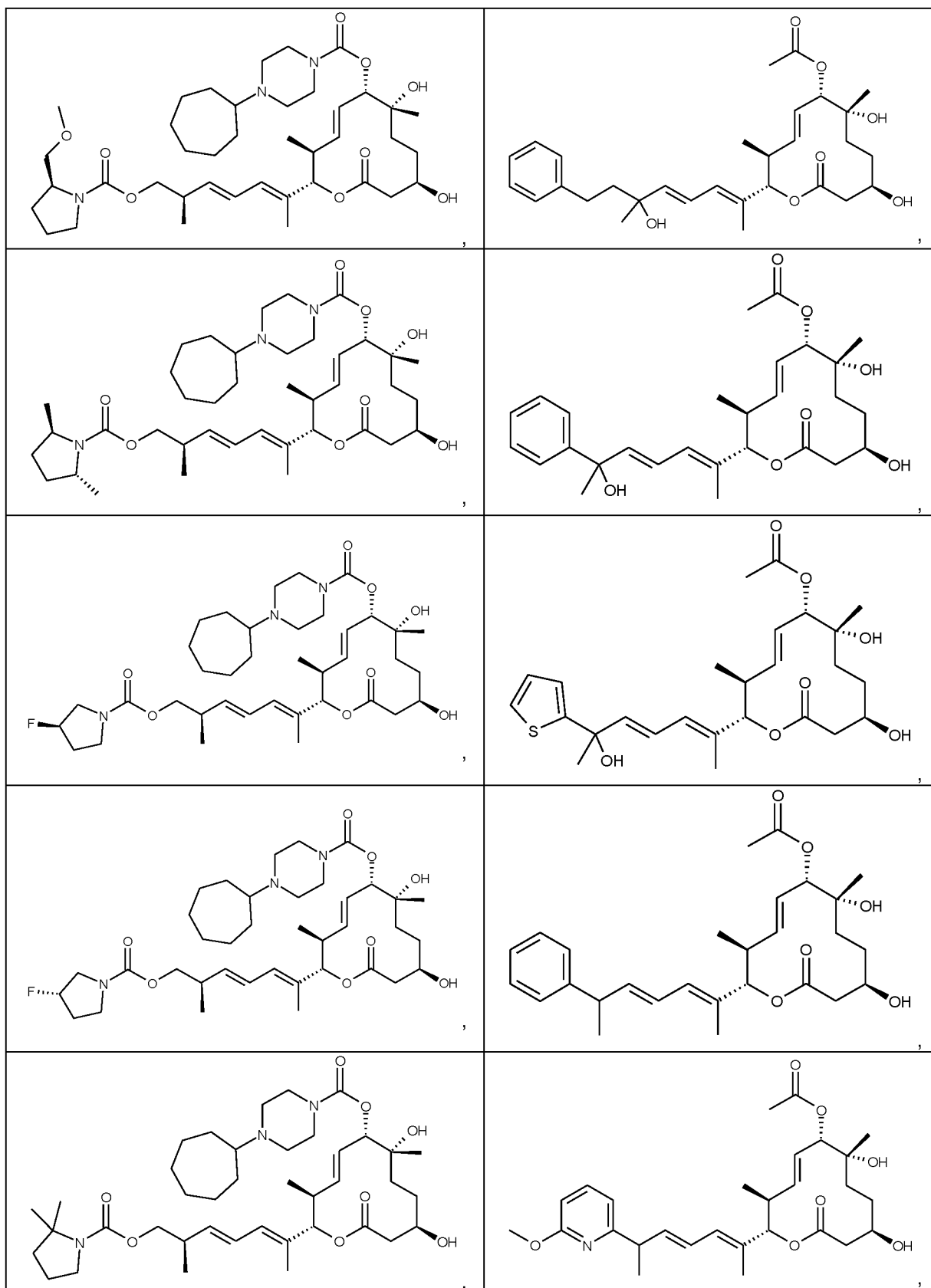


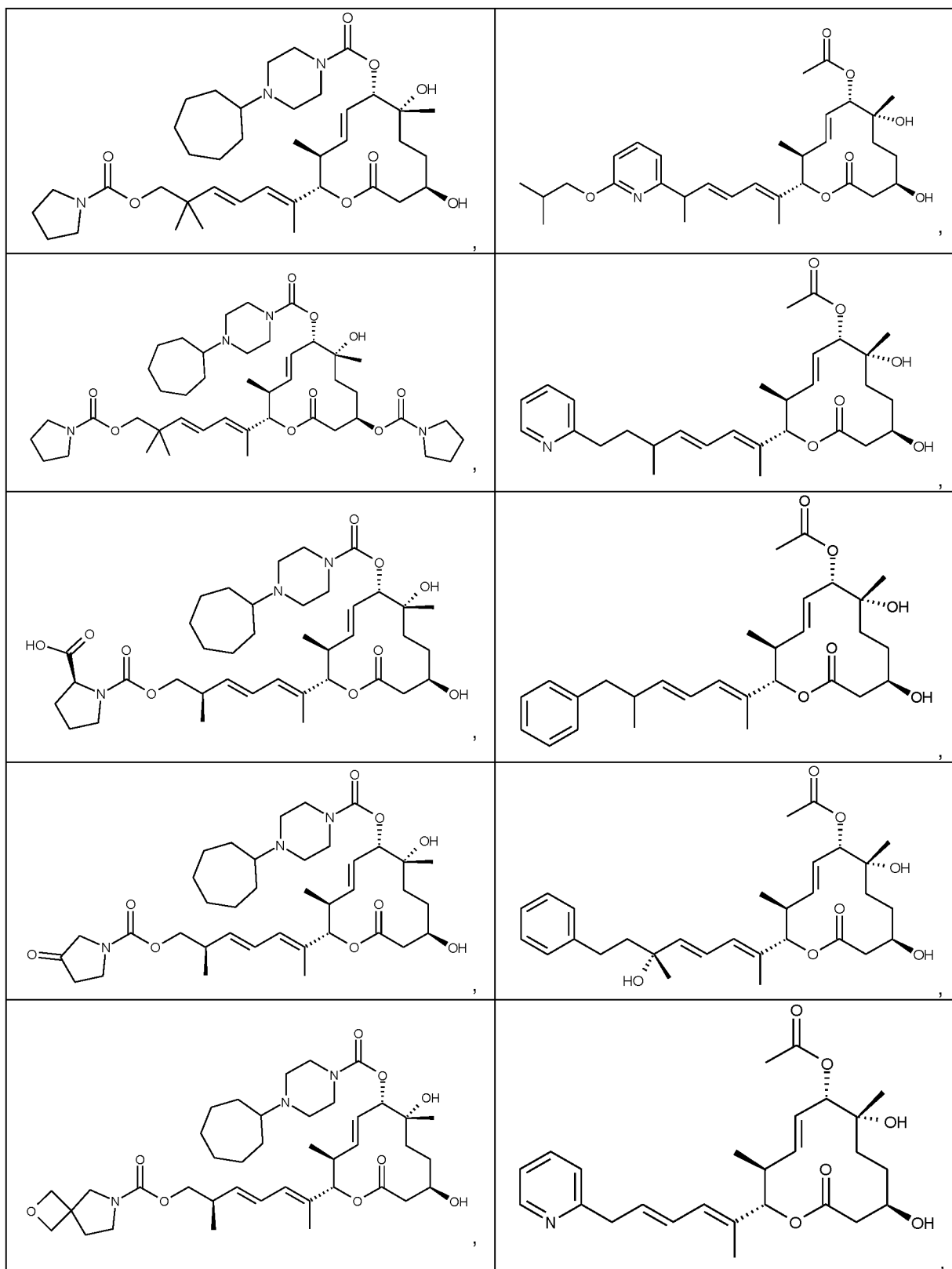


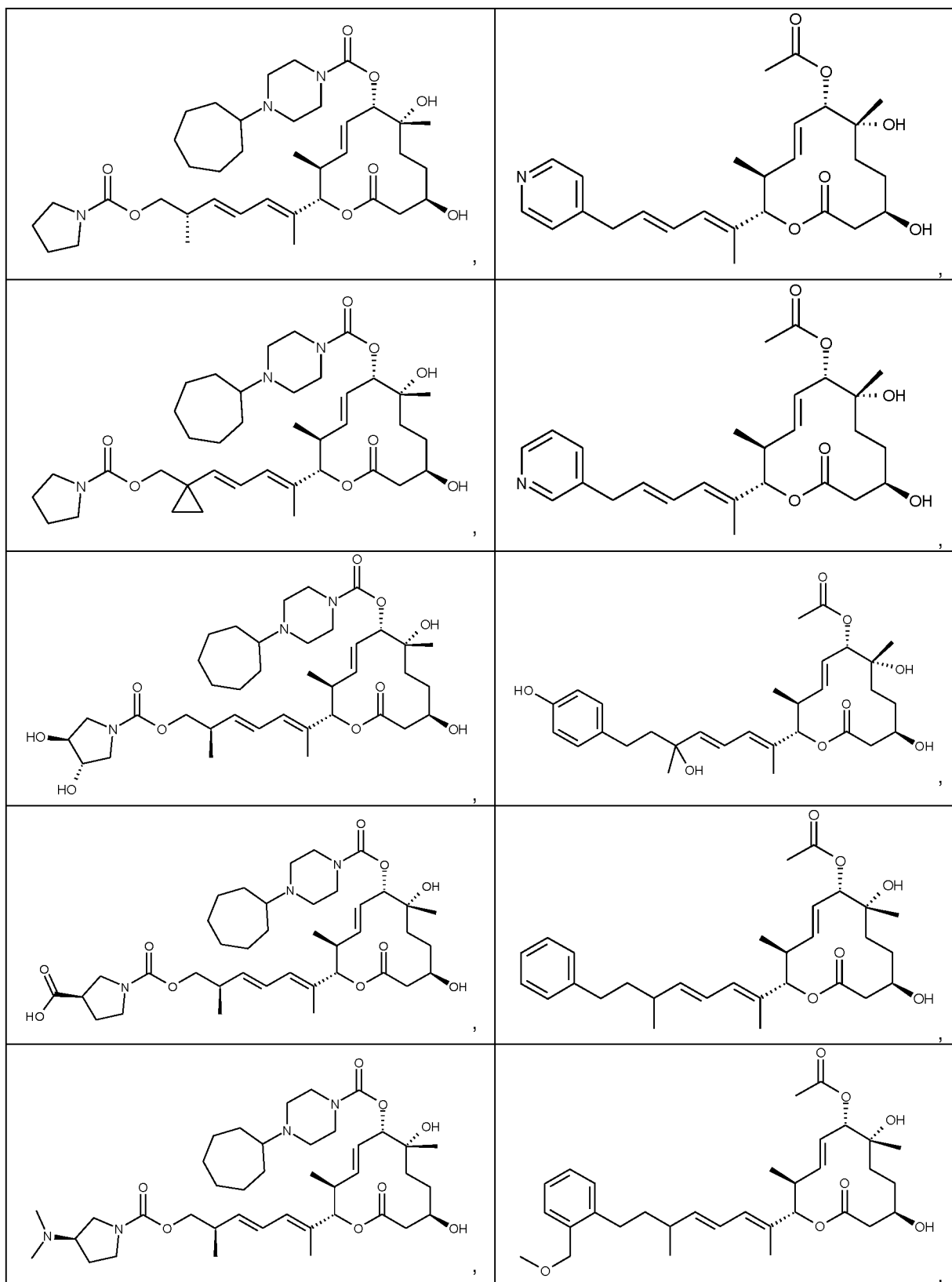


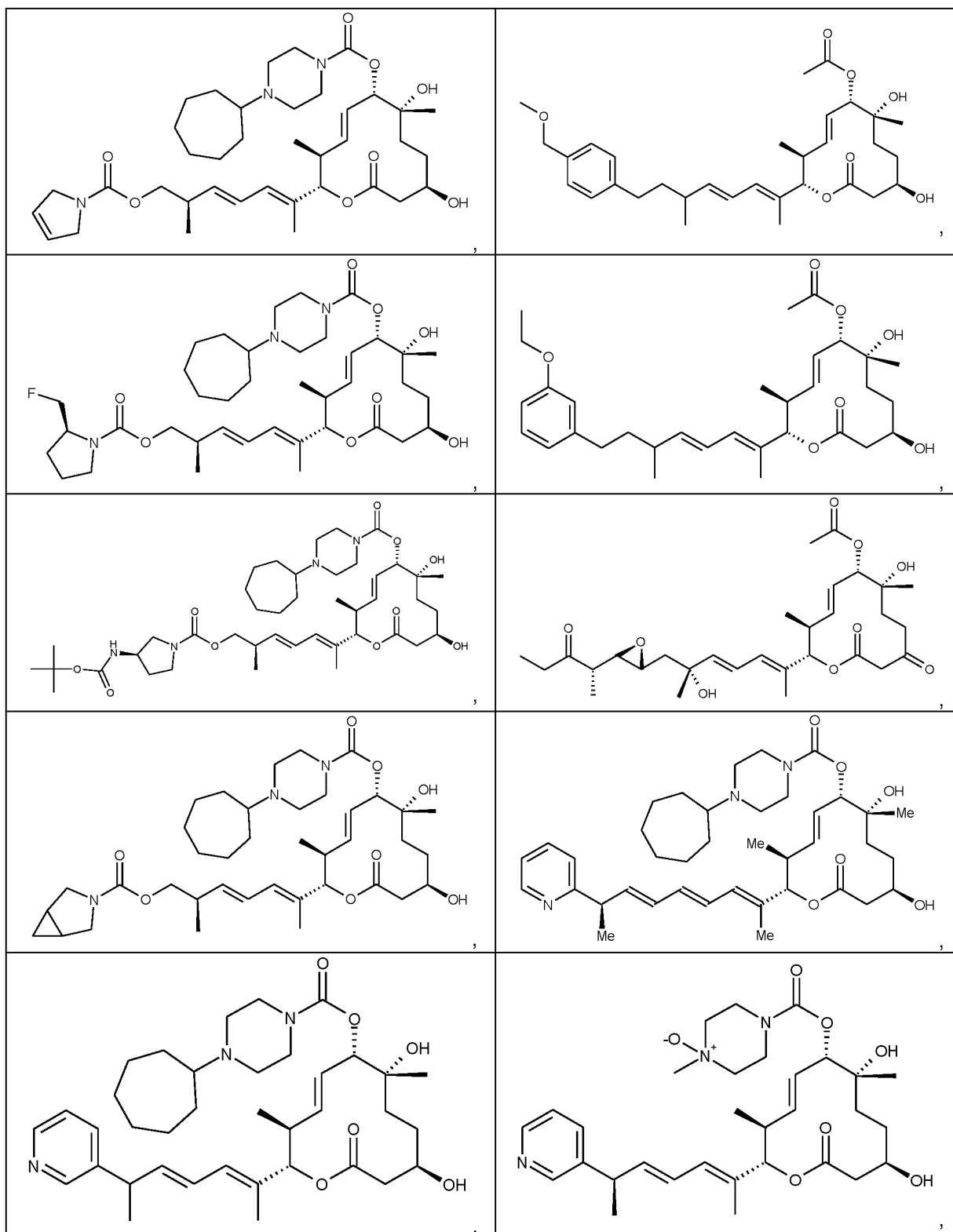


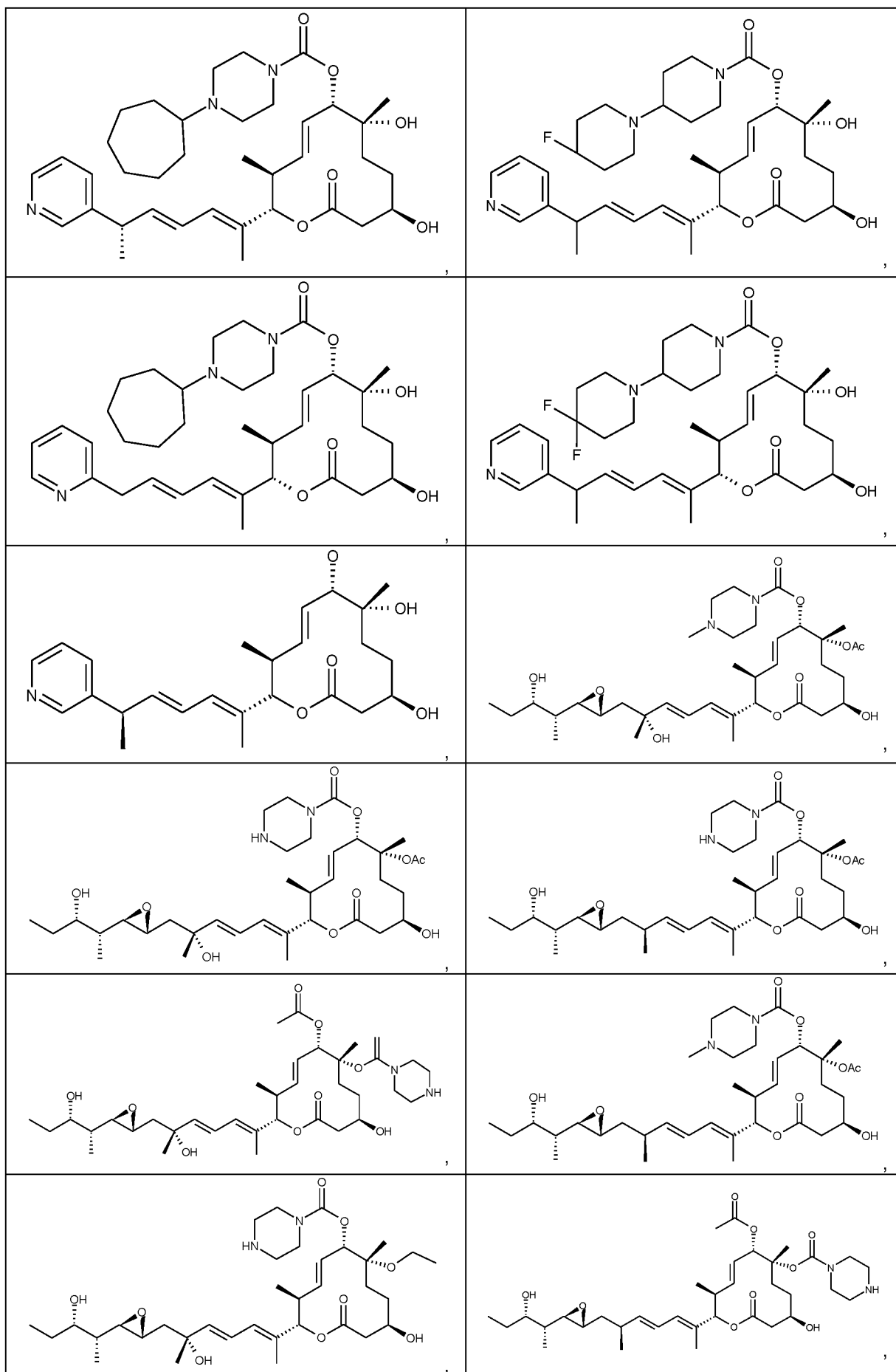


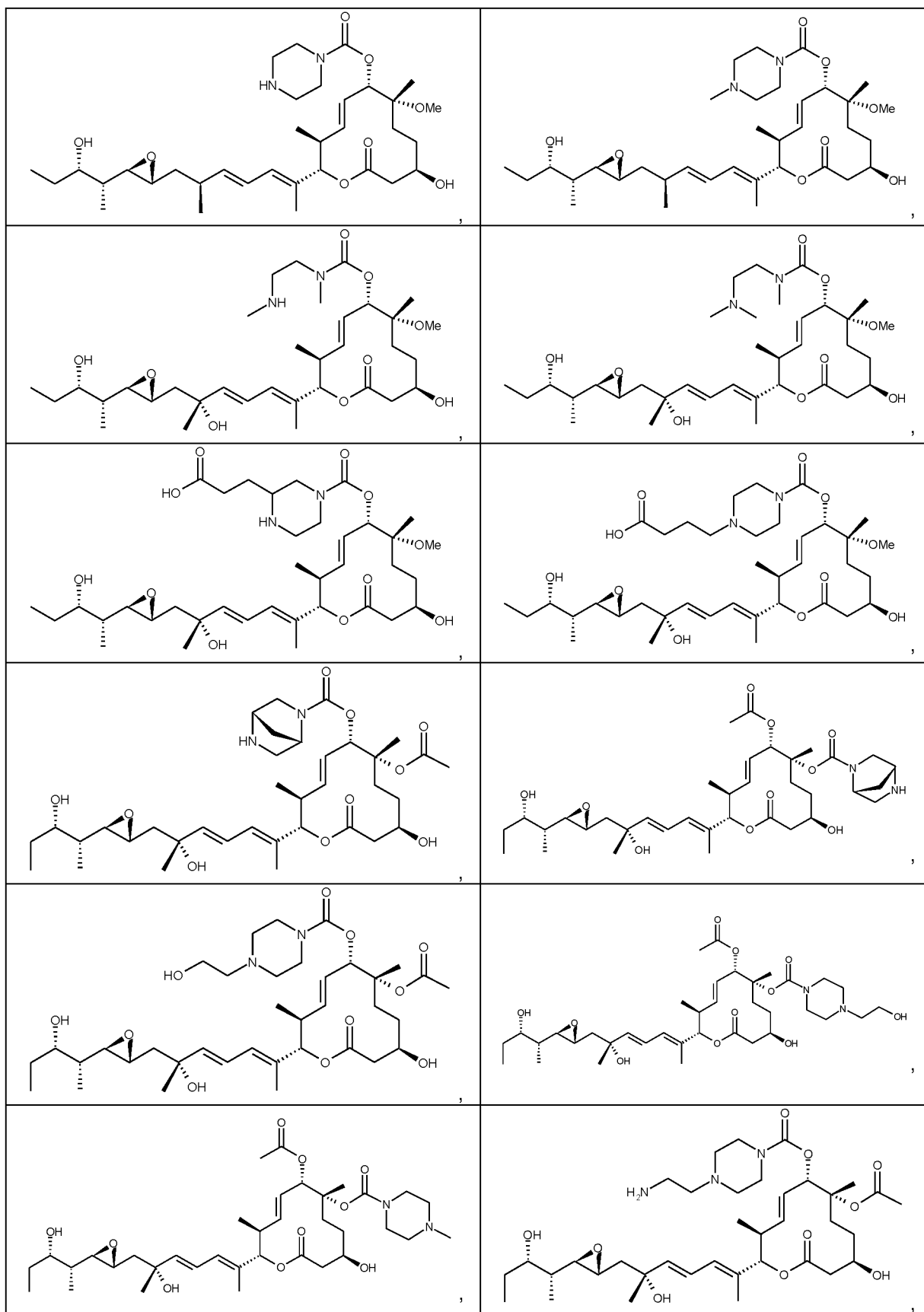


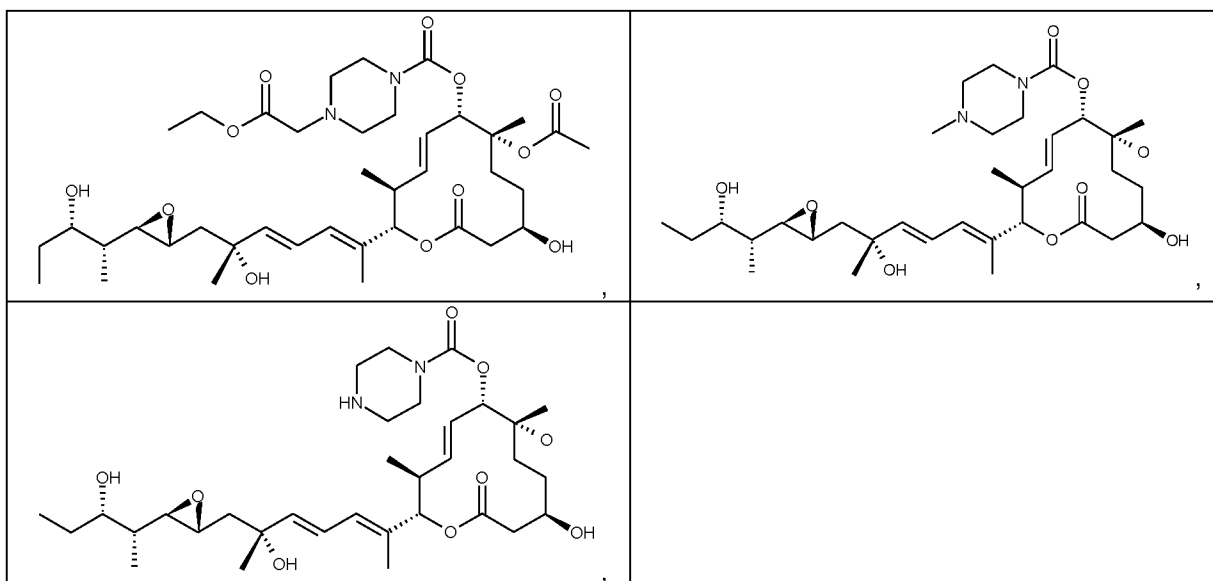












та їхні фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі також розкриті сполуки, вибрані з:

- 5 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-9-оксо-9-піролідин-1-іл]нона-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]карбамоїлокси]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 10 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-(пропілкарбамоїлокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-метил(пропіл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піролідин-1-карбоксилату;
- 15 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-метил(пропіл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептил-4-оксидопіперазин-4-ій-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(диметилкарбамоїлокси)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 20 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(діетилкарбамоїлокси)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-метил(пропан-2-іл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(бутил(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 25 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(бутан-2-іл(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-карбамоїлокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 30 [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-метоксиетил(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 35 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]азетидин-1-карбоксилату;
- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилату;
- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилату;
- 40 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піперидин-1-карбоксилату;

- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл)-(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату;
- 5 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл)-(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату;
- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл)-морфолін-4-карбоксилату;
- 10 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- естеру [(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-3-тіазолідинкарбонової кислоти;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 15 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 20 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбоксилату;
- [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-індол-1-карбоксилату;
- 25 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 30 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-диметилпіролідін-1-карбоніл)окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-диметилпіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 35 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2,3-дигідроіндол-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-фторпіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 40 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(фторметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 45 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2-окса-5-азаспіро[3.4]октан-5-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 50 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]піридин-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(диметиламіно)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 55 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридазин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 60 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-2-ілгепта-

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(фторметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 5 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 10 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-N,N-диметилкарбамату;
 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 15 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 20 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(диметилкарбамоїлокси)-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піролідін-1-карбоксилату;
 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(диметилкарбамоїлокси)-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 25 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(2S)-2-метилпіролідін-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 30 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-карбоксилату;
- 35 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- 40 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-N,N-диметилкарбамату;
- 45 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(диметиламіно)піримідін-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-(2-піролідін-1-ілпіримідін-4-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- 50 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-триетилсилілоксипіролідін-1-іл]піримідін-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]піримідін-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- 55 [(2S,3S,4E,6R)-3-метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідін-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 60 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-

- метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 5 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(3S)-3-(1-фенілтетразол-5-іл)оксипіролідін-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 10 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 15 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбоніламіно)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 20 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]аміно]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбоніламіно)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 25 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідін-1-карбоніламіно)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-
 [метил(піролідін-1-карбоніл)аміно]гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 30 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-циклопропілтриазол-1-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-метоксикарбонілокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 35 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-9-метокси-6-метил-9-оксонона-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(циклопентанкарбоніламіно)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 40 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(циклопентанкарбоніламіно)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 45 естеру [(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-7-[оксо(1-піролідініл)метокси]гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептил-1-піперазинкарбонової кислоти;
 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 50 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-азациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 [(2R,3E,5E)-2-метил-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-метил-6-[(4-метилпіперазин-1-карбоніл)аміно]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]гепта-3,5-дієніл]піролідін-1-карбоксилату;
 55 [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2-метилпентаноату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-4-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
 60

- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- 5 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-7-метил-6-піридин-2-ілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-ацетилоксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- 10 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-фенілгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-тіофен-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 15 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-фенілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-(6-метоксипіридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 20 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-метилпропокси)піридин-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-8-піридин-2-ілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-7-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 25 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-6-гідрокси-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-2-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 30 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-4-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-8-(4-гідроксифеніл)-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 35 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-8-[2-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 40 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-8-[4-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-8-[3-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-6-метил-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-оксопентан-2-іл]оксиран-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-10,12-діоксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- 45 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S,8S)-8-піридин-2-ілнона-2,4,6-триєн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метил-4-оксидопіперазин-4-ій-1-карбоксилату;
- 50 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(4-фторпіперидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату;
- 55 [(4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-тригідрокси-7,11-диметил-12-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-9-ен-2-ону;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-ацетилокси-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-
- 60

- [illegible]

оксооксациклододец-4-ен-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
 (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-дигідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-ен-6-ілпіперазин-1-карбоксилату;

5 та їхні фармацевтично прийнятні солі.

У даному документі розкриті композиції, що містять щонайменше одну сполуку за даним винаходом (наприклад, сполуки формул I, II та III) та/або їхні фармацевтично прийнятні солі та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Щонайменше один фармацевтично прийнятний носій може бути вибраний згідно з конкретним шляхом введення, для якого

10 призначена композиція.
 Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути складені для парентерального введення, перорального введення, введення за допомогою спрею для інгаляції, місцевого введення, ректального введення, назального введення, букального введення, вагінального введення або введення за допомогою імплантованої ємності тощо. Термін "парентеральний", застосований у даному документі, включає методики підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, внутрішньосуглобових, внутрішньосиновіальних, внутрішньогрудинних, внутрішньооболонкових, внутрішньопечінкових, внутрішньоосередкових та внутрішньочерепних ін'єкцій або інфузій. У деяких варіантах здійснення композиції вводять внутрішньовенно, перорально, підшкірно або шляхом внутрішньом'язового введення. Стерильні ін'єкційні форми композицій за даним винаходом можуть являти собою водну або маслянисту суспензію. Дані суспензії можуть бути складені згідно з методиками, відомими з рівня техніки, із застосуванням придатних диспергувальних або змочувальних засобів і суспендувальних засобів. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. До прийнятних середовищ-носіїв і розчинників, які можуть використовуватися, належать вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або середовище для суспендування традиційно використовуються стерильні нелеткі масла.

Можна використовувати будь-яке легке нелетке масло, у тому числі синтетичні моно- або 30 дигліцериди. У приготуванні ін'єкційних препаратів застосовними є жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, також як і натуральні фармацевтично прийнятні масла, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо в їхніх поліоксиетильованих формах. Дані масляні розчини або суспензії можуть також містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергувальні засоби, які зазвичай використовуються за складання фармацевтично прийнятних лікарських форм, у тому 35 числі емульсій і суспензій. Інші широко використововані поверхнево-активні речовини, такі як різновиди Tween, Span, та інші емульгувальні засоби або засоби, що посилюють біодоступність, які широко використовуються у виготовленні фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можуть застосовуватися для цілей одержання складу.

40 У разі перорального введення сполука за даним винаходом (наприклад, формули I, II або III) та/або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути представлені у вигляді лікарської форми, прийнятної для перорального введення, у тому числі без обмеження у вигляді капсул, таблеток, водних суспензій або розчинів. У разі таблеток для перорального застосування широко використововані носії включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Також можна додавати змащувальні засоби, такі як стеарат магнію. У разі перорального введення у формі капсули застосовні розріджувачі включають лактозу та висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії призначені для перорального введення, то активний інгредієнт може бути поєднаний з емульгувальним та/або суспендувальним засобом. За необхідності також можуть бути додані певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

50 Сполуки та композиції за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування різних типів раку, у тому числі таких, які сприйнятливі до засобів, що здійснюють цілеспрямований вплив на сплайсосу, у тому числі SF3B1. Як відзначалося вище, повідомляється, що протипухлинна активність пладієноліду B пов'язана з його цілеспрямованим впливом на комплекс SF3b шляхом інгібування сплайсингу та зміни патерну експресії генів (Kotake et al., "Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide, " Nature Chemical Biology 2007, 3, 570-575). Відомо, що мутації у білку субодиниці 1 фактора сплайсингу 3B (SF3B1) спостерігаються за цілої низки видів раку, таких як гематологічні злоякісні новоутворення та солідні пухлини. Scott et al., "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors, " JNCI 105, 20, 1540-1549.

60 Відповідно, сполуки (наприклад, сполуки формул I, II та III та фармацевтично прийнятні солі

вищевказаних сполук) та композиції за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування гематологічних злоякісних новоутворень, таких як, наприклад, види раку крові (лейкози) та види раку лімфатичних вузлів (лімфоми). Лейкози включають гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), гострий моноцитарний лейкоз (AMoL) тощо. Лімфоми включають лімфому Ходжкіна та неходжкінську лімфому. Інші гематологічні злоякісні новоутворення можуть включати мієлодиспластичний синдром (MDS).

Солідні пухлини включають карциноми, такі як аденокарцинома, наприклад, рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак товстої кишки або колоректальний рак, рак легені, рак шлунка, рак шийки матки, рак ендометрію, рак яєчника, холангіокарциному, гліому, меланому тощо.

Сполуки (наприклад, сполуки формул I, II та III) та їх фармацевтично прийнятні солі та композиції за даним винаходом також можуть застосовуватися для лікування видів раку, які можуть бути сприйнятливими до засобів, що здійснюють цілеспрямований вплив на ген або білок сплайсосоми, відмінний від SF3B1. Далі представлені необмежувальні приклади видів раку, які є сприйнятливими до засобів, що здійснюють цілеспрямований вплив на сплайсому. Отже, сполуки за даним винаходом можна вводити суб'єктам для лікування багатьох таких видів раку або патологічних станів, зокрема, пацієнтам або суб'єктам, що страждають від наступного.

а) Мієлодиспластичний синдром (MDS): див., наприклад, "SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications", Damm F. et al. *Leukemia*, 2011, 1-4; "Frequent pathway mutations in splicing machinery in myelodysplasia", Yoshida K. et al, *Nature*, 2011, 478, 64-69; "Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms", Malcovati L. et al., *Blood*, 2011, 118, 24, 6239-6246; "Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis", Makishima et al, *Blood*, 2012, 119, 3203-3210; "Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts", Pappaemanni, E. et al, *New England J. Med.* 2011, DOI 10.1056/NEJMoa1103283.

б) Хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL): див., наприклад, "Defects in the spliceosomal machinery: a new pathway of leukaemogenesis", Maciejewski, J.P., Padgett, R.A., *Br. J. Haematology*, 2012, 1-9; "Mutations in the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: associations with progression and fludarabine-refractoriness", Rossi et al, *Blood*, 2011, 118, 6904-6908; "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada et al, *Nature Genetics*, 2011, 44, 47-52.

в) Хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML): див., наприклад, Yoshida et al, *Nature* 2011; "Spliceosomal gene mutations are frequent events in the diverse mutational spectrum of chronic myelomonocytic leukemia but largely absent in juvenile myelomonocytic leukemia", Kar S.A. et al, *Haematologia*, 2012, DOI: 10.3324/haematol.2012.064048.

г) Гострий мієлоїдний лейкоз (AML): див., наприклад, Malcovati et al., *Blood* 2011; Yoshida et al, *Nature* 2011.

д) Рак молочної залози: див., наприклад, "Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition," Ellis et al, *Nature*, 2012, 486, 353-360.

е) Увеальна меланома: див., наприклад, "SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma", Furney et al, *Cancer Disc.* 2013, 10, 1122-1129.

ж) Рак ендометрію: див., наприклад, Tefferi et al., "Myelodysplastic syndromes", *N Engl J Med.* 2009; 361:1872-85.

з) Рак шлунка: див., наприклад, *Int J Cancer.* 2013 Jul; 133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors", Je et al.

и) Рак яєчника: див., наприклад, *Int J Cancer.* 2013 Jul; 133(1):260-5, "Mutational analysis of splicing machinery genes SF3B1, U2AF1 and SRSF2 in myelodysplasia and other common tumors", Je et al.

й) Види раку жовчних проток, такі як холангіокарцинома та рак підшлункової залози: див., наприклад, Biankin et al. "Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes", *Nature* 2012, 491, 399-405.

к) Рак легені: див., наприклад, "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia", Quesada et al., *Nature Genetics* 44, 47-52 (2012); Scott et al., "Acquired mutations that affect pre-mRNA splicing in hematologic malignancies and solid tumors", *JNCI* 105, 20, 1540-1549.

Крім того, у Каталозі соматичних мутацій у разі раку (COSMIC) (Wellcome Trust Sanger Institute, Genome Research Limited, England) повідомляється, що мутації SF3B1 були виявлені у

зразках різних типів раку.

Сполука за даним винаходом (наприклад, сполука формули I, II або III) може вводитися суб'єкту в ефективній для лікування або терапевтично ефективній кількості. Кількість сполуки за даним винаходом, яка може бути об'єднана з матеріалом носія для одержання композиції у вигляді одиничної стандартної лікарської форми, буде варіюватися залежно від суб'єкта, який підлягає лікуванню, та конкретного шляху введення. У деяких варіантах здійснення вводять дозу, що становить від 0,01 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла/доба, щонайменше однієї сполуки, розкритої у даному документі. У деяких варіантах здійснення доза становить від 0,01 мг до 50 мг щонайменше однієї сполуки, розкритої у даному документі. У деяких варіантах здійснення вводять від 0,1 мг до 25 мг щонайменше однієї сполуки, розкритої у даному документі. У деяких варіантах здійснення вводять від 5 мг до 40 мг щонайменше сполуки, розкритої у даному документі.

Фахівцю середньої кваліфікації буде зрозуміло, що специфічна доза та схема лікування для конкретного пацієнта будуть залежати від ряду факторів, у тому числі активності специфічної використовуваної сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, режиму харчування, часу введення, швидкості виведення, комбінації лікарських засобів, оцінки лікаря, що здійснює лікування, та важкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість щонайменше однієї сполуки, розкритої в даному документі, буде також залежати від конкретної сполуки/солі, що застосовують.

У деяких варіантах здійснення рак тестують на наявність однієї або декількох мутацій у гені або білку субодиноці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1) та/або щодо нього одержаний позитивний результат тесту на їхню наявність, при цьому наявність мутації(-й) ("позитивний" результат) вказує на те, що рак у суб'єкта є сприйнятливим до способу лікування, який включає введення щонайменше однієї сполуки, розкритої у даному документі, що здійснює цілеспрямований вплив на даний білок та/або сплайсосоми. Приклади таких генів сплайсосоми включають без обмеження гени, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Гени сплайсосоми та потенційні захворювання, пов'язані з ними

Ген сплайсосоми	Захворювання(декілька захворювань)
Субодиноця 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1)	Див. переліки вище
Допоміжний фактор 1 малих ядерних РНК U2 (U2AF1)	MDS, AML, CMML, LUAD, UCEC
Фактор сплайсингу 2 із високим вмістом серину/аргініну (SRSF2)	CMML, MDS, PMF, AML
Білок 2 із "цинковими пальцями" (тип CCCH), РНК-зв'язувальним мотивом і високим вмістом серину/аргініну (ZRSR2)	MDS
Фактор сплайсингу 8, що бере участь у процесингу pre-mRNA (PRPF8)	Пігментна дистрофія сітківки
Допоміжний фактор 2 малих ядерних РНК U2 (U2AF2)	Мієлоїдні неоплазії
Фактор сплайсингу 1 (SF1)	MDS, PRAD, COAD
Субодиноця 1 фактора сплайсингу 3а (SF3A1)	Мієлоїдні неоплазії, OV, COAD
Гомолог В фактора 40 процесингу pre-mRNA PRP40 (PRPF40B)	MDS
Білок 10 із РНК-зв'язувальним мотивом (RBM10)	LUAD
Полі(гС)-зв'язувальний білок 1 (PCBP1)	COAD
Фактор 1, що бере участь у сплайсингу pre-mRNA, "crooked neck" (CRNKL1)	SKCM
Геліказа 9 із DEAH-боксом (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9)	LUSC
Білок 2, подібний до пептидил-проліл-цис/транс-ізомерази (PPIL2)	STAD
Білок 22 із РНК-зв'язувальним мотивом (RBM22)	SKCM
Малий ядерний рибонуклеопротейн Sm D3 (SNRPD3)	LUAD
Передбачувана АТФ-залежна РНК-геліказа DDX5 (DDX5)	GBM, LGG
Фактор, що бере участь у сплайсингу pre-mRNA, з активністю АТФ-залежної РНК-гелікази DHX15 (DHX15)	LUAD
Поліаденілат-зв'язувальний білок 1 (PABPC1)	DLBCL
	Мієлоїдні неоплазії

Скорочення:

MDS = мієлодиспластичний синдром

AML = гострий мієлоїдний лейкоз

5 CMML = хронічний мієломоноцитарний лейкоз

LUAD = аденокарцинома легені

UCEC = рак ендометрію тіла матки

PMF = прогресивний масивний фіброз

PRAD = аденокарцинома передміхурової залози

10 COAD = аденокарцинома товстої кишки

OV = серозна цистаденокарцинома яєчника

SKCM = меланома шкіри

LUSC = плоскоклітинна карцинома легені

STAD = аденокарцинома шлунка

15 GBM = мультиформна гліобластома

LGG = гліома головного мозку низького ступеня злоякисності

DLBCL = дифузна В-великоклітинна лімфома

20 У деяких варіантах здійснення рак у суб'єкта може бути сприйнятливий до способу лікування, який включає введення сполуки, що цілеспрямовано впливає на цей білок та/або сплайсосу, навіть за відсутності таких мутацій у гені або білку сплайсосоми.

Скринінг або тестування на наявність мутацій можна здійснювати за допомогою будь-яких відомих способів, наприклад, шляхом генотипування, фенотипування тощо, за допомогою ампліфікації нуклеїнових кислот, електрофорезу, мікрочипів, блотингу, функціональних аналізів, імунологічних аналізів тощо. Способи скринінгу можуть включати, наприклад, збирання у

25 вказаного суб'єкта біологічного зразка, що містить ракові клітини/ракову тканину. У деяких варіантах здійснення суб'єкта, в якого наявний рак, описаний у даному документі, можна лікувати за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та щонайменше одного додаткового засобу терапії.

30 У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає засіб терапії на основі цитокіну або аналога цитокіну, наприклад, будь-який засіб терапії на основі цитокіну або аналога цитокіну, розкритий у даному документі. Цитокіни являють собою широку категорію малих білків, які, як було показано, залучені в аутокринне передавання сигналу, паракринне передавання сигналу та/або ендокринне передавання сигналу як

35 імуномодулювальні засоби. Ілюстративні цитокіни розкриті в даному документі та включають хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, лімфокіни та фактори некрозу пухлини. Застосовуваний у даному документі термін "цитокін" стосується поліпептиду, що секретується клітиною, який здійснює вплив на функцію інших клітин, що полягає в опосередкуванні імунної відповіді, і термін "засіб терапії на основі цитокіну" стосується введення та/або індукування секреції такого

40 пептиду. У деяких варіантах здійснення цитокін являє собою рекомбінантний цитокін або його аналог. У деяких варіантах здійснення цитокін являє собою аналог цитокіну. Терміни "аналог цитокіну" та "засіб терапії на основі аналога цитокіну" стосуються модифікованого цитокіну, де один або декілька амінокислотних залишків нативного цитокіну були замінені іншими природними або неприродними амінокислотними залишками, та/або де один або декілька

45 природних або неприродних амінокислотних залишків були додані до нативного цитокіну. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі цитокіну або аналога цитокіну передбачає введення щонайменше одного цитокіну або аналога цитокіну пацієнту, який потребує такого лікування.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії містить одну або

50 декілька сконструйованих Т-клітин, що цілеспрямовано впливають на пухлину (наприклад, засіб терапії на основі CAR-T або інших клітин), наприклад, будь-який засіб терапії на основі CAR-T, розкритий у даному документі. Терміни "CAR-T" і "засіб терапії на основі CAR-T" використовуються взаємозамінно для позначення клітини або популяції клітин, модифікованих за допомогою CAR (наприклад, Т-клітини або популяції Т-клітин). У деяких варіантах здійснення химерний Т-клітинний рецептор (CAR) може бути сконструйований із застосуванням

55 антигенрозпізнавальних послідовностей, так що під час експресії CAR на клітині (наприклад, Т-клітині) CAR та/або клітина можуть взаємодіяти з антигеном-мішенню. Наприклад, у деяких варіантах здійснення CAR може бути сконструйований шляхом спочатку ідентифікації антитіл, які розпізнають домен антигенного білка, який експресується на клітинній поверхні. Потім антигенрозпізнавальні послідовності таких антитіл можуть бути злиті з доменом Т-клітинного

60

рецептора для здійснення селективного цілеспрямованого впливу та активації. У деяких варіантах здійснення послідовності CAR клонують у популяції одержаних від пацієнта Т-клітин і забезпечують розмноження клітин із застосуванням доступних нині протоколів. У деяких варіантах здійснення сконструйовані Т-клітини потім переливають назад у кровообіг пацієнта перед проведенням лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, одночасно з цим або після цього. У деяких варіантах здійснення після проведення лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки та/або фармацевтично прийнятної солі пухлинні клітини можуть почати презентувати антиген, наприклад антиген, на який цілеспрямовано впливає популяція сконструйованих Т-клітин. У деяких варіантах здійснення популяція сконструйованих Т-клітин може контактувати із пухлинними клітинами, які презентують антиген, і знищувати їх.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок, наприклад, засіб терапії на основі будь-якого інгібітора контрольних точок, розкритий у даному документі. Контрольні точки імунної відповіді являють собою інгібіторні шляхи, які сповільнюють або зупиняють імунні реакції та запобігають надлишковому пошкодженню тканин унаслідок неконтрольованої активності імунних клітин. Застосовувані в даному документі терміни "інгібітор контрольних точок" та "засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок" використовуються взаємозамінно для позначення будь-якого терапевтичного засобу, у тому числі будь-якої низькомолекулярної хімічної сполуки, антитіла, молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду або будь-яких їхніх фрагментів, який інгібує один або декілька інгібіторних шляхів, завдяки чому забезпечується більш функціональна імунна активність. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок передбачає введення щонайменше одного інгібітора контрольних точок пацієнту, який потребує такого лікування.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає неоантигенну вакцину. У деяких варіантах здійснення лікування передбачає введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та введення неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить пухлинний неоантиген та/або неоантиген, індукований за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення лікування додатково передбачає введення засобу терапії на основі інгібітора контрольних точок. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок цілеспрямовано впливає на PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR та/або KIR. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок цілеспрямовано впливає на PD1/PDL1 (наприклад, являє собою антитіло до PD1 або антитіло до PDL1). У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4 (наприклад, являє собою антитіло до CTLA4). У деяких варіантах здійснення лікування передбачає введення засобу комбінованої терапії, що містить неоантигенну вакцину, після першого (i) введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; та (ii) виявлення наявності неоантигену (наприклад, неоантигену з неоантигенної вакцини). У деяких варіантах здійснення експресію неоантигену відстежують протягом усього курсу лікування. У деяких варіантах здійснення лікування припиняють, якщо неоантигени не виявляються.

У деяких варіантах здійснення в даному документі також розкриті способи лікування пацієнта, здійснювані шляхом індукування утворення антигенів у пухлинних клітинах, на які може цілеспрямовано впливати імунна система пацієнта, здійснюючи кліренс. Без обмеження теорією у деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може забезпечувати продукування неоантигенів, які індукують імунну відповідь, індукують імунну відповідь на двониткову РНК, наприклад, у результаті повторної експресії ендегенних ретровірусів, що наявні в інtronі, та/або продукування неоантигенів, які індукують імуногенну загибель клітин.

Застосовуваний у даному документі термін "неоантиген" стосується будь-якого антигену, впливу якого імунна система раніше не піддавалася, який виникає в результаті однієї або декількох пухлиноспецифічних мутацій та/або в результаті впливу на пухлину щонайменше однієї сполуки, вибраної зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук

формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Пухлиноспецифічні мутації можуть включати міссенс-мутації, зсуви рамки зчитування, транслокації та варіанти сплайсингу mRNA, а також мутації, які впливають на посттрансляційний процесинг, такий як фосфорилування та глікозилювання. У деяких варіантах здійснення такі ілюстративні мутації можуть бути одержані в результаті несинонімічних змін у кодувальній послідовності та/або мутацій, які змінюють процесинг mRNA (наприклад, сплайсинг). У деяких варіантах здійснення всі з цих ілюстративних мутацій можуть зумовлювати молекулярні зміни, які можуть розпізнаватися відповідним Т-клітинним рецептором. У деяких варіантах здійснення ілюстративний неоантиген являє собою неоантиген, індукований доставкою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може індукувати новий варіант сплайсингу mRNA, що зумовлює трансляцію білків, які містять один або декілька нових пептидних доменів, впливу яких імунна система раніше не піддавалася. У деяких варіантах здійснення пухлиноспецифічні мутації можуть являти собою варіанти сплайсингу mRNA, обумовлені доставкою або введенням щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

Без обмеження теорією у деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III, та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може індукувати новий варіант сплайсингу mRNA (наприклад, пропуск екзону, зберігання інтрону), що зумовлює зміну відкритих рамок зчитування та/або кодувальних послідовностей різних генів. У деяких варіантах здійснення дані змінні гени транскрибуються в білки, що містять один або декілька нових пептидних доменів, які розпізнаються імунною системою як чужорідні. У деяких варіантах здійснення один або декілька нових пептидних доменів не існують у білках або в будь-якій іншій частині протеому людини за відсутності лікування за допомогою сполуки. У деяких варіантах здійснення білки, які містять один або декілька нових пептидних доменів, можуть руйнуватися під дією протеасоми з утворенням нових пептидних фрагментів, які виступають як субстрати для механізмів імунопептидної презентації, наприклад, за допомогою презентації за участі МНС. У деяких варіантах здійснення нові пептидні фрагменти, які являють собою неоантигени, можуть бути презентовані в МНС1-зв'язаному пептидомі, наприклад, на пухлинних клітинах.

У деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може зумовлювати одну або декілька властивих пухлинним клітинам подій (наприклад, припинення росту клітин). У деяких варіантах здійснення властива(-і) пухлинним клітинам подія(-і) може(-уть) зумовлювати (1) посилення контакту з фагоцитами (Bracci et al. (2014) Cell Death Differ. 21(1):15-25); (2) переміщення нових пептидних фрагментів у лімфатичний вузол, що дренує пухлину, для контакту з антигенпрезентувальними клітинами; (3) процесинг в антигенпрезентувальних клітинах нових пептидних фрагментів із фагоцитованої пухлинної клітини та презентацію фрагментів як неоантигенів популяціям наївних Т-клітин, що циркулюють; (4) взаємодію нових пептидних фрагментів із Т-клітинами, що експресують рецептори, які розпізнають фрагменти як неоантигени; (5) дозрівання та активацію ефекторних Т-клітин, які зумовлюють відповіді (наприклад, CD4+ та/або CD8+Т-клітин); та/або (6) контакт Т-клітин із додатковими пухлинними клітинами, які піддані обробці за допомогою сполуки та презентують нові пептидні фрагменти, що являють собою неоантигени, на своїй поверхні в складі комплексів із МНС1. У деяких варіантах здійснення властива(-і) пухлинним клітинам подія(-і) може(-уть) зумовлювати або безпосередньо, або опосередковано залучення Т-клітин з ефекторною функцією та/або знищення пухлинних клітин, що презентують неоантиген.

Також, без обмеження теорією у деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може викликати повторну експресію ендегенних ретровірусів, які наявні в інтроні, що зумовлює імунну відповідь на двониткову РНК.

Крім того, без обмеження теорією, у деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може зумовлювати імунотоксичну загибель клітин, яка запускається індукованим сполукою вивільненням неоантигенів, утворених у результаті мутації. У деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї

сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може індукувати імунну відповідь на двониткову РНК. У деяких варіантах здійснення імунна відповідь на двониткову РНК може виникати в результаті повторної експресії ендемічних ретровірусів, наявних в інтроні.

5 У деяких варіантах здійснення імунна відповідь на двониткову РНК може зумовлювати загибель пухлинних клітин. У деяких варіантах здійснення доставка щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може індукувати імуногенну загибель клітин. У деяких варіантах здійснення імуногенна загибель клітин може бути спричинена вивільненням утворених у результаті мутації неоантигенів та/або імунною відповіддю хазяїна на пухлинні клітини.

Відповідно, у деяких варіантах здійснення розкриті способи лікування, що включають індукування неоантигенів за допомогою введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення зниженої дози щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, ніж було б необхідно у разі відсутності індукування неоантигенів. У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення однієї або декількох початкових індукувальних доз для продукування неоантигенів та індукування імунної відповіді (наприклад, перетворення наївних Т-клітин у клітини пам'яті) із наступним зниженням дози або частоти введення (тобто внаслідок комбінованого ефекту щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та імунного цілеспрямованого впливу на неоантигени). У деяких варіантах здійснення лікування може передбачати введення комбінації зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування обумовленої неоантигенами імунної відповіді та щонайменше одного додаткового засобу терапії (наприклад, другого засобу протиракової терапії). Наприклад, у деяких варіантах здійснення лікування може передбачати введення комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування обумовленої неоантигенами імунної відповіді та одного або декількох інгібіторів контрольних точок. У деяких варіантах здійснення лікування може передбачати введення комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування обумовленої неоантигенами імунної відповіді та одного або декількох цитокінів або аналогів цитокіну. У деяких варіантах здійснення лікування може передбачати введення комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування обумовленої неоантигенами імунної відповіді та однієї або декількох неоантигенних вакцин. У деяких варіантах здійснення лікування може передбачати введення комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування обумовленої неоантигенами імунної відповіді та однієї або декількох сконструйованих Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на пухлину (наприклад, CAR-T).

У деяких варіантах здійснення неоантигени можуть застосовуватися для моніторингу ефективності лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Наприклад, після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна одержати зразок від пацієнта (наприклад, біоптат пухлини) та піддати його скринінгу щодо неоантигенів або маркерів імунної або запальної відповіді. Якщо неоантиген та/або імунна відповідь виявлені, може проводитися додаткове лікування, наприклад, за зниженої дози.

У деяких варіантах здійснення розкриті способи лікування, що включають індукування імунної відповіді на двониткову РНК за допомогою введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення розкриті способи лікування, що включають індукування імуногенної загибелі клітин за допомогою введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі

сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна поєднувати з уведенням будь-якого відомого засобу протиракової терапії. Приклади наявних на сьогодні стратегій активації імунітету, доступних для лікування онкологічних захворювань, включають без обмеження лікування за допомогою молекул, що є інгібіторами контрольних точок імунної відповіді (ICI), лікування за допомогою цитокінів або аналогів цитокіну, вакцинацію за допомогою протипухлинних вакцин і конструювання Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на пухлину (наприклад, розмноження лімфоцитів або CAR-T, що інфільтрують пухлини). Ці технології переважно спрямовані на посилення або індукування імунної відповіді на вже наявні пухлинні антигени (або мутації, або абераційну експресію білків клітинної поверхні). Одна або декілька з цих стратегій можуть передбачати одну або декілька мутацій, які здатні індукувати розвиток Т-клітинної відповіді на антиген. Наприклад, відповіді пацієнта на інгібування контрольних точок можуть корелювати з мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами. Крім того, можуть застосовуватися підходи із використанням протиракової вакцини, які базуються на попередньо наявних мутаціях та антигенності цих мутацій.

Сполуки формули I, сполуки формули II, сполуки формули III та фармацевтично прийнятні солі будь-якої з вищевказаних сполук можуть індукувати широкий спектр змін у транскриптомі, які виникають у різних типах клітин. Трансляція цих змінених mRNA може забезпечувати стабільні та відтворювані змінені білки, які продукують MHC1-зв'язувані неопептиди, що характеризуються високою афінністю з різними ізо типами молекул HLA. Без обмеження теорією, внаслідок великої кількості змін у транскриптомі та протеомі лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може збільшувати кількість потенційно реакційноздатних неоантигенів для поліпшеного залучення їх в адаптивну імунну відповідь.

У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачений спосіб індукування утворення щонайменше одного неоантигену за допомогою приведення в контакт неопластичної клітини з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачений спосіб індукування імунної відповіді на двониткову РНК за допомогою приведення в контакт неопластичної клітини з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення у даному винаході передбачений спосіб індукування імуногенної загибелі клітин за допомогою приведення в контакт неопластичної клітини з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана з гематологічного злоякісного новоутворення або солідної пухлини. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з В-клітинного злоякісного новоутворення, лейкозу, лімфоми та мієломи. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з гострого мієлоїдного лейкозу та множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з раку молочної залози (наприклад, HER2-позитивного раку молочної залози), раку шлунка (наприклад, аденокарциноми шлунка), раку передміхурової залози, раку яєчника, раку легені (наприклад, аденокарциноми легені), раку матки (наприклад, серозної карциноми ендометрію матки), карциноми слинних проток, меланоми, раку товстої кишки та раку стравоходу. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з HER2-позитивного раку молочної залози, аденокарциноми шлунка та раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення у даному винаході додатково передбачений спосіб індукування утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвитку Т-клітинної відповіді в суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-

якої з вищевказаних сполук. Також у даному документі у деяких варіантах здійснення передбачений спосіб лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукує щонайменше один неоантиген та/або розвиток Т-клітинної відповіді.

У різних інших варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб індукування імунної відповіді на двониткову РНК у суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Також у даному документі у деяких варіантах здійснення передбачений спосіб лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукує імунну відповідь на двониткову РНК.

У ще одних варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб індукування імуногенної загибелі клітин у суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У даному документі в деяких варіантах здійснення додатково передбачений спосіб лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, що включає щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукує імуногенну загибель клітин.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході додатково передбачений спосіб лікування суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукує імуногенну загибель клітин, у комбінації з одним або декількома додатковими засобами терапії, що передбачають другий засіб.

У деяких варіантах здійснення в терапевтичних способах, описаних у даному документі, кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу, що вводиться, зменшена внаслідок індукування щонайменше одного неоантигену та/або розвитку Т-клітинної відповіді порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу. У деяких варіантах здійснення кількість, що вводиться, щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу зменшена на 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 % або 90 % порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу. У деяких варіантах здійснення частота введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу на щонайменше 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 % або 90 % менша порівняно зі стандартною схемою введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу.

III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу. У деяких варіантах здійснення кількість, що вводиться, та/або доза щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, або другого засобу зумовлюють нижчу системну токсичність та/або поліпшену переносимість.

Застосовуваний у даному документі термін "стандартне дозування" або "стандартна схема введення" стосується будь-якої звичної або загальноприйнятої схеми введення терапевтичного засобу, наприклад схеми, запропонованої виробником, ухваленої регулювальними органами або в інший спосіб протестованої на суб'єктах-людях для задоволення потреб середньостатистичного пацієнта. У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб являє собою щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, з протираковою активністю.

Наприклад, стандартна схема введення трастузумабу, ілюстративного антитіла до HER2, може передбачати внутрішньовенне введення 8 мг/кг за 90 хв. (тиждень 1), а потім внутрішньовенне введення 6 мг/кг за 30-90 хв. через кожні 3 тижні (від тижня 4 до кінця циклу терапії) (Herceptin® (трастузумаб), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2017).

Як інший приклад - стандартна схема введення іпіліумабу, ілюстративного антитіла до CTLA4, що є інгібітором контрольних точок, може передбачати внутрішньовенне введення 3 мг/кг за 90 хв. через кожні 3 тижні у вигляді 4 доз (Yervoy® (іпіліумаб), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2018). Інша стандартна схема введення іпіліумабу може передбачати внутрішньовенне введення 10 мг/кг за 90 хв. через кожні 3 тижні у вигляді 4 доз, а потім 10 мг/кг через кожні 12 тижнів протягом не більш ніж 3 років (Yervoy® (іпіліумаб), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2018).

Як інший приклад - стандартна схема введення ніволумабу, ілюстративного антитіла до PD1, що є інгібітором контрольних точок, може передбачати внутрішньовенне введення 3 мг/кг за 60 хв. через кожні 2 тижні (Opdivo® (ніволумаб), маркування, що відповідає вимогам FDA, 2015).

Як інший приклад - стандартна схема введення атезоліумабу, ілюстративного антитіла до PDL1, що є інгібітором контрольних точок, може передбачати внутрішньовенне введення 1200 мг за 60 хв. через кожні 3 тижні (Tecentriq® (атезоліумаб), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2018).

Як ще один приклад - стандартна схема введення T-DM1, ілюстративного кон'югата антитіла до HER2 та лікарського засобу, може передбачати внутрішньовенне введення 3,6 мг/кг за 90 хв. через кожні 3 тижні (Kadcyla® (T-DM1), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2016).

У деяких варіантах здійснення способи, описані в даному документі, можуть додатково включати введення щонайменше одного додаткового засобу терапії (наприклад, інгібітора контрольних точок, неоантигенної вакцини, цитокіну або аналога цитокіну, CAR-T тощо). У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії, що вводиться, зменшена внаслідок індукування щонайменше одного неоантигену та/або розвитку Т-клітинної відповіді порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії, що вводиться, зменшена внаслідок індукування імунної відповіді на двониткову РНК порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії, що вводиться, зменшена внаслідок індукування імуногенної загибелі клітин порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення кількість, що вводиться,

фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, здійснюють послідовно або з рознесенням у часі з повторним введенням щонайменше одного додаткового засобу терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає введення інгібітора контрольних точок, наприклад будь-якого інгібітора контрольних точок, розкритого в даному документі. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується непереносимістю, несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю інгібітора контрольних точок у разі введення його окремо. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR та/або KIR. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок являє собою антитіло, що має активність інгібітора або агоніста щодо своєї мішені. У деяких варіантах здійснення цілеспрямований вплив інгібітора контрольних точок забезпечується за допомогою інгібіторного антитіла або іншої подібної інгібіторної молекули. В інших варіантах здійснення цілеспрямований вплив інгібітора контрольних точок забезпечується за допомогою антитіла-агоніста або іншої подібної молекули-агоніста.

У деяких інших варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає введення неоантигенної вакцини, наприклад будь-якої неоантигенної вакцини, розкритої в даному документі. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять перед введенням неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять після введення неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять одночасно з введенням неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, повторюють щонайменше один раз після початкового введення. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, застосовувана для повторного введення, зменшена порівняно з кількістю, застосовуваною для початкового введення.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид містить одну або більш ніж одну неоантигенну послідовність.

У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність та/або антигенна частина безпосередньо не перекриваються з канонічною пептидною послідовністю (наприклад, будь-якою з ілюстративних канонічних пептидних послідовностей, перерахованих у таблиці 13) або не складаються з неї.

Застосовуваний у даному документі термін "антигенна частина" або "антигенний фрагмент" неоантигенної послідовності стосується одного або декількох фрагментів неоантигенної послідовності, які зберігають здатність індукувати Т-клітинну відповідь (наприклад, антиген-специфічне розмноження та/або дозрівання популяції(-ій) ефекторних Т-клітин). У деяких варіантах здійснення антигенна частина може також зберігати здатність до інтерналізації, процесингу та/або презентування антигенпрезентувальними клітинами (наприклад, дендритними клітинами). У деяких варіантах здійснення антигенна частина також зберігає функцію примування Т-клітин. У деяких варіантах здійснення довжина антигенної частини

неоантигенної послідовності знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина антигенної частини неоантигенної послідовності знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина антигенної частини неоантигенної послідовності знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина антигенної частини неоантигенної послідовності знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення антигенну частину неоантигенної послідовності (наприклад, антигенну частину під будь-яким із SEQ ID NO: 30-57) або mRNA, що кодує її, складають у вигляді неоантигенної вакцини.

Ілюстративний варіант здійснення антигенної частини являє собою ділянку(ділянки), що фланкує(-ють) амінокислоти 45-53 із SEQ ID NO: 30. Інший ілюстративний варіант здійснення антигенної частини являє собою ділянку(ділянки), що фланкує(-ють) амінокислоти 82-90 із SEQ ID NO: 30. У деяких варіантах здійснення антигенна частина здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в суб'єкта (наприклад, HLA-A*02:01). У деяких інших варіантах здійснення антигенна частина здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 % або щонайменше 45 % суб'єктів у популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення. У деяких варіантах здійснення антигенна частина здатна спричиняти Т-клітинну відповідь щодо пухлини, яка наявна в щонайменше 1 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення.

У деяких варіантах здійснення антигенна частина безпосередньо не перекривається з канонічною пептидною послідовністю або не складається з неї. Термін "канонічна пептидна послідовність", застосовуваний у даному документі, стосується будь-якої безперервної пептидної послідовності, що наявна в протеомі людини за відсутності контакту зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук (наприклад, за відсутності контакту зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук), та/або впливу якої імунна система піддавалася раніше. У деяких варіантах здійснення канонічна пептидна послідовність походить від відкритої рамки зчитування канонічного транскрипту та/або кодується нею. Ілюстративні канонічні пептидні послідовності підкреслені в таблиці 13.

У деяких варіантах здійснення, якщо вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, то канонічна пептидна послідовність може бути одержана з 24 нуклеотидів, розташованих безпосередньо на 5'-кінці рамки до події аберантного сплайсингу, індукованого щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або може кодуватися ними. Таким чином, у деяких варіантах здійснення канонічна пептидна послідовність містить або складається з 8 амінокислот, розташованих безпосередньо в напрямку N-кінця відносно неоантигенної послідовності, утворення якої індуковане щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення, якщо послідовність 5'-кінцевого екзона закінчується кінцевим нуклеотидом кодона, канонічна пептидна послідовність закінчується в кінці екзона. У деяких інших варіантах здійснення, якщо послідовність 5'-кінцевого екзона закінчується одним або двома з трьох нуклеотидів кодона, канонічна пептидна послідовність одержана з 24 нуклеотидів, які передують неповному кодону, та/або кодується ними. У деяких варіантах здійснення 3'-кінцеві послідовності mRNA у разі події аберантного сплайсингу можуть транслюватися в тій самій відкритій рамці зчитування, одержаній від 5'-кінцевого екзона аж до досягнення стоп-кодона, після чого трансляція може закінчуватися. У деяких варіантах здійснення, якщо подія аберантного сплайсингу (наприклад, пропуск екзона) зумовлює зберігання відкритої рамки зчитування канонічного транскрипту, С-кінцева послідовність може транслюватися на додаткові 24 нуклеотиди, що кодують 8 С-кінцевих амінокислот. У деяких варіантах здійснення в даному контексті тільки ділянка вздовж аберантного з'єднання екзонів може кодувати неоантигенну послідовність. У деяких варіантах здійснення, якщо відкрита рамка зчитування зсунута (наприклад, у разі зберігання інтрона), повна С-кінцева послідовність (що кодується 3'-кінцевою mRNA) може кодувати неоантигенну послідовність.

У деяких варіантах здійснення антигенна частина неоантигенної послідовності вибрана шляхом порівняння неоантигенної послідовності із канонічною пептидною послідовністю та

вибору частини неоантигенної послідовності, яка безпосередньо не перекривається з канонічною пептидною послідовністю, не складається з неї та/або не вирівнюється з нею. У деяких варіантах здійснення антигенну частину неоантигенної послідовності можна піддавати скринінгу щодо антигенності та/або функції примування Т-клітин у такий самий спосіб, як і повнорозмірні неоантигенні послідовності (наприклад, неоантигенну послідовність, з якої одержана антигенна частина). У деяких варіантах здійснення антигенну частину неоантигенної послідовності оцінюють щодо антигенності та/або функції примування Т-клітин із застосуванням аналізу примування Т-клітин, такого як ілюстративні експерименти з примуванням Т-клітин, описані в даному документі.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою неоантигенну послідовність, специфічну для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою персоналізовану неоантигенну вакцину для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність, яка застосовується для створення персоналізованої неоантигенної вакцини для суб'єкта, здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в суб'єкта. У деяких варіантах здійснення персоналізована неоантигенна вакцина вибрана шляхом ідентифікації неоантигенів, що експресуються в пухлині суб'єкта, наприклад, після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та вибору вакцини, що містять неоантигенну послідовність, що спостерігається в пухлині пацієнта.

Термін "персоналізована", коли його застосовують для опису неоантигенної вакцини, стосується вакцини, створеної шляхом ідентифікації одного або декількох неоантигенів, які продукуються в пацієнта, переважно неоантигену, ідентифікованого в пацієнта після впливу щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, і потім застосування одного або декількох із цих неоантигенів як основи вакцини для того самого пацієнта. Відповідно, у деяких варіантах здійснення пацієнту вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, і проводять скринінг щодо неоантигенів, які продукуються під час лікування. У деяких варіантах здійснення вибрана неоантигенна вакцина містить неоантигенний пептид або mRNA, які розкриті у даному документі та наявність яких у пацієнта підтверджена після впливу щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або пептидну або mRNA-вакцину можна вводити пацієнту один раз або неодноразово. Відповідно, у деяких варіантах здійснення один або декілька з таких неоантигенів застосовують для створення персоналізованої вакцини, яку вводять пацієнту. У деяких варіантах здійснення один або декілька неоантигенів, застосовуваних для створення персоналізованої вакцини, мають афінність зв'язування з одним або декількома специфічними для пацієнта алелями HLA. У деяких варіантах здійснення у пацієнта експресується один або декілька алелів MHC1, які зв'язуються з одним або декількома неоантигенами. Прогнозування того, чи буде неоантиген зв'язуватися зі специфічним алелем MHC1, можна здійснювати із застосуванням будь-якого способу обчислювального прогнозування, відомого з рівня техніки. Ілюстративні способи обчислювального прогнозування розкриті, наприклад, у Meydan et al. (2013) BMC Bioinformatics 14(Suppl. 2):S13, який включений у даний документ шляхом посилання для таких способів.

У деяких інших варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну послідовність. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну вакцину.

Термін "універсальна", коли він застосовується для опису неоантигенної вакцини, стосується вакцини, що містить пептидну послідовність або послідовність mRNA, які базуються на звичному(-их) або відомому(-их) неоантигені(-ах), що виявляється(-ються) шляхом секвенування неоантигенів, які продукуються в багатьох пацієнтів та/або в зразках тканини пацієнтів, переважно після впливу щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Пептидна послідовність або послідовність mRNA, застосовувані у вакцині, необов'язково мають бути наявні в кожного пацієнта, а виявляються в щонайменше декількох пацієнтів або в зразках тканини пацієнтів. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та

фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або пептидну або mRNA-вакцину можна вводити пацієнту один раз або неодноразово. Відповідно, у деяких варіантах здійснення дану пептидну послідовність або послідовність mRNA застосовують для вакцинування додаткових пацієнтів. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, і потім вводять пептидну або mRNA-вакцину на основі відомого неоантигену для підсилення імунної відповіді на неоантигени, що продукуються під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять універсальну пептидну або mRNA-вакцину і потім вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність (або послідовності), застосовувана для створення універсальної неоантигенної вакцини, вибрана на основі загальної поширеності алеля MHC1 у наведеній популяції пацієнтів (Majers et al. (2007) Hum. Immunol. 68(9):779-88).

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність (наприклад, універсальний неоантиген) здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 % або щонайменше 45 % суб'єктів у популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна спричиняти Т-клітинну відповідь на пухлину, яка наявна в щонайменше 1 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність була ідентифікована шляхом секвенування щонайменше одного неоантигенного пептиду або mRNA, що його кодує, індукованих у суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид містить неоантигенну послідовність, утворення якої індуковане шляхом приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний носій (наприклад, будь-який з ілюстративних носіїв, описаних у даному документі). У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид зв'язаний із фармацевтично прийнятим носієм. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій вибраний із пептиду, сироваткового альбуміну, гемоціаніну фісурели, імуноглобуліну, тиреоглобуліну, овальбуміну, анатоксину або атенуваної похідної анатоксину, цитокіну та хемокіну. У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний носій ковалентно зв'язані через лінкер. У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний носій експресуються у вигляді злитого білка. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний розріджувач. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид та фармацевтично прийнятний ад'ювант.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна неоантигенна mRNA кодує одну або більш ніж одну неоантигенну послідовність.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою неоантигенну послідовність, специфічну для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою персоналізовану неоантигенну вакцину для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в суб'єкта.

У деяких інших варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну послідовність. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну вакцину. У деяких варіантах здійснення неоантигенна

послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 % або щонайменше 45 % суб'єктів у популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення. У деяких варіантах здійснення

5 неопластична послідовність здатна спричиняти Т-клітинну відповідь на пухлину, яка наявна в щонайменше 1 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення.

У деяких варіантах здійснення неопластична послідовність була ідентифікована шляхом секвенування білкової послідовності щонайменше одного неопластичного. У деяких варіантах

10 здійснення неопластична послідовність була ідентифікована шляхом секвенування щонайменше однієї mRNA, яка кодує неопластичний, індукований у суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна неопластична mRNA

15 кодує неопластичну послідовність, утворення якої індуковане шляхом приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті.

У деяких варіантах здійснення неопластична вакцина містить щонайменше одну неопластичну mRNA та фармацевтично прийнятний носій (наприклад, будь-який з ілюстративних носіїв, описаних у даному документі). У деяких варіантах здійснення

25 щонайменше одна неопластична mRNA зв'язана з фармацевтично прийнятним носієм. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій вибраний із пептиду, сироваткового альбуміну, гемоціаніну фісурелі, імуноглобуліну, тиреоглобуліну, овальбуміну, анатоксину або атенуваної похідної анатоксину, цитокіну та хемокіну. У деяких варіантах здійснення неопластична вакцина містить щонайменше одну неопластичну mRNA та фармацевтично

30 прийнятний розріджувач. У деяких варіантах здійснення неопластична вакцина містить щонайменше одну неопластичну mRNA та фармацевтично прийнятний ад'ювант. У деяких варіантах здійснення неопластична mRNA інкапсульована за допомогою інкапсулювального засобу. У деяких варіантах здійснення інкапсулювальний засіб являє собою ліпосому. У деяких варіантах здійснення інкапсулювальний засіб являє собою наночастинку.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає введення цитокіну або аналога цитокіну, наприклад будь-якого цитокіну або аналога цитокіну, розкритих у даному документі. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується

35 непереносимістю, несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю цитокіну або аналога цитокіну у разі введення їх окремо. У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає засіб посилення для Т-клітин. У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFN γ та/або TNF α . У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-2, IL-10, IL-12 та/або IL-15. У деяких варіантах здійснення введення цитокіну або аналога цитокіну підсилює примування Т-клітин після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук

40 формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, унаслідок індукування утворення та презентації неопластичних.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає введення сконструйованих Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на пухлину (тобто CAR-T), наприклад, будь-який засіб терапії на основі CAR-T, розкритий у даному документі.

У деяких варіантах здійснення способи, описані в даному документі, можуть додатково

50 включати виявлення одного або декількох неопластичних та/або Т-клітинної відповіді у суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та, необов'язково, продовження введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлені один або декілька неопластичних та/або Т-клітинна

55 відповідь. У деяких варіантах здійснення виявлення одного або декількох неопластичних та/або Т-клітинної відповіді в суб'єкта вказує на ефективність лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах

60

здійснення лікування продовжують за допомогою додаткового засобу терапії разом зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлені один або декілька неоантигенів та/або Т-клітинна відповідь. У деяких варіантах

здійснення лікування продовжують за зниженого дозування та/або частоти, якщо виявлені один або декілька неоантигенів та/або Т-клітинна відповідь.

У деяких варіантах здійснення способи, описані у даному документі, можуть додатково включати виявлення імунної відповіді на двониткову РНК у суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та необов'язково продовження введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлена імунна відповідь на двониткову РНК. У деяких варіантах здійснення виявлення імунної відповіді на двониткову РНК у суб'єкта вказує на ефективність лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення лікування продовжують за допомогою додаткового засобу терапії разом зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлена імунна відповідь на двониткову РНК. У деяких варіантах здійснення лікування продовжують за зниженого дозування та/або частоти, якщо виявлена імунна відповідь на двониткову РНК.

У деяких варіантах здійснення способи, описані у даному документі, можуть додатково включати виявлення імуногенної загибелі клітин у суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та необов'язково продовження введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлена імуногенна загибель клітин. У деяких варіантах здійснення виявлення імуногенної загибелі клітин у суб'єкта вказує на ефективність лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення лікування продовжують за допомогою додаткового засобу терапії разом зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлена імуногенна загибель клітин. У деяких варіантах здійснення лікування продовжують за зниженого дозування та/або частоти, якщо виявлена імуногенна загибель клітин.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 150 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 100 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 50 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має неопластичне порушення, наприклад гематологічне злоякісне новоутворення або солідну пухлину, або має підозру на його наявність. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибрано з В-клітинного злоякісного новоутворення, лейкозу, лімфоми та мієломи. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибрано з гострого мієлоїдного лейкозу та множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з раку молочної залози, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку легень, раку матки, карциноми слинних проток, меланоми, раку товстої кишки та раку стравоходу. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з HER2-позитивного раку молочної залози, аденокарциноми шлунка та раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході додатково передбачений спосіб лікування суб'єкта, в якого наявні неопластичне порушення або підозра на його наявність, який включає: (а) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, де введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукує утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвиток Т-клітинної відповіді; (б) виявлення одного або декількох неоантигенів та/або Т-

клітинної відповіді в суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук; та (с) продовження введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук, якщо виявлені один або декілька неоантигенів та/або Т-клітинна відповідь. У деяких варіантах здійснення виявлення одного або декількох неоантигенів та/або Т-клітинної відповіді в суб'єкта вказує на ефективність лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення один або декілька неоантигенів містять амінокислотну послідовність під будь-яким із SEQ ID NO: 1-29. У деяких варіантах здійснення один або декілька неоантигенів містять амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 1. У деяких варіантах здійснення один або декілька неоантигенів містять амінокислотну послідовність під SEQ ID NO: 3. У деяких варіантах здійснення один або декілька неоантигенів містять амінокислотну послідовність під будь-яким із SEQ ID NO: 10-13.

У деяких варіантах здійснення можна лікувати пацієнта, у якого наявний рак, описаний у даному документі, за допомогою комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук, і засобу терапії на основі інгібітора контрольних точок.

Як було показано, лікування пацієнтів за допомогою інгібування контрольних точок імунної відповіді має належну ефективність за певних клінічних показань. Нещодавно FDA ухвалило застосування інгібітора контрольних точок у пацієнтів із пухлинами, що виявляють високу мікросателітну нестабільність, незалежно від походження тканини. Ця реєстрація частково базувалася на спостереженні того, що значення частоти відповіді позитивно корелюють із мутаційним навантаженням (Rizvi et al. (2015) *Science* 348(6230):124-8; Hellmann et al. (2018) *Cancer Cell* 33(5):853-861). Оцінки з літератури варіюють за абсолютними числами та залежно від походження, але загалом підтверджують, що вище від порогового значення ~150-250 мутацій імовірність відповіді підвищується. Аналіз даних TCGA демонструє, що великий відсоток пухлин різного походження, які розвиваються у дорослих, має порівняно невелике мутаційне навантаження із несинонімічними змінами (Vogelstein et al. (2013) *Science* 339:1549-58). Більшість ліній різного походження характеризуються середніми значеннями частоти несинонімічних мутацій ~30-80 на пацієнта, які значно нижчі ніж порогові значення, необхідні для підвищення ймовірності відповіді на інгібітори контрольних точок.

Наприклад, як було показано, HER2-позитивний рак молочної залози має в середньому ~60 несинонімічних мутацій, наявних у зразку пацієнта. Однак порогове значення для ефективності лікування за допомогою інгібітора контрольних точок, як згадано вище, за оцінками знаходиться в діапазоні ~150-250 несинонімічних мутацій, тобто пацієнти зі значенням, що становить вище від даного порогового значення, більш імовірно будуть демонструвати повну ремісію, часткову ремісію та/або стабілізацію захворювання, у той час як у пацієнтів зі значенням, що становить нижче від даного порогового значення, більш імовірно виявляється прогресування захворювання. Отже, потрібні стратегії для збільшення спостережуваної кількості несинонімічних мутацій та/або неоантигенів, наявних на пухлинних клітинах, і вони можуть збільшувати загальну імовірність відповідей, наприклад, на засоби терапії на основі інгібітора контрольних точок. Оскільки цитокіни (і їхні аналоги) діють шляхом подібного механізму дії, такі стратегії також можуть підвищувати загальну ймовірність відповіді на засоби терапії на основі цитокінів.

На сьогодні значення частоти відповіді за HER2-позитивного раку молочної залози становлять ~15-25 % (CTI NCT02129556). У деяких варіантах здійснення, розкритих у даному документі, лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук, у комбінації з інгібітором контрольних точок та/або засобом терапії на основі цитокіну може збільшувати такі значення частоти відповіді. У деяких варіантах здійснення лікування за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятих солей будь-якої з вищевказаних сполук, у комбінації з інгібітором контрольних точок та/або засобом терапії на основі цитокіну можна застосовувати щодо будь-якої пухлини, яка розвивається в дорослих, зокрема тих, у яких середня частота несинонімічних мутацій є нижчою за розраховане порогове значення ~150 мутацій. У деяких варіантах здійснення ілюстративні типи раку, які придатні для лікування за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук

формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, окремо або в комбінації з додатковим засобом терапії (наприклад, засобом терапії на основі інгібітора контрольних точок, засобом терапії на основі цитокіну), включають без обмеження рак стравоходу, неходжкінську лімфому, колоректальний рак, рак голови та шиї, рак шлунка, рак ендометрію, аденокарциному підшлункової залози, рак яєчника, рак передміхурової залози, печінковоклітинний рак, гліобластому, рак молочної залози (наприклад, HER2-позитивний рак молочної залози), рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені), хронічний лімфоцитарний лейкоз і гострий мієлоїдний лейкоз. Інші ілюстративні додатні типи раку визначені, наприклад, у Vogelstein et al. (2013) Science 339:1549-58, що включено у даний документ шляхом посилання у всій своїй повноті.

Оскільки застосування багатьох засобів терапії на основі інгібітора контрольних точок зумовлене постійною експресією пухлиноасоційованих антигенів, для ефективності та для "повторної стимуляції" популяцій реактивних Т-клітин необхідні регулярні бустерні введення засобів лікування. Індуцибельна природа неоантигенів, описаних у даному документі, які одержані під дією щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, забезпечує терапевтичні схеми введення, які можуть бути розроблені для посилення імунної відповіді Т-клітин, реактивних щодо неоантигену, водночас обмежуючи виснаження Т-клітин, яке найчастіше спричиняється хронічною стимуляцією антигеном. Наприклад, у деяких варіантах здійснення початкову дозу щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять суб'єкту для запускання аберантного сплайсингу та продукування неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення після закінчення періоду часу, необхідного для продукування білка та презентації антигену, суб'єкту потім вводять початкову дозу інгібітора контрольних точок для стимуляції та/або посилення примування та розмноження ефекторних Т-клітин. У деяких варіантах здійснення період очікування між дозами щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітора контрольних точок становить приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6 або приблизно 7 днів. У деяких варіантах здійснення період очікування становить від приблизно 3 днів до приблизно 5 днів.

У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR. У деяких варіантах здійснення терапевтичний позитивний ефект комбінації терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітора контрольних точок може бути адитивним або суперадитивним.

У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають перед введенням інгібітора контрольних точок.

У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають після введення інгібітора контрольних точок.

У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають одночасно з введенням інгібітора контрольних точок, наприклад, в єдиному складеному продукті або в окремих складених продуктах, що вводяться за одну процедуру.

У деяких варіантах здійснення після закінчення періоду часу, необхідного для примування та розмноження Т-клітин, суб'єкту потім вводять другу або наступну дозу щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для запускання повторної презентації неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення період очікування між початковою дозою інгібітора контрольних точок та другою або наступною дозою, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, становить приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4 або приблизно 5 тижнів. У деяких варіантах здійснення період очікування становить приблизно 3 тижні. У деяких

варіантах здійснення після введення другої або наступної дози щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, імунна система може контактувати з пухлинними клітинами, що презентують неоантиген, та/або спричиняти знищення пухлинних клітин. У деяких варіантах здійснення суб'єкту потім вводять другу або наступну дозу інгібітора контрольних точок для додаткового розмноження популяції ефекторних Т-клітин пам'яті після забезпечення вторинного примування та розмноження Т-клітин.

У деяких варіантах здійснення період очікування між початковою дозою, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та другою або наступною дозою інгібітора контрольних точок становить приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4 або приблизно 5 тижнів. У деяких варіантах здійснення період очікування становить приблизно 3 тижні.

У деяких варіантах здійснення введення доз, що містять терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, згідно з даною ілюстративною початковою схемою лікування може бути "пульсуючим", тобто терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна вводити дозами з тривалими інтервалами (наприклад, приблизно кожні 4 тижні, приблизно кожні 5 тижнів, приблизно кожні 6 тижнів) для забезпечення презентації антигену, залучення Т-клітин, та/або знищення пухлинних клітин, та/або відновлення популяції Т-клітин пам'яті. У деяких варіантах здійснення в більш пізні моменти часу лікування за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна комбінувати з одним або декількома інгібіторами контрольних точок, які цілеспрямовано впливають шляхом відновлення ефекторної функції виснажених популяцій Т-клітин. Наприклад, у деяких варіантах здійснення в більш пізні моменти часу лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна комбінувати з одним або декількома інгібіторами контрольних точок, які цілеспрямовано впливають на PD1/PDL1, LAG3 та/або TIM3. У деяких варіантах здійснення пульсуючий характер презентації неоантигену та примування може забезпечувати введення інгібітора контрольних точок та/або щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, менш часто та/або за нижчих доз. У деяких варіантах здійснення пульсуючий характер презентації неоантигену може забезпечувати один або декілька позитивних ефектів лікування для інгібітора контрольних точок (наприклад, антитіла до CTLA4, такого як іпіліумаб) порівняно з інгібітором контрольних точок, що вводиться без одночасного введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, наприклад, завдяки зниженню потенційного ризику небажаних реакцій, які часто спостерігаються у разі стандартної схеми введення інгібітора контрольних точок.

У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок являє собою інгібітор шляху за участі антигену, асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA4). CTLA4, також відомий як CD152, являє собою білковий рецептор, який негативно регулює імунні відповіді. CTLA4 конститутивно експресується на регуляторних Т-клітинах, але його експресія підвищується у звичайних Т-клітинах лише після активації. Передбачається, що застосовуваний у даному документі термін "інгібітор CTLA4" стосується будь-якого інгібітора CTLA4 та/або шляху CTLA4. Ілюстративні інгібітори CTLA4 включають без обмеження антитіла до CTLA4. Антитіла, що блокують CTLA4, для застосування у людини розробляли на основі активності в доклінічних випробуваннях, спостережуваної на мишачих моделях протипухлинного імунітету. Ілюстративні антитіла до CTLA4 включають без обмеження іпіліумаб (MDX-010) та тремеліумаб (CP-675,206), обидва з яких є повністю людськими. Іпіліумаб являє собою IgG1 із часом напівжиття в плазмі крові, що становить приблизно 12-14 днів; тремеліумаб являє собою IgG2 із часом напівжиття в плазмі крові, що становить приблизно 22 дні. Див., наприклад, Phan et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100:8372-7; Ribas et al. (2005) J Clin Oncol. 23:8968-77; Weber et al. (2008) J Clin Oncol. 26:5950-6. У деяких варіантах здійснення антитіло до CTLA4 являє собою іпіліумаб.

У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок являє собою інгібітор шляху за участі білка 1 програмованої клітинної загибелі (PD1). Шлях за участі білка 1 програмованої клітинної загибелі (PD1) являє собою головний перемикач імунного контролю, який може бути задіяний пухлинними клітинами для подолання активного імунного нагляду Т-клітин. Ліганди для PD1 (PDL1 та PDL2) конститутивно експресуються або можуть бути індуковані в різних пухлинах. Було виявлено, що високий рівень експресії PDL1 (і меншою мірою PDL2) на пухлинних клітинах корелює із поганим прогнозом та слабкою виживаністю за різних інших типів солідних пухлин. Крім того, було висловлене припущення, що PD1 контролює розмноження пухлиноспецифічних Т-клітин у пацієнтів із злоякісною меланою. Ці спостереження передбачають те, що шлях за участі PD1/PDL1 відіграє важливу роль в ухиленні пухлини від розпізнавання імунною системою та може вважатися привабливою мішенню для терапевтичного втручання. Передбачається, що застосовуваний у даному документі термін "інгібітор PD1" стосується будь-якого інгібітора PD1 та/або шляху за участі PD1. Ілюстративні інгібітори PD1 включають без обмеження антитіла до PD1 та до PDL1. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок являє собою антитіло до PD1. Ілюстративні антитіла до PD1 включають без обмеження ніволумаб та пембролізумаб (MK-3475). Ніволумаб, наприклад, являє собою повністю людське антитіло до інгібітора контрольних точок імунної відповіді PD1 на основі імуноглобуліну G4 (IgG4), яке порушує взаємодію рецептора PD1 із його лігандами PDL1 та PDL2, у такий спосіб забезпечуючи інгібування клітинної імунної відповіді (Guo et al. (2017) *J Cancer* 8(3):410-6). У деяких варіантах здійснення антитіло до PD1 являє собою ніволумаб. Пембролізумаб, наприклад, являє собою ефективне та високоселективне гуманізоване mAb, що належить до ізотипу IgG4/каппа, розроблене для безпосереднього блокування взаємодії між PD1 та його лігандами: PDL1 та PDL2. Пембролізумаб значно збільшує опосередковані Т-лімфоцитами імунні відповіді в культивованих клітинах крові від здорових донорів-людей, пацієнтів із раком та приматів. Також повідомлялося про те, що пембролізумаб модулює рівень інтерлейкіну-2 (IL-2), фактора некрозу пухлини альфа (TNF α), інтерферону-гамма (IFN γ) та інших цитокінів. Ілюстративні антитіла до PDL1 включають без обмеження атезолізумаб, авелумаб та дурвалумаб. Атезолізумаб, наприклад, являє собою гуманізоване mAb на основі IgG1, яке, як повідомлялося, блокує взаємодію PD1/PDL1 шляхом цілеспрямованого впливу на експресований PDL1 на різних видах злоякісних клітин. Дане блокування шляху PD1/PDL1 може стимулювати імунні захисні механізми проти пухлин (Abdin et al. (2018) *Cancers (Basel)* 10(2):32). У деяких варіантах здійснення антитіло до PDL1 являє собою атезолізумаб.

У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR та/або KIR. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає як інгібіторне антитіло або інша подібна інгібіторна молекула (наприклад, інгібіторне антитіло до CTLA4 або до PD1/PDL1). В інших певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок здійснює цілеспрямований вплив як агоніст для мішені; приклади з даного класу включають молекули, що стимулюють мішені OX40, CD40 та/або GITR. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок, який цілеспрямовано впливає на OX40, CD40 та/або GITR, являє собою антитіло-агоніст. Антитіла-агоністи, спрямовані проти OX40, можуть виконувати подвійну роль: інгібувати супресію під дією регуляторних Т-клітин, при цьому посилювати функції ефекторних Т-клітин. Також було показано, що антитіла-агоністи до GITR роблять ефекторні Т-клітини більш стійкими до інгібування, індукованого регуляторними Т-клітинами (Karakı et al. (2016) *Vaccines (Basel)* 4(4):37). Подібно антитіла-агоністи до CD40 демонструють залежну від Т-клітин протипухлинну активність. Активація CD40 на дендритних клітинах збільшує перехресну презентацію пухлинних антигенів та, отже, кількість активованих ефекторних Т-клітин, спрямованих на пухлину (Ellmark et al. (2015) *Oncimmunol.* 4(7):e1011484).

У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4 (наприклад, являє собою антитіло до CTLA4). У певних варіантах здійснення цілеспрямований вплив на CTLA4 полегшує примування та активацію наївних Т-клітин. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на OX40 (наприклад, являє собою антитіло до OX40). У певних варіантах здійснення цілеспрямований вплив на OX40 посилює розмноження ефекторних Т-клітин. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CD40 (наприклад, являє собою антитіло до CD40). У певних варіантах здійснення цілеспрямований вплив на CD40 пригнічує "толерогенне" примування Т-клітин та/або утворення регуляторних Т-клітин. У певних варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на GITR (наприклад, являє собою антитіло до GITR). У певних варіантах здійснення цілеспрямований вплив на GITR пригнічує активність

регуляторних Т-клітин. У певних варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії (наприклад, ефект щодо щонайменше одного симптому або ризику/швидкості прогресування захворювання) за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та засобу, який цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR, є адитивним. У деяких варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та засобу, що цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR, є суперадитивним (тобто синергічним).

Стратегії лікування на основі інгібітора контрольних точок базуються на гіпотезі, що лікування полегшує та/або посилює примування Т-клітин під час відповідей на пухлини, які характеризуються слабкою або недостатньою антигенністю (наприклад, CTLA4), або що лікування відновлює та/або посилює Т-клітини, які відповідають на пухлинні антигени, але "виснажилися" внаслідок постійної презентації антигену (наприклад, PD1, PDL1) (Chen and Mellman (2013) Immunity 39(1):1-10). Приклади придатних засобів терапії та засобів для інгібування контрольних точок, наприклад антитіла до PD1, до PDL1 або до CTLA4, відомі з рівня техніки. Див., наприклад, WO 2001/014424 WO 2013/173223, WO 2016/007235.

Комбінування цих відповідей завдяки примованим Т-клітинам після терапії інгібітором контрольних точок із лікуванням для індукування утворення неоантигенів у пухлинних клітинах (наприклад, шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук), на які може реагувати примована імунна система, може забезпечувати сприятливий синергізм. Оскільки неоантигени, утворені під дією сполук, вибраних зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, ще не були презентовані для примування Т-клітин, комбінація з інгібітором CTLA4 може бути особливо сприятливою. У деяких варіантах здійснення лікування включає введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для індукування продукування неоантигенів, а також початкове введення інгібітора CTLA4 для стимуляції примування CD8 Т-клітин, здійснюване перед введенням, одночасно з ним або після нього. У деяких варіантах здійснення пацієнту проводять додаткові введення інгібітора CTLA4, наприклад, для додаткової стимуляції примування та/або активації популяцій CD8, реактивних щодо неоантигену. У деяких варіантах здійснення для збільшення презентації неоантигену в пухлині пацієнту можна здійснювати додаткові введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Повторні введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та засобу терапії на основі інгібітора контрольних точок, можуть відбуватися одночасно або із застосуванням рознесених у часі інтервалів. У деяких варіантах здійснення лікування додатково включає лікування водночас за допомогою введення інгібітора PD1/PDL1, наприклад, для відновлення ефекторної функції виснажених Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на неоантиген, у межах мікрооточення пухлини.

Застосовувані у даному документі терміни "комбінація" або "комбінована терапія" стосуються введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, разом з додатковим засобом або засобом терапії (наприклад, інгібітором контрольних точок, цитокіном або аналогом цитокіну, неоантигенною вакциною, CAR-T), у рамках схеми лікування, призначеної для забезпечення сприятливого (тобто адитивного або синергічного) ефекту від сумісної дії одного або декількох засобів, що вводяться. У деяких варіантах здійснення комбінація також може включати один або декілька додаткових засобів, у тому числі без обмеження хімотерапевтичних засобів, засобів, що перешкоджають ангіогенезу, і засобів, які знижують імунну супресію (наприклад, другий інгібітор контрольних точок). Сприятливий ефект комбінації включає без обмеження фармакокінетичну або фармакодинамічну спільну дію, що забезпечується комбінацією терапевтичних засобів. Введення таких терапевтичних засобів у комбінації зазвичай здійснюють протягом певного періоду часу (наприклад, хвилин, годин, днів або тижнів залежно від вибраної комбінації).

Застосовувані в даному документі терміни "що вводиться в комбінації" або "спільне

введення" означають, що два або більше різних засобів лікування доставляються в суб'єкта протягом часу, під час якого суб'єкт страждає на медичний патологічний стан (наприклад, рак або неопластичне порушення) в будь-якому порядку. Наприклад, у деяких варіантах здійснення два або більше засобів лікування доставляються після того, як у суб'єкта було діагностовано захворювання або порушення, і перед тим, як захворювання або порушення були вилікувані або усунені, або коли суб'єкт був ідентифікований як такий, що має ризик його розвитку, але до того як у суб'єкта розвинулися симптоми захворювання. У деяких варіантах здійснення все ще здійснюють доставляння одного засобу лікування, коли починають доставляння другого засобу лікування, отже, наявне перекривання. У деяких варіантах здійснення доставляння першого та другого засобу лікування починають одночасно. Такі типи доставляння іноді в даному документі називаються "одночасним", "спільним" або "супутнім" доставлянням. В інших варіантах здійснення доставляння одного засобу лікування закінчується перед початком доставляння другого засобу лікування. Цей тип доставляння іноді в даному документі називається "почерговим" або "послідовним" доставлянням.

У деяких варіантах здійснення два засоби лікування (наприклад, щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітор контрольних точок) містяться в одній і тій самій композиції. Такі композиції можна вводити в будь-якій придатній формі та за допомогою будь-якого придатного шляху. В інших варіантах здійснення два засоби лікування (наприклад, щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітор контрольних точок) вводять в окремих композиціях у будь-якій придатній формі та за допомогою будь-якого придатного шляху. Наприклад, у деяких варіантах здійснення композицію, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та композицію, що містить інгібітор контрольних точок, можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку в різні моменти часу; у будь-якому разі їх слід вводити достатньо близько за часом для забезпечення необхідного терапевтичного або профілактичного ефекту.

У варіантах здійснення, які передбачають або одночасне, або послідовне доставляння, лікування може бути більш ефективним унаслідок комбінованого введення. У деяких варіантах здійснення перший засіб лікування є більш ефективним, наприклад, еквівалентний ефект спостерігають із меншою кількістю першого засобу лікування (наприклад, за більш низької дози), ніж спостерігали б, якщо перший засіб лікування вводили за відсутності другого засобу лікування. У деяких варіантах здійснення перший засіб лікування є більш ефективним, так що зниження важкості симптому або іншого параметра, асоційованого із захворюванням або порушенням, є більшим, ніж спостерігали б у разі доставляння першого засобу лікування за відсутності другого засобу лікування. В інших варіантах здійснення аналогічну ситуацію спостерігають для другого засобу лікування. У деяких варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії (наприклад, ефект щодо щонайменше одного симптому або ризику/швидкості прогресування захворювання) є адитивним. У деяких варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії є суперадитивним.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку в суб'єкта, який потребує цього, та/або в суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та щонайменше одного додаткового засобу терапії (наприклад, засобу терапії на основі інгібітора контрольних точок, цитокіну або аналога цитокіну, неоантигенної вакцини, CAR-T). У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукують утворення щонайменше одного неоантигену та/або розвиток Т-клітинної відповіді. У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукують імунну відповідь на двониткову РНК. У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, індукують імуногенну загибель клітин. У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії може передбачати щонайменше один, щонайменше два, щонайменше три, щонайменше

варіантах здійснення кількість щонайменше одного додаткового засобу терапії, застосовувана для повторного введення, знижена відносно стандартної дози щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше одного додаткового засобу терапії, застосовувана для повторного введення, знижена на 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 % або 90 % відносно стандартної дози щонайменше одного додаткового засобу терапії.

У деяких варіантах здійснення повторне введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, здійснюють одночасно з повторним введенням щонайменше одного додаткового засобу терапії. У деяких варіантах здійснення повторне введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, здійснюють послідовно або з рознесенням у часі з повторним введенням щонайменше одного додаткового засобу терапії.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку в суб'єкта, який потребує цього, та/або суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та засобу терапії на основі інгібітора контрольних точок. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі інгібітора контрольних точок передбачає введення щонайменше одного інгібітора контрольних точок. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується непереносимістю, несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю щонайменше одного інгібітора контрольних точок у разі введення його окремо. У деяких варіантах здійснення можна вважати, що суб'єкт характеризується несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю щонайменше одного інгібітора контрольних точок, як визначено із застосуванням, наприклад, імунозалежних критеріїв відповіді на імунотерапію (irRC) та/або імунозалежних критеріїв оцінки відповіді на імунотерапію за солідних пухлин (irRECIST). Див., наприклад, Wolchok et al. (2009) Clin Cancer Res. 15(23):7412-20; Bohnsack et al. "Adaptation of the Immune-Related Response Criteria: irRECIST" (Abstract 4958) ESMO 2014. Ілюстративні критерії можуть включати критерії, застосовувані в рівні техніки для визначення того, коли стан пухлин у пацієнтів із раком поліпшується ("відповідь"), залишається таким самим ("стабілізація") або погіршується ("прогресування") під час лікування, у разі якщо оцінюваний засіб лікування являє собою імунний протипухлинний лікарський засіб (наприклад, інгібітор контрольних точок). У деяких варіантах здійснення можна вважати, що суб'єкт характеризується непереносимістю щонайменше одного інгібітора контрольних точок, якщо у суб'єкта спостерігається одне або більш ніж одне небажане (ступеня 2+) явище, ідентифіковане для відповідного інгібітора контрольних точок (наприклад, іпілімумабу). Наприклад, у деяких варіантах здійснення можна вважати, що суб'єкт характеризується непереносимістю засобу лікування на основі іпілімумабу, якщо в суб'єкта спостерігається одне або декілька небажаних явищ, вибраних з ентероколіту, гепатиту, дерматиту (у тому числі токсичного епідермального некролізу), нейропатії та ендокринопатії (Yervoy® (іпілімумабу), додаток до маркування, що відповідає вимогам FDA, 2018).

У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на PD1/PDL1, CTLA4, OX40, CD40, LAG3, TIM3, GITR та/або KIR. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CTLA4, OX40, CD40 та/або GITR. У деяких варіантах здійснення цілеспрямований вплив інгібітора контрольних точок забезпечується за допомогою інгібіторного антитіла або іншої подібної інгібіторної молекули. У деяких інших варіантах здійснення цілеспрямований вплив інгібітора контрольних точок забезпечується за допомогою антитіла-агоніста або іншої подібної молекули-агоніста. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок передбачає інгібітор шляху за участі антигену 4, асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA4). У деяких варіантах здійснення інгібітор CTLA4 являє собою антитіло до CTLA4. У деяких варіантах здійснення антитіло до CTLA4 являє собою іпілімумаб. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок передбачає інгібітор шляху за участі білка 1 програмованої клітинної загибелі (PD1). У деяких варіантах здійснення інгібітор PD1 являє собою антитіло до PD1. У деяких варіантах здійснення антитіло до PD1 являє собою ніволумаб. У деяких варіантах здійснення інгібітор PD1 являє собою антитіло до PDL1. У деяких варіантах здійснення антитіло до PDL1 являє собою атезоліумаб. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок передбачає інгібітор CTLA4 та інгібітор PD1. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок

цілеспрямовано впливає на OX40. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на CD40. У деяких варіантах здійснення інгібітор контрольних точок цілеспрямовано впливає на GITR. У деяких варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії (наприклад, ефект щодо щонайменше одного симптому або ризику/швидкості прогресування захворювання) за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітора контрольних точок (наприклад, антитіла або молекули, що цілеспрямовано впливають на CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40 та/або GITR) є адитивним. У деяких варіантах здійснення позитивний ефект комбінованої терапії за допомогою терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та інгібітора контрольних точок (наприклад, антитіла або молекули, що цілеспрямовано впливають на CTLA4, PD1/PDL1, OX40, CD40 та/або GITR) є суперадитивним (тобто синергічним).

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку в суб'єкта, який потребує цього, та/або суб'єкта із неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та засобу терапії на основі цитокіну або аналога цитокіну. У деяких варіантах здійснення засіб терапії на основі цитокіну або аналога цитокіну передбачає введення щонайменше одного цитокіну або аналога цитокіну. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується непереносимістю, несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю щонайменше одного цитокіну або аналога цитокіну під час введення їх окремо.

У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає засіб посилення для Т-клітин. У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFN γ та/або TNF α . У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-2, IL-10, IL-12 та/або IL-15. У деяких варіантах здійснення введення цитокіну або аналога цитокіну підсилює примування Т-клітин після введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, внаслідок індукування та презентації неоантигенів.

У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-2. У деяких варіантах здійснення IL-2 посилює сигнали в ефекторних клітинах, сприяючи їх розмноженню (Rosenberg (2014) J Immunol. 192(12):5451-8). У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-10. У деяких варіантах здійснення IL-10 посилює примування та активацію CD8+Т-клітин (Mumm et al. (2011) Cancer Cell 20(6):781-96). У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-12. У деяких варіантах здійснення IL-12 поєднує вроджену та адаптивну імунні відповіді з посиленням антиген-специфічного примування та цілеспрямованого впливу (Tugues et al. (2015) Cell Death Differ. 22(2):237-46). У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IL-15. У деяких варіантах здійснення IL-15 посилює примування та/або активацію ефекторних Т-клітин (CD8). У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає IFN γ . У деяких варіантах здійснення IFN γ доповнює секрецію IFN γ ефекторними Т-клітинами. У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну передбачає TNF α . У деяких варіантах здійснення TNF α доповнює секрецію TNF α ефекторними Т-клітинами.

У деяких варіантах здійснення початкову дозу, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять суб'єкту для запускання аберантного сплайсингу та продукування неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення після закінчення періоду часу, необхідного для продукування білка та презентації антигену, суб'єкту потім вводять початкову дозу цитокіну або аналога цитокіну для посилення та/або поліпшення примування та розмноження ефекторних Т-клітин. У деяких варіантах здійснення період очікування між дозами щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та цитокіну або аналога цитокіну становить приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6 або приблизно 7 днів. У деяких варіантах здійснення період очікування становить від приблизно 3 днів до приблизно 5 днів. У деяких варіантах здійснення цитокін або аналог цитокіну являють собою IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFN γ та/або TNF α . У деяких варіантах здійснення терапевтичний позитивний ефект щонайменше

однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та цитокіну або аналога цитокіну може бути адитивним або суперадитивним.

У деяких варіантах здійснення після закінчення періоду часу, необхідного для примування та розмноження Т-клітин, суб'єкту потім вводять другу або наступну дозу терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, для запускання повторної презентації неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення період очікування між початковою дозою цитокіну або аналога цитокіну та другою або наступною дозою, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, становить приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4 або приблизно 5 тижнів. У деяких варіантах здійснення період очікування становить приблизно 3 тижні. У деяких варіантах здійснення наступні дози цитокіну або аналога цитокіну можуть бути введені, наприклад, почергово з наступними дозами, що містять терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення після введення другої або наступної дози, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, імунна система може контактувати із пухлинними клітинами, що презентують неоантиген, та/або спричиняти знищення пухлинних клітин. У деяких варіантах здійснення введення доз, що містять терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, згідно з даною ілюстративною початковою схемою лікування може бути "пульсуючим", тобто щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, можна вводити дозами із тривалими інтервалами (наприклад, приблизно кожні 4 тижні, приблизно кожні 5 тижнів, приблизно кожні 6 тижнів) для забезпечення презентації антигену, залучення Т-клітин, та/або знищення пухлинних клітин, та/або відновлення популяції Т-клітин пам'яті.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 150 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 100 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 50 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має неопластичне порушення, наприклад гематологічне злоякісне новоутворення або солідну пухлину, або має підозру на його наявність. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з В-клітинного злоякісного новоутворення, лейкозу, лімфоми та мієломи. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з гострого мієлоїдного лейкозу та множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з раку молочної залози, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку легені, раку матки, карциноми слинних проток, меланоми, раку товстої кишки та раку стравоходу. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з HER2-позитивного раку молочної залози, аденокарциноми шлунка та раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт потребує способу лікування раку. У деяких варіантах здійснення рак являє собою гематологічне злоякісне новоутворення або солідну пухлину. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з В-клітинного злоякісного новоутворення, лейкозу, лімфоми та мієломи. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з гострого мієлоїдного лейкозу та множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з раку молочної залози, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку легені, раку матки, карциноми слинних проток, меланоми, раку товстої кишки та раку стравоходу. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з HER2-позитивного раку молочної залози, аденокарциноми шлунка та раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення можна лікувати пацієнта, в якого наявний рак, описаний у даному документі, за допомогою комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенної вакцини. Без обмеження теорією вакцини,

застосовувані окремо або в комбінації із молекулами, що являють собою інгібітор контрольних точок імунної відповіді (ICI), показали себе перспективними в клінічних дослідженнях ранніх фаз (Ott et al. (2017) *Nature* 547(7662):217-21; Sahin et al. (2017) *Nature* 547(7662):222-6), але зазвичай потрібне секвенування мутацій у пухлині в пацієнта (Ott et al. (2017) *Nature* 547(7662):217-21; Aldous and Dong (2018) *Bioorg. Med. Chem.* 26(10):2842-9). Отже, дія вакцин зазвичай залежить від достатніх кількостей несинонімічних мутацій, які є антигенними. Загалом у пухлинах із дуже низьким мутаційним навантаженням наявна невелика кількість антигенів-кандидатів, і в разі пухлин із швидким ростом наявний обмежений час для ідентифікації та одержання специфічних для пацієнта вакцин.

До сьогодні спроби розробити вакцини, які характеризувалися б широким охопленням імуногенності для великого відсотка пацієнтів, були зосереджені на білках, які або часто мутують, або ектопічно надекспресуються або ампліфікуються та/або які існують у вигляді "власних" білків в організмі. Крім того, ці білки зазвичай експресуються в тканинах, на які не здійснює вплив імунна система (наприклад, нейронні маркери, які експресуються в типах нейроендокринних пухлин), водночас інші білки можуть у нормі експресуватися під час ембріогенезу (наприклад, ракові ембріональні антигени). Отже, застосовність вакцин, в яких використовують такі білки як антигени, зазвичай обмежена специфічними лініями походження або підгрупами пухлини, в яких наявні один або декілька антигенів. Застосовність вакцини також буде необхідно підтверджувати шляхом секвенування зразків пухлини пацієнта, що може потребувати багато часу.

До того ж, якщо такі антигени існують у вигляді "власних" білків, імунна система, імовірно, буде примована для розпізнавання таких білків як "власних" і, отже, не буде відповідати. Або альтернативно, якщо імунна система здатна забезпечувати ефекторну відповідь на такі антигени, вона може призводити до побічних ефектів, пов'язаних із впливом на мішені, у тканинах, де може експресуватися антиген. В обох цих випадках однією з ключових проблем є те, що більшість антигенних пептидів одержують із генів-"пасажирів" (тобто генів, які мутують або ампліфікуються протягом онкогенезу, але не відіграють визначальну роль у тривалому виживанні або проліферації власне пухлини). Через це дані гени можуть бути піддані сайленсингу без значних наслідків для прогресування пухлини та, отже, можуть дозволити пухлині "уникнути" імунної відповіді на ці антигени. Без обмеження теорією даний механізм може відігравати роль в еволюції пухлини, за якої випадкові мутації, які характеризуються сильною антигенністю, зазвичай піддаються "відсіювальному відбору" пухлиною під час ранніх стадій онкогенезу (Dunn et al. (2004) *Annu. Rev. Immunol.* 22:329-60).

Крім того, певні свідчення також указують на те, що постійна презентація антигену та імунна стимуляція можуть призводити до анергії та виснаження імунних клітин (Pardoll (2012) *Nat. Rev. Cancer* 12(4):252-64). Такі фенотипи лежать в основі терапевтичного обґрунтування використовуваних нині засобів лікування на основі ICI, оскільки, як було показано, ICI або стримують фенотип виснаження імунних клітин (α -PD1/PD-L1), або полегшують додаткові імунні клітинні відповіді (α -CTLA4). Примітно, що в разі засобу терапії на основі α -CTLA4 повідомлялося, що певна підгрупа пацієнтів демонструвала серйозні пов'язані з імунною системою небажані явища, які можуть бути зумовлені сприянням активації Т-клітин та руйнуванням механізмів імунної толерантності, що обмежує аутореактивні імунні відповіді.

Обидва такі підходи (тобто запускання або посилення de novo імунних відповідей на неоантигени або повторна активація під час анергії або виснаження наявних імунних відповідей) пов'язані з постійною активацією імунної системи. У зв'язку з цим ці підходи є чутливими до анергії, редагування та інших пухлиноопосередкованих механізмів, спрямованих на пригнічення залучення імунної системи.

На противагу цьому лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може індукувати імунну відповідь на нові послідовності, які являють собою неоантигени. У деяких варіантах здійснення презентація неоантигенів надає адаптивній імунній системі більш різноманітні мішені, з якими вона контактує та активується. У деяких варіантах здійснення здатність щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, чітко індукувати альтернативний сплайсинг та одержані в результаті неоантигени можуть знижувати ризик втоми імунної системи внаслідок постійного впливу неоантигенів, спричинених мутаціями, та/або обмежувати здатність пухлинних клітин адаптуватися до ухилення від терапії. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, у комбінації з

неоантигенною вакциною підсилює імунну відповідь на неоантигени, що продукуються під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять перед вакцинацією, під час вакцинації або після неї. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або вакцину можна вводити один раз або більше ніж один раз під час курсу лікування. У деяких варіантах здійснення вакцину вводять один раз та щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять більше ніж один раз під час курсу лікування. У деяких варіантах здійснення вакцину вводять один раз, а потім протягом курсу лікування вводиться одна або декілька бустерних доз.

Застосовуваний у даному документі термін "неоантигенна вакцина" стосується об'єданого зразка з одного або декількох імуногенних неоантигенних пептидів або mRNA, наприклад, щонайменше двох, щонайменше трьох, щонайменше чотирьох, щонайменше п'яти або більше неоантигенних пептидів. Термін "вакцина" стосується композиції для розвитку імунітету для профілактики та/або лікування захворювання (наприклад, неопластичного порушення, наприклад, гематологічного злоякісного новоутворення або солідної пухлини). Відповідно, вакцини являють собою лікарські препарати, які містять імуногенні засоби та призначені для застосування у людей або тварин для розвитку специфічних механізмів імунного захисту та утворення захисних речовин після вакцинації. Неоантигенна вакцина може додатково включати фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, допоміжну речовину та/або ад'ювант.

Застосовуваний у даному документі термін "імуногенний" стосується будь-якого засобу або композиції, які можуть викликати імунну відповідь, наприклад Т-клітинну відповідь. Імунна відповідь може бути опосередкована антитілом, або клітиною, або обома.

У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, а потім вводять пептидну або mRNA-вакцину на основі відомого неоантигену для підсилення імунної відповіді на неоантигени, що продукуються під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких інших варіантах здійснення пацієнту вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, і проводять скринінг щодо неоантигенів, які продукуються під час лікування. Отже, один або декілька з даних неоантигенів застосовують для створення персоналізованої вакцини, яку вводять пацієнту. У будь-якому з даних варіантів здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або пептидну або mRNA-вакцину можна вводити пацієнту один раз або неодноразово.

У деяких варіантах здійснення придатний неоантиген для вакцини може бути ідентифікований шляхом скринінгу панелі транскриптів зі зміненим сплайсингом і стійкою експресією, одержаних з одного або декількох зразків тканини пацієнта (наприклад, із біоптату пухлини). У деяких варіантах здійснення послідовності варіантів білка ідентифікують у підданому скринінгу зразку на основі трансляції вздовж з'єднання в підданій аберантному сплайсингу mRNA, при цьому зберігаючи частини білкової послідовності (не більше 12 амінокислот), що фланкують зміни амінокислот, які охоплюють з'єднання. У деяких варіантах здійснення ці пептидні фрагменти, що охоплюють з'єднання, досліджують щодо високої афінності зв'язування з алелями MHC1, наприклад, із застосуванням такого засобу, як NetMHC1 (Nielsen et al. (2003) Protein Sci 12(5):1007-17; Andreatta and Neilsen (2016) Bioinformatics 32(4):511-7). Ці результати дозволяють фільтрувати неопептиди до неопептидів, які, як прогнозується, характеризуються високою афінністю зв'язування із складом алелів HLA, унікальним для пацієнта, а також збирати пули неопептидів, які, як прогнозується, зв'язуються із широким спектром алелів HLA, представлених із високою частотою в різних популяціях (Majers et al. (2007) Hum Immunol 68(9):779-88). У деяких варіантах здійснення ідентифіковані неопептиди потім складають у вигляді вакцини, наприклад шляхом з'єднання з придатним носієм або ад'ювантом (Ott et al. (2017) Nature 547(7662):217-21), або для доставляння у вигляді mRNA (Sahin et al. (2017) Nature 547(7662):222-6).

У деяких варіантах здійснення вибраний неоантиген базується на результаті скринінгу

відповіді пухлини окремого пацієнта на щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, з ідентифікацією одного або декількох неоантигенів, одержаних у результаті лікування, для застосування в наступній вакцинації. В інших варіантах здійснення неоантиген вибирають, наприклад, на основі скринінгу панелі зразків, одержаних від різних пацієнтів, для ідентифікації спільних неоантигенів, що продукуються під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, і потім застосовують як універсальну вакцину для майбутніх пацієнтів.

Без обмеження теорією в деяких варіантах здійснення застосування універсальної неоантигенної вакцини дасть змогу уникнути необхідності в секвенуванні та аналізі унікального мутаційного статусу пухлини кожного пацієнта, оскільки вибрані неоантигени не залежать від мутації в пухлині, а радше імітують неоантиген, який продукується під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та зазвичай розпізнається організмом як чужорідний. Крім того, у деяких варіантах здійснення застосування неоантигенної вакцини може бути особливо ефективним, оскільки пухлинні клітини пацієнта можуть із більшою імовірністю мутувати, не продукуючи один або декілька неоантигенів, які залежать від мутації в пухлині, порівняно з клітинами, які імітують неоантиген, що продукується під впливом щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. Це може створювати можливість складання основної вакцини, яка буде характеризуватися широким охопленням імуногенності для великого відсотка пацієнтів, прискорюючи початок схеми лікування. Пацієнтів можна вакцинувати згідно зі схемами, викладеними в даному документі, та перед наступним закінченням вакцинації можна додатково піддавати лікуванню за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, наприклад, для індукування експресії неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення пацієнтам можна вводити щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, перед вакцинацією, одночасно з вакцинацією або після неї. У деяких варіантах здійснення пацієнтам вводять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, проводять скринінг щодо одного або декількох неоантигенів, виявлених у панелі універсальних неоантигенів, та їх вакцинують універсальною неоантигенною вакциною, що містить щонайменше один універсальний неоантиген, ідентифікований у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення пацієнтам можна вводити щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, один раз або більше ніж один раз після вакцинації. Щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або вакцину можна вводити один раз або більше ніж один раз під час курсу лікування.

У деяких варіантах здійснення вакцина може містити один або більше ніж один неоантигенний пептид або mRNA. У деяких варіантах здійснення вакцина може містити один або більше ніж один довгий неоантигенний пептид. У деяких варіантах здійснення такі "довгі" неоантигенні пептиди піддаються ефективній інтерналізації, процесингу та перехресній презентації в спеціалізованих антигенпрезентувальних клітинах, таких як дендритні клітини. Аналогічно в інших контекстах було показано, що довгі вакцинні пептиди індують цитотоксичні Т-клітини у людини (Melief and van der Burg (2008) Nat Rev Cancer 8(5):351-60). У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид є подовженим із включенням власне послідовності неоантигенного пептиду додатково до фланкувальних амінокислотних послідовностей. У деяких варіантах здійснення подовжена пептидна послідовність полегшує захоплення білка антигенпрезентувальними клітинами, наприклад дендритними клітинами. У деяких варіантах здійснення подовжена пептидна послідовність забезпечує ефективну презентацію антигену та примування Т-клітин у моделях із різними ізотипами HLA. У деяких варіантах здійснення довший неоантигенний пептид та/або подовжена пептидна послідовність виявляють підвищене захоплення антигенпрезентувальними клітинами (наприклад, дендритними клітинами), підвищену презентацію антигену та/або підвищене примування Т-клітин порівняно з коротшим неоантигенним пептидом та/або коротшою пептидною послідовністю (наприклад, із пептидною послідовністю, довжина якої становить менше ніж приблизно 10 або менше ніж приблизно 5

амінокислот). У деяких варіантах здійснення довжина довгого неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина довгого неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина довгого неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність та/або антигенна частина безпосередньо не перекриваються з канонічною пептидною послідовністю (наприклад, будь-якою з ілюстративних канонічних пептидних послідовностей, перерахованих у таблиці 13) або не складаються з неї.

Амінокислотні послідовності ілюстративних довгих неоантигенних пептидів представлені в таблиці 13.

Такі ілюстративні неоантигенні пептиди утворюються після введення ADC, що містять модулятори сплайсингу на основі пладієнолідів, однак, враховуючи аналогічний механізм дії (тобто аналогічні механізми модуляції сплайсингу), аналогічні неоантигенні пептиди можуть бути одержані за допомогою сполук, вибраних зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

Таблиця 12

Неопептиди

Неопептид		SEQ ID NO	З'єднання (HG19)	Ген	Тип події	Спостерігається в
1	SPTLPPRSL	1	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	Збереження інтрона	H1568
2	HPSIKRGLSSL	2	chr12:42729776-42781257:+	PPHLN1	Пропуск екзона	H1568
3	LLLP HHVL	3	chr12:49663470-49663610:+	TUBA1C	Збереження інтрона	H1568
4	RTAPGVRPPF	4	chr14:35182767-35183743:-	CFL2	Збереження інтрона	H1568
5	RPQKSIQAL	5	chr10:28822963-28823162:+	WAC	Збереження інтрона	H1568
6	APAPPPLPA	6	chr17:80009840-80011149:+	GPS1	Збереження інтрона	H1568
7	RPRPSFPVSL	7	chr7:55087058-55134942:+	EGFR	Збереження інтрона	H1568
8	RPKHGDGFSL	8	chr11:57472287-57472444:-	MED19	Збереження інтрона	H1568
9	GPAPGKTGL	9	chr7:75932393-75933118:+	HSBP1	Збереження інтрона	H1568
10	EAARKGNL	10	chr1:53480715-53504588:+	SCP2	Пропуск екзона	H1568
11	RIKEKIEEL	11	chr9:72897499-72912881:+	SMC5	Пропуск екзона	H1568
12	EIKKRFRQF	12	chr1:28531860-28541450:-	DNAJC8	Пропуск екзона	H1568
13	HESAAMAET	13	chr11:102272937-102323254:-	TMEM123	Пропуск екзона	HCC1954
14	ALKLKQVGV	14	chr1:153610924-153617539:+	CHTOP	Пропуск екзона	H1568
15	DLKKRHITF	15	chr13:41323417-41331008:-	MRPS31	Пропуск екзона	H1568

Таблиця 12

Неопептиди

Неопептид		SEQ ID NO	З'єднання (HG19)	Ген	Тип події	Спостерігається в
16	DVKRNDIAM	16	chr1:41213277-41218822:+	NFYC	Пропуск екзона	H1568
17	IPSDHILTPA	17	chr6:149718900-149720239:+	TAB2	Пропуск екзона	H1568
18	TVFSTSSLK	18	chr11:61197654-61213412:+	SDHAF2	Пропуск екзона	H1568
19	ITSCLLNF	19	chr5:137892555-137893090:-	HSPA9	Збереження інтрона	H1568
20	RASPVRGQL	20	chr7:75677544-75677893:+	MDH2	Збереження інтрона	H1568
21	VVRKPVIAL	21	chr1:36923582-36929406:-	MRPS15	Пропуск екзона	H1568
22	LLSEKKKIS	22	chr6:31750622-31750872:-	VAR5	Збереження інтрона	H1568
23	APASKPRPRL	23	chr19:3573798-3574380:+	HMG20B	Збереження інтрона	H1568
24	RYGQLSEKF	24	chr19:33076813-33078158:+	PDCD5	Пропуск екзона	HCC1954
25	VYISNVSKL	25	chr3:53920961-53925796:-	SELK	Пропуск екзона	HCC1954
26	LPTKETPSF	26	chr2:85133241-85133394:+	TMSB10	Альтернативний сайт сплайсингу на 3'-кінці	HCC1954
27	GEAPPPPPA	27	chr17:80223672-80231181:-	CSNK1D	Збереження інтрона	HCC1954
28	LEEISKQEI	28	chr17:27804724-27807385:+	TAOK1	Пропуск екзона	HCC1954
29	IYNHITVKI	29	chr4:2886393-2896308:+	ADD1	Пропуск екзона	HCC1954

Білкові послідовності двадцяти дев'яти неопептидів, перерахованих у таблиці 12, можуть бути подовжені. Подовжена білкова послідовність включає водночас власне неопептидну послідовність додатково до фланкувальних амінокислотних послідовностей. Подовжена білкова послідовність ліпше полегшує захоплення білка дендритними клітинами та сприяє презентації антигену та примуванню Т-клітин у моделях із різними ізоטיפами HLA. Амінокислотні послідовності двадцяти дев'яти подовжених неопептидів представлені в таблиці 13.

Таблиця 13

Амінокислотні послідовності подовжених неопептидів

Ген	SEQ ID NO	Амінокислотна послідовність* подовженого неопептиду
TUBA1C	30	VDLEPTVIGELTSVTQVRSQGAGTGGLSWGGSAGHSPTLPPRSLSLLLLP HHVLQMKFALALTASSSTLSNSSQARKMLPITMPEGTTPLARRSLTSCWTE FASWLTSAPVFRASWFSTALVGELVLGSPRCSWNVSQLIMARSPSWSSPF TRRPRFPQL
PPHLN1	31	APPRSHPSIKRGLSSL
CFL2	32	MVRRARWPGGRGEARKAPRTAPGVRPPF
WAC	33	WVNCLFVSGRAAAGGGGGGAVPPYLELAGPPFLLLTLIRIGLGRRSGRAG GRAGTQCGGERGPGFAAFRPLRPFRRLRVCAVCVRGSALGRSVGLPRG GAAGAPFSSSPAPHPRRVLCRCLLFFFSCHDRRGDSQPYQVPAEAGVE GLEGAGGGREGLLLERRPQKSIQALRCNTSETSTADPLKIPGLVPLALSSK

Амінокислотні послідовності подовжених неопептидів

Ген	SEQ ID NO	Амінокислотна послідовність* подовженого неопептиду
		V
GPS1	34	MPLPVQVFNLQVTSRGRPGPPRPRAPRHWGRAEVEQGRGACARSRSRGTLRAGPPRAARVGGCRAEGASPPWLRAAIGGRRRAAPAPPLPAAHGRGSRPPRR
EGFR	35	QPAQPRTGAPARRPRPRPSFPVSLRSAAPPTGTAGGTGRFVLRPGESGAGGGGDAWDTGLQARRGTAAGTSGAPNRSQSSLTFFAQLRRIGVSGRKP GAGGRLGPGSRTCAPRCLPRARRPGAHPRGGRCPPAETALFREAEEGT QKYSLPSPDPAQAAAF
MED19	36	FRLHTGPVSPVGGRRQMGRPKHGDGFSLQVCSFIMEQNG
HSBP1	37	GVVEITGEPPPCSCRGEEEAASRAGRAGGVRLKGRSGRPGELNVGPAPGKT GLLIPLLRNWECGSLLRALSAL
SCP2	38	KMGFPEAARKGNSL
SMC5	39	LEARIKEKIEELQQALI
DNAJC8	40	EIKKRFRQFKQAVYKQ
TMEM123	41	AHESAAMAETLQHVPS
CHTOP	42	NRPSVQAALKLKQVGV
MRPS31	43	KTDDLKRRHITFTLGCGIC
NFYC	44	MKLDEDVKRNDIAMAI
TAB2	45	NSISQIPSDHILTPALFITMTILD
SDHAF2	46	TVFSTSSLKLNQPKYLMKSWPC
HSPA9	47	AEEDRRKKVITSCLLNFNLSKAQS
MDH2	48	RSFSTSAQVGQTRGGLQAEAPRPGPRASPVRGQL
MRPS15	49	RGYVVRKPVIALSVKI
VAR5	50	VDMDFGTGGQGAGPVGRGKDWSCTLAVHLLSEKKKISFSQIDRAWGGSQ GTVLDKWGPGVSELHPSAKEVSVGRNSVESLMTWAS
HMG20B	51	EKGSHEEEVVRPALSWGRPRAPAPASKPRPRLDLNCLWLRPQIFLWKLR PRPVPAATPLTGPLPL
PDCD5	52	RYGQLESEKFNRRKVMDS
SELK	53	MVYISNVSKLCFSKM
TMSB10	54	NTLPTKETPSFLLNPHTSWVPRPHREAPRLRVGVAAPLQRPLPALHSH
CSNK1D	55	FGDIYLGAEAPPPPPAARRPGPCGCQDQARSRKEVVAPAGSPRKSRRHRIV ARTQRPLG
TAOK1	56	GSASDLLEEISKQEISF
ADD1	57	QLIYNHITVKINLQGD

* Підкреслення вказує на амінокислоти, одержані з відкритої рамки зчитування канонічного транскрипту (тобто на канонічну пептидну послідовність).

Застосовувані в даному документі "вакцина на основі неоантигенного пептиду" або "mRNA-вакцина" охоплюють застосування фрагмента неоантигенного пептиду або mRNA, що кодує його, за умови, що даний фрагмент зберігає імуногенний потенціал.

- 5 У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше 2, щонайменше 3, щонайменше 4, щонайменше 5, щонайменше 6, щонайменше 7, щонайменше 8, щонайменше 9, щонайменше 10, щонайменше 12, щонайменше 15 або щонайменше 20 неоантигенних пептидів. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенного(-их) пептиду(-ів) знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенного(-их) пептиду(-ів) знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенного(-их) пептиду(-ів) знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування суб'єкта із

неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенної вакцини. Неоантигенна вакцина може являти собою, наприклад, пептидну неоантигенну вакцину або неоантигенну mRNA-вакцину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять перед введенням неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять після введення неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, вводять одночасно з введенням неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, повторюють щонайменше один раз після початкового введення. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, застосовувана для повторного введення, зменшена порівняно з кількістю, застосовуваною для початкового введення.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході додатково передбачена комбінація, що містить щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенну вакцину (наприклад, універсальну неоантигенну вакцину), для застосування в лікуванні суб'єкта з неопластичним порушенням або підозрою на його наявність. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина являє собою пептидну неоантигенну вакцину або неоантигенну mRNA-вакцину. У деяких варіантах здійснення комбінація додатково містить щонайменше один додатковий засіб терапії. У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає щонайменше один, щонайменше два, щонайменше три, щонайменше чотири або щонайменше п'ять додаткових засобів терапії.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході додатково передбачений спосіб лікування суб'єкта з неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою (а) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; (b) виявлення одного або декількох неоантигенів у суб'єкта після введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; (c) порівняння одного або декількох неоантигенів із панеллю універсальних неоантигенів та (d) введення суб'єкту універсальної неоантигенної вакцини, що містить щонайменше один універсальний неоантиген, наявний у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення універсальну неоантигенну вакцину вводять окремо або в комбінації із щонайменше одним додатковим засобом терапії. У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає щонайменше один, щонайменше два, щонайменше три, щонайменше чотири або щонайменше п'ять додаткових засобів терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає повторне введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення повторне введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають перед введенням універсальної неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення повторення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають після введення універсальної неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення повторне введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, починають одночасно з введенням універсальної неоантигенної вакцини. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, застосовувана для повторного введення, зменшена порівняно з кількістю, застосовуваною для початкового введення. У деяких варіантах здійснення кількість

щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, застосовувана для початкового та/або повторного введення, зменшена порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, у разі застосування за відсутності лікування за допомогою вакцини. У деяких варіантах здійснення кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, застосовувана для початкового та/або повторного введення, зменшена на 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 % або 90 % порівняно зі стандартною дозою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий засіб терапії передбачає введення інгібітора контрольних точок (наприклад, будь-якого з ілюстративних інгібіторів контрольних точок, описаних у даному документі). У деяких варіантах здійснення введення інгібітора контрольних точок починають перед введенням універсальної неоантигенної вакцини та/або повторним введенням щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення введення інгібітора контрольних точок починають після введення універсальної неоантигенної вакцини та/або повторення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення введення інгібітора контрольних точок починають одночасно з введенням універсальної неоантигенної вакцини та/або повторним введенням щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення введення інгібітора контрольних точок повторюють щонайменше один раз після початкового введення. У деяких варіантах здійснення кількість інгібітора контрольних точок, застосовувана для повторного введення, знижена порівняно із кількістю, застосовуваною для початкового введення. У деяких варіантах здійснення кількість інгібітора контрольних точок, застосовувана для повторного введення, знижена порівняно зі стандартною дозою інгібітора контрольних точок. У деяких варіантах здійснення кількість інгібітора контрольних точок, застосовувана для повторного введення, знижена на 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 75 % або 90 % порівняно зі стандартною дозою інгібітора контрольних точок. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується непереносимістю, несприйнятливістю або недостатньою сприйнятливістю інгібітора контрольних точок у разі введення його окремо.

У деяких варіантах здійснення в даному документі також передбачені неоантигенні вакцини, що містять щонайменше один неоантигенний пептид або щонайменше одну неоантигенну mRNA. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид. У деяких інших варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA.

Також у деяких варіантах здійснення у даному документі передбачені набори, що містять щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенну вакцину (наприклад, універсальну неоантигенну вакцину). У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина являє собою пептидну неоантигенну вакцину або неоантигенну mRNA-вакцину. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить один або декілька додаткових компонентів, у тому числі без обмеження: інструкції із застосування; інші засоби, наприклад, один або декілька додаткових терапевтичних засобів; пристрої, контейнери або інші матеріали, призначені для одержання щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або неоантигенної вакцини для терапевтичного введення; фармацевтично прийнятні носії та пристрої, контейнери або інші матеріали для введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або неоантигенної вакцини пацієнту. Інструкції із застосування можуть включати посібник для терапевтичних застосувань, у тому числі передбачуване дозування та/або режими введення, наприклад, для пацієнта, в якого наявні неопластичне порушення або підозра на його наявність. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить інструкції із терапевтичного застосування, наприклад, із застосування щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули

III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенної вакцини для лікування або попередження неопластичного порушення у пацієнта. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить щонайменше один додатковий терапевтичний засіб (наприклад, призначений для введення разом із щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигенною вакциною, наприклад, інгібітором контрольних точок). У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та/або неоантигенна вакцина складені у вигляді фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення способів і композицій, розкритих у даному документі, неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид містить одну або більше ніж одну неоантигенну послідовність, розкрити в даному документі.

У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність та/або антигенна частина безпосередньо не перекриваються з канонічною пептидною послідовністю (наприклад, будь-якою з ілюстративних канонічних пептидних послідовностей, перерахованих у таблиці 13) або не складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою неоантигенну послідовність, специфічну для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою персоналізовану неоантигенну вакцину для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в суб'єкта.

У деяких інших варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну послідовність. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну вакцину. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 % або щонайменше 45 % суб'єктів у популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна спричиняти Т-клітинну відповідь на пухлину, яка наявна в щонайменше 1 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність була ідентифікована шляхом секвенування щонайменше одного неоантигенного пептиду, індукованого в суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантигенний пептид містить неоантигенну послідовність, утворення якої індуковане шляхом приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид або mRNA та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид або mRNA можуть бути приєднані до придатного носія, що сприяє розвитку імунної відповіді. Ілюстративні носії для зв'язування з імуногенними засобами (наприклад, неоантигенним пептидом або mRNA) включають сироваткові альбуміни, гемоціанін

фісурели, молекули імуноглобуліну, тиреоглобулін, овальбумін, правцевий анатоксин або анатоксин з інших патогенних бактерій, таких як бактерії, що спричиняють дифтерію, *E. coli*, бактерії, що спричиняють холеру, або *H. pylori*, або атенуйовану похідну токсину. Інші носії для стимуляції або посилення імунної відповіді включають цитокіни, такі як IL-1, α - та β -пептиди IL-1, IL-2, γ INF, IL-10, GM-CSF та хемокіни, такі як MIP1 α та β та RANTES. Імуногенні засоби також можна приєднувати до пептидів, які посилюють транспорт через тканини, як описано, наприклад, у WO 97/17613 та WO 97/17614. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій вибраний із пептиду, сироваткового альбуміну, гемоціаніну фісурели, імуноглобуліну, тиреоглобуліну, овальбуміну, анатоксину або атенуйованої похідної анатоксину, цитокіну та хемокіну.

У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид або mRNA можуть бути приєднані до фармацевтично прийняттого носія. Імуногенні засоби можуть бути приєднані до носіїв за допомогою хімічного зшивання. Методики приєднання імуногенного пептиду до носія включають утворення дисульфідних зв'язків із застосуванням N-сукцинімідил-3-(2-піридилтіо)пропіонату (SPDP) та сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилату (SMCC) (якщо в пептиді відсутня сульфгідрильна група, це можна здійснювати шляхом додавання залишку цистеїну). Ці реагенти утворюють дисульфідний зв'язок між собою та цистеїном у пептиді, розташованому на одному білку, та амідний зв'язок через епсилон-аміногрупу на лізині або іншу вільну аміногрупу в інших амінокислотах. Ціла низка таких засобів, що утворюють дисульфідні/амідні зв'язки, описана в Jansen et al. ((1982) Immun Rev. 62:185). Інші біфункціональні засоби для сполучення утворюють тіоетерний зв'язок замість дисульфідного зв'язку. Багато із цих засобів, що утворюють тіоетерний зв'язок, комерційно доступні та включають реакційноздатні естери 6-малеїмідокaproнової кислоти, 2-бромoctової кислоти та 2-йодоctової кислоти, 4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбонову кислоту. Карбоксильні групи можуть бути активовані шляхом об'єднання їх із сукцинімідом або натрієвою сіллю 1-гідроксил-2-нітро-4-сульфонової кислоти. У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний носій ковалентно зв'язані через лінкер.

Неоантиген та інші такі імуногенні пептиди також можуть експресуватися у вигляді злитих білків із носіями. Імуногенний пептид може бути приєднаний по амінокінцю, карбоксикінцю або в будь-якій ділянці в межах пептиду (всередині) до носія. У деяких варіантах здійснення в злитому білку можуть бути наявні декілька повторів імуногенного пептиду. У деяких варіантах здійснення неоантигенний пептид і фармацевтично прийнятний носій експресуються у вигляді злитого білка.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид або mRNA, що кодує його, та фармацевтично прийнятний розріджувач. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше один неоантигенний пептид або mRNA, що кодує його, і фармацевтично прийнятний ад'ювант (наприклад, ад'ювант, описаний у даному документі).

У деяких варіантах здійснення способів і композицій, розкритих у даному документі, неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна неоантигенна mRNA кодує одну або більш ніж одну неоантигенну послідовність.

У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина неоантигенної послідовності та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність та/або антигенна частина безпосередньо не перекриваються з канонічною пептидною послідовністю (наприклад, будь-якою з ілюстративних канонічних пептидних послідовностей, перерахованих у таблиці 13) або не складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою неоантигенну послідовність, специфічну для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою персоналізовану неоантигенну вакцину для суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в суб'єкта.

У деяких інших варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє собою універсальну неоантигенну послідовність. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність являє

собою універсальну неоантигенну вакцину. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна зв'язуватися із щонайменше одним алелем HLA, який експресується в щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 % або щонайменше 45 % суб'єктів у популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення. У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність здатна спричиняти Т-клітинну відповідь на пухлину, яка наявна в щонайменше 1 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % популяції суб'єктів, які страждають на неопластичне порушення.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна послідовність була ідентифікована шляхом секвенування щонайменше однієї неоантигенної mRNA, утворення якої індуковане в суб'єкта шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна неоантигенна mRNA кодує неоантигенну послідовність, утворення якої індуковане шляхом приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна неоантигенна mRNA зв'язана з фармацевтично прийнятним носієм. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій вибраний із пептиду, сироваткового альбуміну, гемоціаніну фісурелі, імуноглобуліну, тиреоглобуліну, овальбуміну, анатоксину або атенуйованої похідної анатоксину, цитокіну та хемокіну.

У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA та фармацевтично прийнятний розріджувач. У деяких варіантах здійснення неоантигенна вакцина містить щонайменше одну неоантигенну mRNA та фармацевтично прийнятний ад'ювант (наприклад, ад'ювант, описаний у даному документі).

У деяких варіантах здійснення неоантигенна mRNA інкапсульована за допомогою інкапсулювального засобу. У деяких варіантах здійснення інкапсулювальний засіб захищає неоантигенну mRNA від руйнування та поліпшує доставляння вакцини (McNamara et al. (2015) *J Immunol Res.* 2015:794528). У деяких варіантах здійснення інкапсулювальний засіб являє собою ліпосому. У деяких варіантах здійснення ліпосома являє собою катіонну ліпосому, таку як N-[1-(2,3-діолеолокси)пропіл]-N,N,N-триметиламонію хлорид 1 (DOTAP). У деяких варіантах здійснення інкапсулювальний засіб являє собою наночастинку. У деяких варіантах здійснення наночастинка захищає неоантигенну mRNA від руйнування нуклеазою та/або поліпшує захоплення клітиною та/або ефективність доставляння. У деяких варіантах здійснення наночастинка може бути сконструйована у такий спосіб, що вона здатна повністю розкладатися. У деяких варіантах здійснення наночастинка являє собою біорозкладну наночастинку зі структурою ядро-оболонка, що містить рН-чутливе ядро із полі(b-аміноестеру) (PBAE), вміщене у фосфоліпідну оболонку (Su et al. (2011) *Mol Pharm.* 8(3):774-87). У деяких варіантах здійснення такі наночастинки є особливо ефективними у доставлянні mRNA *in vivo* та розвитку протипухлинної імунної відповіді.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 150 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 100 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується мутаційним навантаженням із несинонімічними змінами, що становить приблизно 50 мутацій або менше. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має неопластичне порушення, наприклад гематологічне злоякісне новоутворення або солідну пухлину, або має підозру на його наявність. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з В-клітинного злоякісного новоутворення, лейкозу, лімфоми та мієломи. У деяких варіантах здійснення гематологічне злоякісне новоутворення вибране з гострого мієлоїдного лейкозу та множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з раку молочної залози, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку легені, раку матки, карциноми слинних проток, меланоми, раку товстої кишки та раку стравоходу. У деяких варіантах здійснення солідна пухлина вибрана з HER2-позитивного раку молочної залози, аденокарциноми шлунка та раку передміхурової залози.

Застосовуваний у даному документі термін "ад'ювант" стосується речовини, яка здатна збільшувати, посилювати або модулювати імунну відповідь на супутній імуногенний засіб, наприклад неоантигенний пептид або mRNA. У певних варіантах здійснення неоантиген за даним винаходом можна вводити в комбінації з ад'ювантами, тобто речовинами, які окремо не спричиняють адаптивні імунні відповіді, але посилюють або модулюють відповідь на супутній неоантиген. Ціла низка ад'ювантів може застосовуватися в комбінації з розкритими неоантигенами, щоб забезпечувати розвиток імунної відповіді. У деяких варіантах здійснення ад'ювант(-и) вибран(-и) для підвищення властивої відповіді на неоантиген, при цьому вони не спричиняють конформаційні зміни в неоантигені, які будуть впливати на якісну форму відповіді. У деяких варіантах здійснення ад'ювант(-и) вибран(-и) для посилення примування та/або активації ефекторних Т-клітин (наприклад, CD8).

У певних варіантах здійснення ад'ювант являє собою сіль алюмінію (галуни), такий як гідроксид алюмінію, фосфат алюмінію та сульфат алюмінію. Такі ад'юванти можна застосовувати з іншими специфічними імуностимулювальними засобами, такими як 3-дез-О-ацильований монофосфорилліпід А (MPL) або 3-DMP, полімерні або мономерні амінокислоти, такі як поліглутамінова кислота або полілізін, або без них. Такі ад'юванти можуть застосовуватися з іншими конкретними імуностимулювальними засобами, такими як мурамілпептиди (наприклад, N-ацетилмураміл-L-треоніл-D-ізоглутамін (thr-MDP), N-ацетилнормураміл-L-аланіл-D-ізоглутамін (nor-MDP), N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-ізоглутамініл-L-аланін-2-(1'-2'-дипальмітоїл-sn-гліцери-3-гідроксифосфорилокси)-етиламін (MTP-PE), N-ацетилглюкозамініл-N-ацетилмураміл-L-Al-D-ізоглю-L-Ala-дипальмітоксипропіламід (DTP-DPP)), або іншими компонентами бактеріальної клітинної стінки, або без них. Інші ад'юванти являють собою емульсії типу "масло у воді" та включають (a) MF59 (WO 90/14837), що містить 5 % сквалену, 0,5 % Tween 80 та 0,5 % Span 85 (що необов'язково містить різні кількості MTP-PE), складений у субмікронні частинки із застосуванням мікрофлюїдаїзера, такого як мікрофлюїдаїзер моделі 110Y (Microfluidics), (b) SAF, що містить 10 % сквалену, 0,4 % Tween 80, 5 % блок-полімеру Pluronic L121 та thr-MDP, або мікрофлюїдизований у субмікронну емульсію, або перемішаний на вортексі з утворенням емульсії із частинками більшого розміру, і (c) ад'ювантну систему Ribi™ (RAS), (Ribi ImmunoChem), що містить 2 % сквалену, 0,2 % Tween 80 та один або декілька компонентів бактеріальної клітинної стінки з групи, що складається з монофосфорилліпиду А (MPL), диміколату трегалози (TDM) та каркасу клітинної стінки (CWS), наприклад MPL-FCWS (Detox™). У деяких варіантах здійснення ад'ювант являє собою сапонін, такий як Stimulon™ (QS21), або частинки, утворені з нього, такі як ISCOM (імуностимулювальні комплекси) та ISCOMATRIX. Інші ад'юванти включають повний ад'ювант Фрейнда (CFA) та неповний ад'ювант Фрейнда (IFA), цитокіни, такі як інтерлейкіни (IL-1, IL-2 та IL-12), колонієстимулювальний фактор макрофагів (M-CSF) та фактор некрозу пухлини (TNF).

Ад'ювант можна вводити з імуногенним засобом (наприклад, неоантигенним пептидом або mRNA) у вигляді однієї композиції або його можна вводити до введення імуногенного засобу, одночасно з ним або після нього. У деяких варіантах здійснення імуногенний засіб та ад'ювант можна пакувати та постачати в тому самому флаконі, або їх можна запакувати в окремі флакони та змішувати перед застосуванням. У деяких варіантах здійснення імуногенний засіб та ад'ювант можуть бути упаковані з маркуванням, що вказує на передбачуване терапевтичне застосування. У деяких варіантах здійснення, якщо імуногенний засіб та ад'ювант упаковані окремо, упаковка може включати інструкції зі змішування перед застосуванням. Вибір ад'юванту та/або носія залежить від стабільності імуногенного складу, що містить ад'ювант, шляху введення, схеми дозування, ефективності ад'юванту для виду тварин, що підлягають вакцинації, та для людини, при цьому фармацевтично прийнятний ад'ювант являє собою ад'ювант, який був ухвалений або може бути ухвалений відповідними регулювальними органами для введення людині. Наприклад, повний ад'ювант Фрейнда не є придатним для введення людині. Однак галуни, MPL або неповний ад'ювант Фрейнда (Chang et al. (1998) Adv Drug Deliv Rev. 32:173-186) окремо або необов'язково в комбінації з будь-яким із галунів, QS21 та MPL та всі їх комбінації є придатними для введення людині.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході додатково передбачені способи скринінгу та ідентифікації щонайменше одного неоантигену. Більш конкретно в деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб ідентифікації щонайменше одного неоантигену шляхом (a) приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; (b) виявлення щонайменше одного підданого альтернативному сплайсингу mRNA-транскрипту після приведення неопластичної клітини в контакт зі щонайменше однією

сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; (с) прогнозування трансляції щонайменше одного підданого альтернативному сплайсингу mRNA-транскрипту в щонайменше один пептид та (d) порівняння щонайменше одного пептиду з еталонним протеомом, де ідентифікують щонайменше один неоантиген, якщо щонайменше один пептид не відповідає жодному з пептидів у еталонному протеомі. У деяких варіантах здійснення способу додатково включає приведення в контакт однієї або декількох додаткових неопластичних клітин для ідентифікації щонайменше одного універсального неоантигену. У деяких варіантах здійснення способу повторюють для однієї або декількох додаткових неопластичних клітин або зразків (наприклад, біоптату тканини) для підтвердження придатних неоантигенів (наприклад, для застосування в неоантигенній вакцині) та/або для ідентифікації одного або декількох універсальних неоантигенів.

У різних інших варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб ідентифікації щонайменше одного неоантигену шляхом (а) приведення неопластичної клітини в контакт з терапевтично ефективною кількістю щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; (b) виявлення щонайменше одного пептиду, що містить потенційну неоантигенну послідовність після приведення неопластичної клітини в контакт зі щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук; та (с) порівняння щонайменше одного пептиду з еталонним протеомом, де ідентифікують щонайменше один неоантиген, якщо щонайменше один пептид не відповідає жодному з пептидів у еталонному протеомі. У деяких варіантах здійснення способу додатково включає приведення в контакт однієї або декількох додаткових неопластичних клітин для ідентифікації щонайменше одного універсального неоантигену. У деяких варіантах здійснення способу повторюють для однієї або декількох додаткових неопластичних клітин або зразків (наприклад, біоптату тканини) для підтвердження придатних неоантигенів (наприклад, для застосування в неоантигенній вакцині) та/або для ідентифікації одного або декількох універсальних неоантигенів.

У деяких варіантах здійснення способів ідентифікації неоантигену, описаних у даному документі, виявлення щонайменше одного підданого альтернативному сплайсингу транскрипту mRNA передбачає RNAseq. У деяких варіантах здійснення прогнозування трансляції щонайменше одного підданого альтернативному сплайсингу транскрипту mRNA передбачає кількісне визначення зміни у вигляді значення відсотка успішного включення під час сплайсингу (dPSI) для щонайменше одного транскрипту. У деяких варіантах здійснення прогнозування трансляції щонайменше одного підданого альтернативному сплайсингу транскрипту mRNA передбачає RiboSeq та/або рибосомний профайлінг.

У деяких варіантах здійснення способів ідентифікації неоантигену, описаних у даному документі, способи додатково включають оцінку щонайменше одного пептиду щодо прогнозованого зв'язування з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС). У деяких варіантах здійснення прогнозоване зв'язування із молекулами МНС визначають шляхом вимірювання вихідної афінності, що прогнозує міцність зв'язування, для щонайменше одного пептиду. У деяких варіантах здійснення вихідна афінність, що прогнозує міцність зв'язування, яка становить приблизно 500 нМ або більше, вказує на зв'язування з молекулами МНС. У деяких варіантах здійснення прогнозоване зв'язування із молекулами МНС визначають шляхом ідентифікації розподілу значень прогнозованої міцності зв'язування для серії випадкових пептидів і порівняння прогнозованої міцності зв'язування щонайменше одного пептиду з даним розподілом. У деяких варіантах здійснення прогнозована міцність зв'язування у верхніх 2 % розподілу вказує на слабе зв'язування з молекулами МНС. У деяких варіантах здійснення прогнозована міцність зв'язування у верхніх 0,5 % розподілу вказує на сильне зв'язування з молекулами МНС.

У деяких варіантах здійснення способів ідентифікації неоантигену, описаних у даному документі, неопластична клітина знаходиться в культурі клітин *in vitro*. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина одержана від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення неопластична клітина знаходиться в суб'єкті.

У деяких варіантах здійснення в даному документі також передбачені способи одержання неоантигенної вакцини, здійснювані шляхом (а) ідентифікації щонайменше одного неоантигену (наприклад, щонайменше одного неоантигенного пептиду або mRNA, що кодує його) із застосуванням будь-якого з ілюстративних способів ідентифікації, розкритих у даному документі; і (b) складання щонайменше одного неоантигену разом із фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або ад'ювантом (наприклад, будь-яким із фармацевтично

прийнятних носіїв, розріджувачів або ад'ювантів, описаних у даному документі).

У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигену та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 50 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигенного пептиду знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 35 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигену та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 15 до приблизно 25 амінокислот. У деяких варіантах здійснення довжина щонайменше одного неоантигену та/або антигенної частини знаходиться в діапазоні від приблизно 10 до приблизно 20 амінокислот. У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантиген та/або антигенна частина безпосередньо не перекриваються з канонічною пептидною послідовністю (наприклад, будь-якою з ілюстративних канонічних пептидних послідовностей, перерахованих у таблиці 13) або не складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один неоантиген, застосовуваний у вакцині, приєднаний до фармацевтично прийнятного носія. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятний носій вибраний із пептиду, сироваткового альбуміну, гемоціаніну фісурели, імуноглобуліну, тиреоглобуліну, овальбуміну, анатоксину або атенуйованої похідної анатоксину, цитокіну та хемокину.

У деяких варіантах здійснення можна лікувати пацієнта, в якого наявний рак, описаний у даному документі, за допомогою комбінації щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та однієї або декількох сконструйованих Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на пухлину (тобто CAR-T). Таким чином, у деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування суб'єкта з неопластичним порушенням або підозрою на його наявність за допомогою введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та сконструйованих Т-клітин, які цілеспрямовано впливають на пухлину (тобто CAR-T). У деяких варіантах здійснення химерний Т-клітинний рецептор може бути сконструйований із застосуванням антигенрозпізнавальних послідовностей, які реагують з ідентифікованим неоантигеном.

Наприклад, у деяких варіантах здійснення з метою планування змін у позаклітинних доменах білків клітинної поверхні, індукованих щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, може бути сконструйований химерний антиген-реактивний Т-клітинний рецептор (CAR) завдяки початковій ідентифікації антитіл, які розпізнають домен неоантигенного білка, що експресується на клітинній поверхні. Потім антигенрозпізнавальні послідовності таких антитіл можуть бути злиті з доменом Т-клітинного рецептора для здійснення селективного цілеспрямованого впливу та активації.

У різних інших варіантах здійснення використовуються стратегія, яка поєднує механізм презентації антигену пухлинних клітин разом із неоантигенами, одержаними шляхом застосування щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук. У деяких варіантах здійснення клітини, що містять відомі та часто представлені HLA-алелі (наприклад, HLA-A*02:01), можуть бути оброблені щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, та неоантигени, зв'язані з MHC1, ідентифікують шляхом лігандоміки. У деяких варіантах здійснення ці пептиди можна застосовувати для примування та/або розмноження Т-клітин від здорових донорів, що експресують такий самий алель HLA. У деяких варіантах здійснення такі Т-клітини можна виділяти та секвенувати α- та β-ланцюги Т-клітинного рецептора (TCR) для ідентифікації когнатних антигенрозпізнавальних/варіабельних ділянок. У деяких варіантах здійснення потім може бути сконструйований когнатний CAR.

У деяких варіантах здійснення послідовності CAR клонують у популяції одержаних від пацієнта Т-клітин і забезпечують розмноження клітин із застосуванням доступних нині протоколів. У деяких варіантах здійснення сконструйовані Т-клітини потім переливають назад у кровообіг пацієнта перед проведенням лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, одночасно з цим або після цього. У деяких варіантах здійснення після здійснення лікування за допомогою щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III та фармацевтично прийнятних солей будь-якої з вищевказаних сполук, пухлинні клітини можуть почати

презентувати антиген, наприклад антиген, на який цілеспрямовано впливає популяція сконструйованих Т-клітин. У деяких варіантах здійснення популяція сконструйованих Т-клітин може контактувати із пухлинними клітинами, які презентують антиген, і знищувати їх.

Для можливості більш повного розуміння даного винаходу, описаного в даному документі, далі представлені наступні приклади. Слід розуміти, що ці приклади представлені лише в ілюстративних цілях та їх не слід розглядати як такі, що обмежують даний винахід у будь-який спосіб.

ПРИКЛАДИ 1-205

Загальні відомості. Нагрівання під дією мікрохвильового випромінювання здійснювали із застосуванням мікрохвильового реактора Biotage Emrys Liberator або Initiator. Колонкову хроматографію здійснювали із застосуванням Isco Rf200d. Видалення розчинника здійснювали із застосуванням або роторного випарника від Büchi, або відцентрового випарника від Genevac. Препаративну LC/MS здійснювали із застосуванням автоочищувача від Waters та 5-мікронної колонки від XTerra MS C18, 19 × 100 мм, в умовах кислотної рухомої фази. Спектри ЯМР реєстрували із застосуванням спектрометра Varian 400 МГц.

Якщо термін "зі створеною інертною атмосферою" застосовують для опису реактора (наприклад, реакційної ємності, колби, скляного реактора тощо), це означає, що повітря у реакторі було замінено на інертний газ, що практично не містить вологи, або на сухий інертний газ (такий як азот, аргон тощо).

Загальні способи та експериментальні частини для одержання сполук за даним винаходом викладені нижче. У певних випадках конкретна сполука описана як приклад. Однак, слід розуміти, що у кожному випадку низку сполук згідно з даним винаходом одержували в відповідно до схем та експериментальних частин, які описані нижче.

У даному документі використовуються наступні скорочення:

COMU: гексафторфосфат (1-ціано-2-етокси-2-оксоетиліденаміноокси)диметиламіноморфолінокарбенію

DMAP: 4-(диметиламіно)піридин

DMP: перйодинан Десса-Мартіна

EDC: N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід

KHMDS: біс(триметилсиліл)амід калію

LCMS: рідинна хроматографія з мас-спектрометрією

Pd₂(dba)₃: трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)

TBAF: фторид тетрабутиламонію

TBSCl: трет-бутилдиметилсилілхлорид

TBSOTf: трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат

TESCl: хлортриетилсилан

THF: тетрагідрофуран

TLC: тонкошарова хроматографія

pTsOH: п-толуолсульфонова кислота

PPTS: п-толуолсульфонат піридинію

Матеріали. Наступні сполуки є комерційно доступними та/або можуть бути одержані за допомогою ряду способів, загальновідомих фахівцю у галузі органічного синтезу. Більш конкретно розкриті сполуки можуть бути одержані із застосуванням реакцій і методик, що описані у даному документі. В описі способів синтезу, що описані нижче, слід розуміти, що всі запропоновані умови реакції, у тому числі вибір розчинника, атмосфери реакційної суміші, температури реакції, тривалості експерименту та процедур обробки, можуть бути вибрані як стандартні умови для даної реакції, якщо не вказано інше. Фахівцю у галузі органічного синтезу зрозуміло, що функціональні групи, які присутні в різних частинах молекули, повинні бути сумісні із запропонованими реагентами та реакціями. Замісники, несумісні з умовами реакції, будуть очевидні для фахівця у даній галузі техніки, і тому вказані альтернативні методи. Вихідні матеріали для прикладів або є комерційно доступними, або їх легко одержати за допомогою стандартних способів із відомих матеріалів.

Інформація щодо LCMS. Рухомі фази: А (0,1 % мурашиної кислоти в H₂O) і В (0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі). Градієнт: В 5 % → 95 % за 1,8 хвилини. Колонка: колонка Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм).

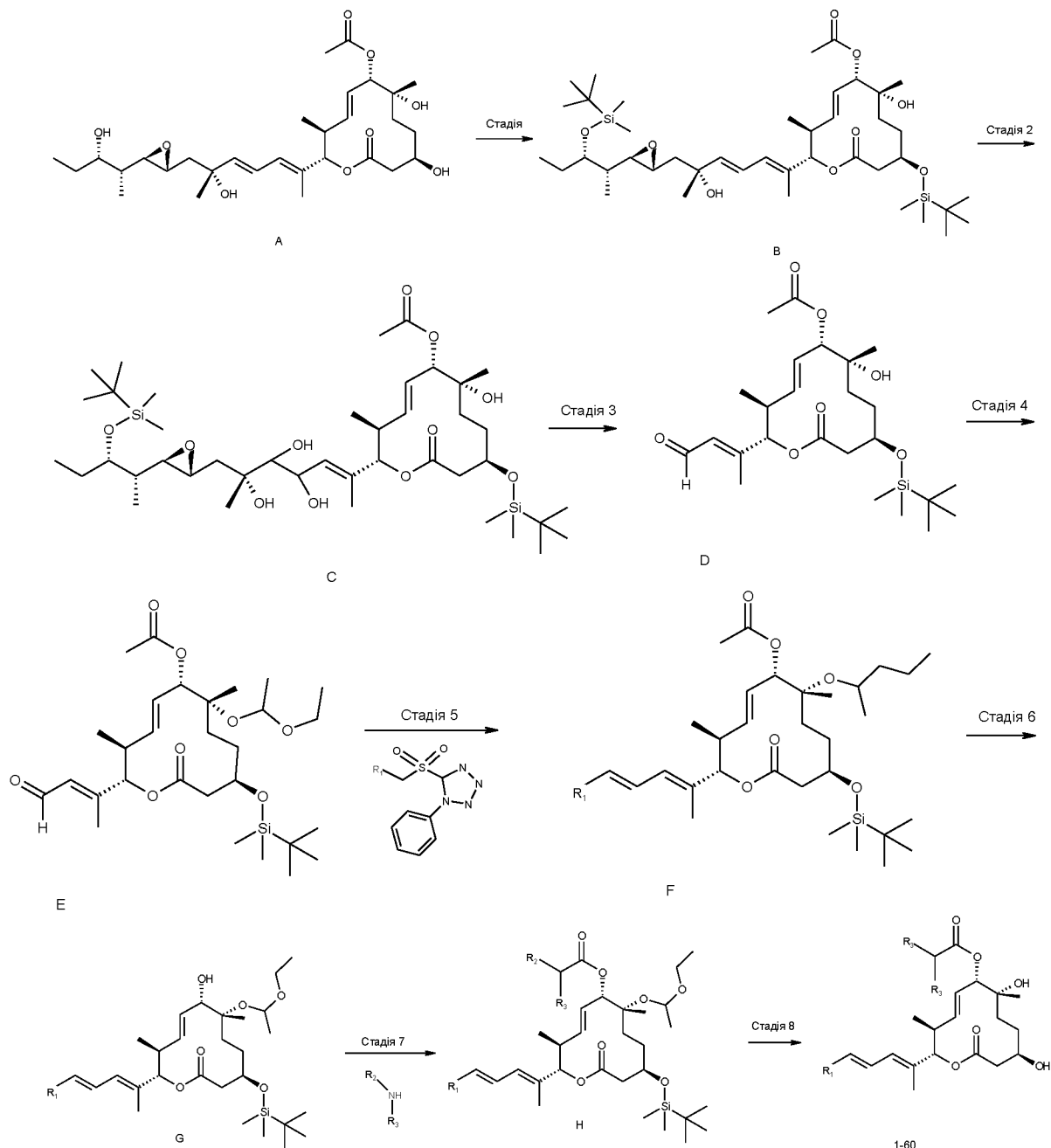
У патентах США №№ 7884128 та 7816401, обидва під назвою Process for Total Synthesis of Pladienolide B and Pladienolide D (Спосіб повного синтезу пладієнолідів В та пладієнолідів D), описані способи синтезу пладієнолідів В та D, відомі з рівня техніки. Синтез пладієнолідів В та D також може бути виконаний із застосуванням способів, відомих із рівня техніки та описаних у Kanada et al., "Total Synthesis of the Potent Antitumor Macrolides Pladienolide B and D", Angew.

Chem. Int. Ed. 46:4350-4355 (2007). Kanada et al. і в публікації поданої згідно з РСТ заявки WO 2003/099813 під назвою Novel Physiologically Active Substances (Нові фізіологічно активні речовини) описують способи синтезу E7107 (сполука 45 із WO '813) із пладієноліду D (11107D із WO '813), відомі з рівня техніки. Відповідний патент США являє собою патент № 7550503, виданий Kotake et al.

ІЛЮСТРАТИВНИЙ СИНТЕЗ СПОЛУК

Сполуки 1-60 (таблиця I) одержували за допомогою способу зі схеми 1.

Схема 1



Загальний протокол синтезу сполук 1-60

Стадія 1. Обробляли розчин пладієноліду D (A, 5,3 г, 9,7 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту в DMF (80 мл, 0,1 M) при 0 °C за допомогою імідазолу (4,6 г, 67,8 ммоль, 7,0 екв.) та TBSCl (7,3 г, 48,4 ммоль, 5,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 20 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали

сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (B, 7,5 г, 9,6 ммоль, 99 %).

5 Стадія 2. У розчин олефіну B (7,6 г, 9,7 ммоль, 1,0 екв.) у дегазованому THF:H₂O (210 мл:21 мл, 0,01 M) в атмосфері азоту при 0 °C додавали тетраоксид осмію (24,4 мл, 1,9 ммоль, 0,2 екв., 2,5 % розчин у трет-бутанолі), після чого додавали N-метилморфолін-N-оксид (2,3 г, 19,5 ммоль, 2,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 13 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що
10 реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою сульфату натрію, розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (C, 6,8 г, 8,3 ммоль, 86 %).

15 Стадія 3. У розчин діолу C (7,9 г, 9,7 ммоль, 1,0 екв.) в бензолі (350 мл, 0,03 M) в атмосфері азоту за кімнатної температури додавали тетраацетат свинцю (8,6 г, 19,4 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням
20 необхідного продукту (D, 2,5 г, 5,26 ммоль, 54 %).

Стадія 4. У розчин альдегіду D (1,4 г, 2,9 ммоль, 1,0 екв.) в THF (9,5 мл, 0,5 M) додавали етоксieten (11,1 мл, 40,0 екв.) та п-толуолсульфонат піридинію (0,07 г, 0,3 ммоль, 0,1 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за
25 допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Етилацетат промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (E, 1,2 г, 2,2 ммоль, 75 %).

30 Стадія 5. У розчин відповідного сульфону (1,5 екв.) в THF (0,02 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід E (1,0 екв.) в THF. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію, розбавляли етилацетатом і нагрівали до
35 кімнатної температури. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (F).

Стадія 6. У розчин ацетату F (1,0 екв.) у метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали карбонат калію (1,1 екв.). Реакцію здійснювали протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло (G) переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

45 Стадія 7. У розчин спирту (G) (1,0 екв.) у дихлорметані (0,1 M) за кімнатної температури додавали N,N-диметиламінопіридин (0,5 екв.), після чого додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом трьох годин. Потім додавали відповідний амін (3,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш гасили водою, розбавляли дихлорметаном. Органічний шар
50 промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (H).

Стадія 8. У розчин силілового етеру (H, 1,0 екв.) у метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували
55 протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту
60 (1-59).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 46

Стадії 1-4 є аналогічними до вказаних вище.

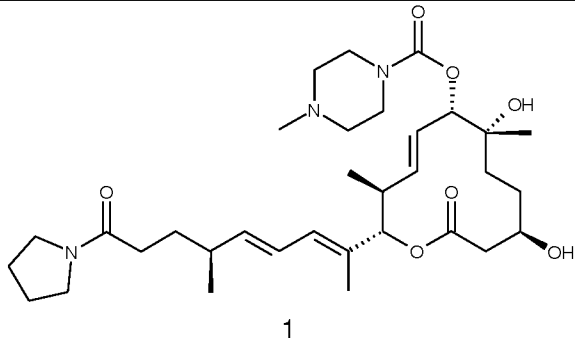
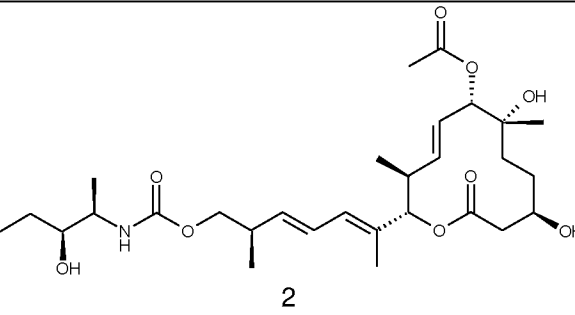
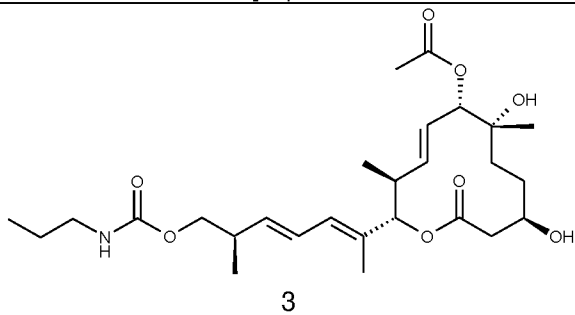
Стадія 5. У розчин (S)-2-(1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридину (233,0 мг, 0,7 ммоль, 1,4 екв.) в THF (2,5 мл, 0,2 М) в атмосфері азоту при -78°C додавали краплями KHMDS (1,5 мл, 0,75 ммоль, 1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід E (280,0 мг, 0,5 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію, розбавляли етилацетатом і нагрівали до кімнатної температури. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту, одержаного в результаті реакції Жюліа (F, 180 мг, 0,3 ммоль, 54 %).

Стадія 6. У розчин ацетату F (250,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (3 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали карбонат калію (58,0 мг, 0,4 ммоль, 1,1 екв.). Реакцію здійснювали протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержану в результаті пінисту тверду речовину (G, 235 мг, 0,4 ммоль, 100 %) переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

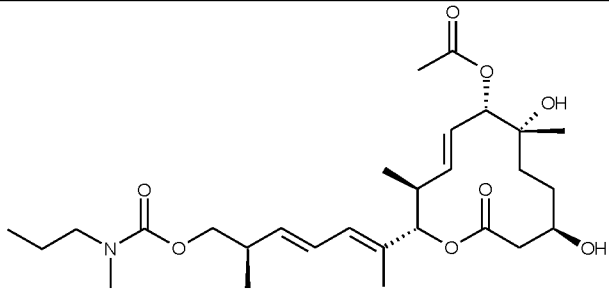
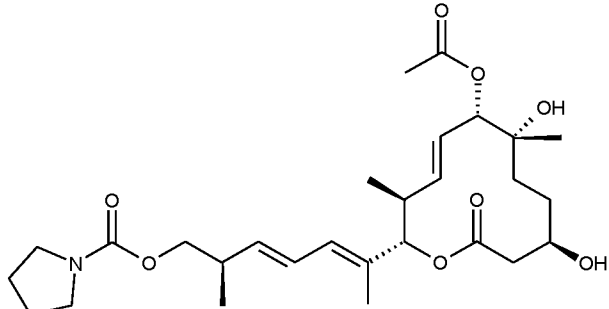
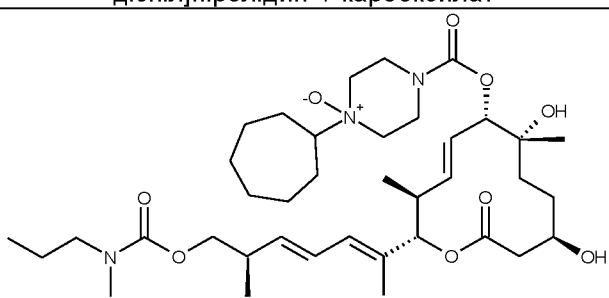
Стадія 7. У розчин спирту G (22,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,5 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали N,N-диметиламінопіридин (2,1 мг, 0,02 ммоль, 0,5 екв.) з наступним додаванням 4-нітрофенілхлорформіату (14,4 мг, 0,08 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом трьох годин. Потім додавали 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин (20,4 мг, 0,12 ммоль, 3,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш гасили водою, розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (H, 26,0 мг, 0,03 ммоль, 80 %).

Стадія 8. У розчин силілового етеру (H, 26,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (0,3 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (17,0 мг, 0,09 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 46, 16,3 мг, 0,025 ммоль, 85 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,48 (ddd, J=4,9, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,15-6,34 (m, 1H), 6,04 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,48-5,67 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,8 Гц, 2H), 3,53-3,76 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 5H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,35-2,57 (m, 7H), 1,88 (s, 1H), 1,44-1,70 (m, 11H), 1,14-1,39 (m, 8H), 0,72-0,89 (m, 3H), MS (ES+) = 626,6 [M+H].

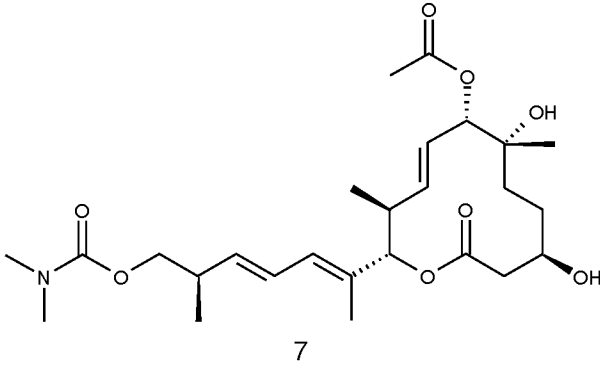
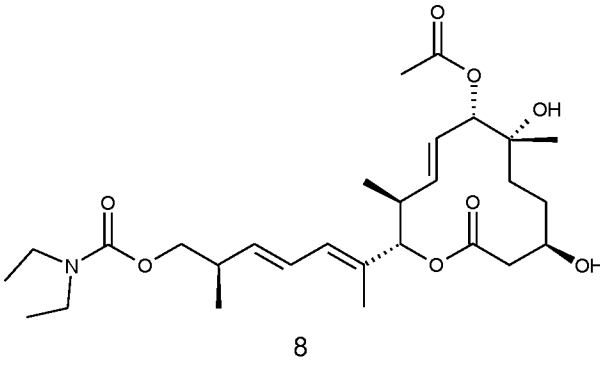
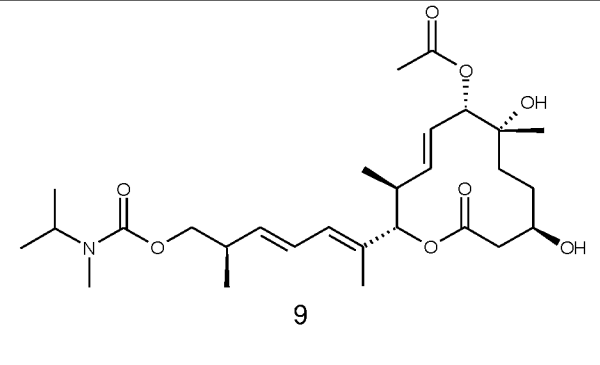
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 1 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-9-оксо-9-піролідин-1-іл]нона-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,30-1,43 (m, 4 H) 1,55-1,79 (m, 7 H) 1,84-2,01 (m, 4 H) 2,28-2,34 (m, 5 H) 2,42 (t, J=4,96 Гц, 4 H) 2,51-2,66 (m, 3 H) 3,41 (td, J=6,87, 1,94 Гц, 2 H) 3,48 (t, J=6,78 Гц, 2 H) 3,51-3,86 (m, 4 H) 4,96 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55-5,68 (m, 2 H) 5,74 (dd, J=15,18, 9,66 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,29 (dt, J=14,81, 10,54 Гц, 1H)	604,3
 2 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[[2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]карбамоїлокси]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,73-0,91 (m, 5 H) 0,92-1,04 (m, 5 H) 1,07-1,33 (m, 5 H) 1,37-1,59 (m, 3 H) 1,60-1,71 (m, 2 H) 1,80 (s, 1H) 1,86-2,07 (m, 2 H) 2,24-2,52 (m, 3 H) 2,89-3,09 (m, 1H) 3,34-3,50 (m, 1H) 3,52-3,62 (m, 1H) 3,64-3,75 (m, 1H) 3,76-4,03 (m, 2 H) 4,83 (s, 1H) 4,87-5,04 (m, 1H) 5,24-5,53 (m, 2 H) 5,53-5,69 (m, 1H) 5,99 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,24 (dd, J=15,18, 10,92 Гц, 1H)	534,3
 3 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-(пропілкарбамоїлокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,87-0,97 (m, 3 H) 0,97-1,15 (m, 5 H) 1,21 (s, 1H) 1,29-1,40 (m, 1H) 1,46-1,70 (m, 5 H) 1,72-1,77 (m, 1H) 1,82 (s, 1H) 2,08 (s, 1H) 2,18 (s, 1H) 2,35-2,63 (m, 3 H) 3,05 (t, J=7,03 Гц, 2 H) 3,14-3,27 (m, 3 H) 3,50 (dd, J=3,26, 1,51 Гц, 1H) 3,62-3,79 (m, 3 H) 3,79-4,08 (m, 3 H) 4,96 (br. s., 1H) 5,07 (d, J=9,79 Гц, 1H) 5,38-5,52 (m, 1H) 5,54-5,72 (m, 2 H) 5,97 (dd, J=17,07, 10,79 Гц, 1H) 6,21-6,49 (m, 1H) 8,57 (s, 1H)	

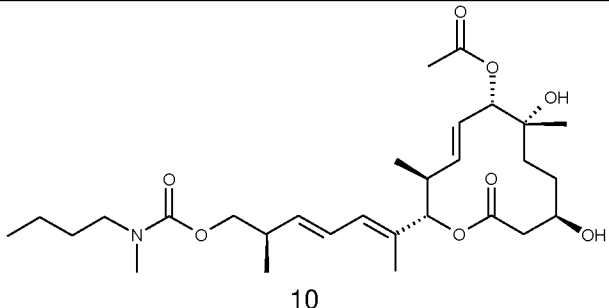
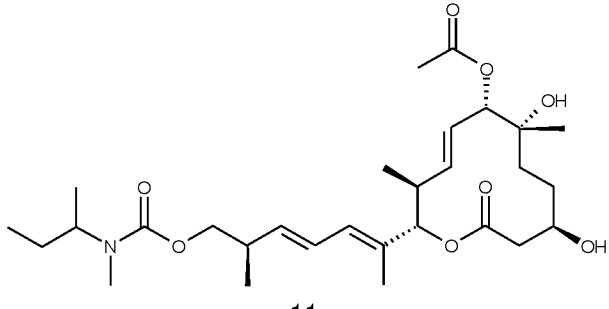
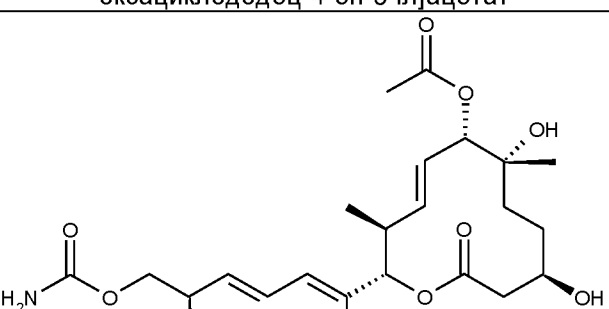
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 4 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-[метил(пропіл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,53 Гц, 6 H) 1,01-1,15 (m, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,29-1,47 (m, 2 H) 1,50-1,71 (m, 4 H) 1,77 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,04-2,09 (m, 3 H) 2,18 (s, 1H) 2,39 (s, 1H) 2,48-2,68 (m, 4 H) 2,89 (s, 3 H) 3,15 (s, 1H) 3,19-3,29 (m, 2 H) 3,31-3,50 (s, 1H) 3,69 (s, 1H) 3,74-3,88 (m, 1H) 3,89-4,15 (m, 2 H) 5,07 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 5,51-5,64 (m, 1H) 5,64-5,76 (m, 2 H) 6,09-6,19 (m, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1H) 7,25 (dd, J=8,28, 1,00 Гц, 1H) 7,73 (d, J=8,03 Гц, 1H)	
 5 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піролідин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,34-1,46 (m, 2 H) 1,54-1,67 (m, 2 H) 1,77 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 1,82-1,95 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,49-2,70 (m, 4 H) 3,34-3,39 (m, 4 H) 3,75-3,87 (m, 1H) 3,98 (dd, J=6,78, 1,38 Гц, 2 H) 5,07 (d, J=9,91 Гц, 2 H) 5,59 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,65-5,76 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,15, 10,82, 1,00 Гц, 1H)	522,4
 6 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-[метил(пропіл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептил-4-оксидопіперазин-4-ій-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,60-1,79 (m, 15 H) 2,05-2,35 (m, 5 H) 2,43 (d, J=3,26 Гц, 6 H) 2,78 (s, 3 H) 2,86-3,00 (m, 3 H) 3,44-3,62 (m, 4 H) 3,64-3,75 (m, 2 H) 3,76-4,05 (m, 6 H) 4,37-4,56 (m, 3 H) 4,95 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,41-5,79 (m, 3H) 6,00 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,13-6,39 (m, 1H)	

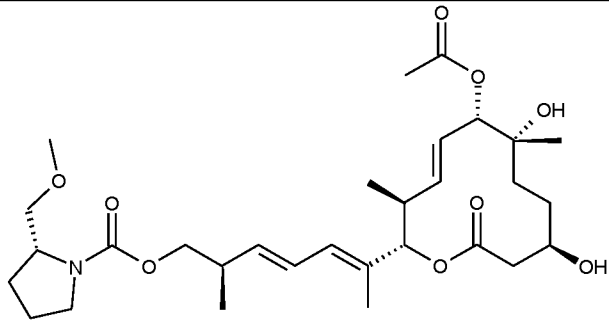
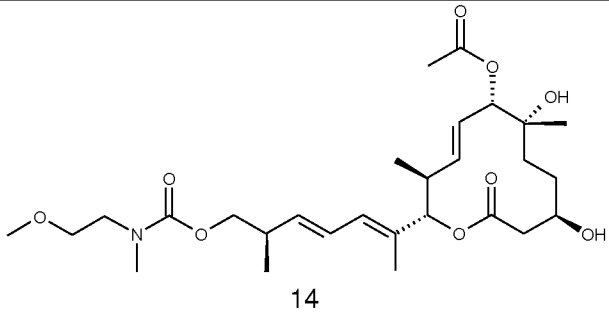
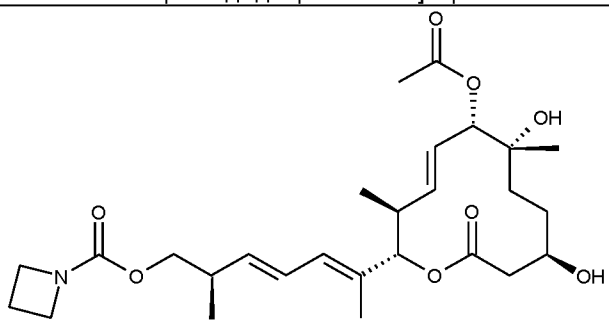
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 7 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(Диметилкарбамоїлокси)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,31-1,47 (m, 2 H) 1,62 (dd, J=15,25, 8,34 Гц, 2 H) 1,75-1,78 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,51-2,66 (m, 4 H) 2,91 (s, 6 H) 3,81 (br. s., 1H) 3,97 (dd, J=6,65, 1,76 Гц, 2 H) 45,07 (d, J=9,91 Гц, 2 H) 5,51-5,75 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,18, 10,79, 1,00 Гц, 1H)	518,4
 8 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-(Діетилкарбамоїлокси)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06-1,15 (m, 9 H) 1,21 (s, 3 H) 1,28-1,45 (m, 2 H) 1,54-1,70 (m, 2 H) 1,74-1,78 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,51-2,68 (m, 4 H) 3,76-3,87 (m, 1H) 3,93-4,03 (m, 2 H) 5,06 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 5,55-5,75 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1H)	546,4
 9 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-[метил(пропан-2-іл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,89 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,13 (d, J=6,78 Гц, 6 H) 1,21 (s, 3 H) 1,29-1,45 (m, 2 H) 1,54-1,71 (m, 2 H) 1,75-1,78 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,51-2,67 (m, 4 H) 2,76 (s, 3 H) 3,77-3,83 (m, 1H) 3,98 (d, J=7,03 Гц, 2 H) 4,33 (br. s., 1H) 5,06 (d, J=9,91 Гц, 2 H) 5,55-5,63 (m, 1H) 5,65-5,75 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1H)	546,5

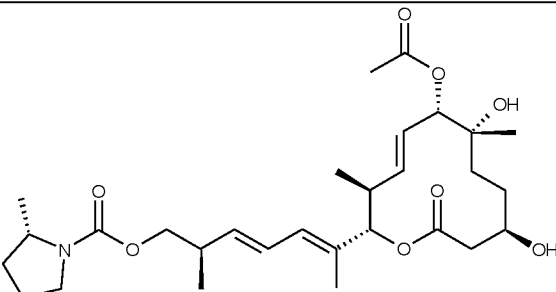
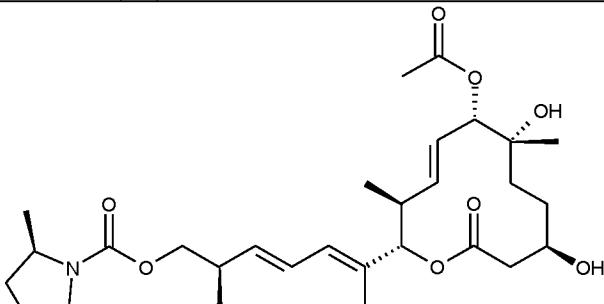
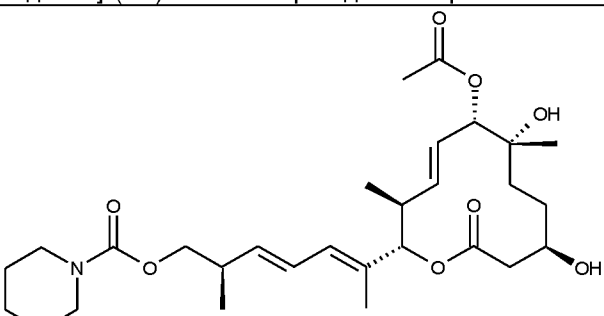
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 10 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-Бутил(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,87-0,98 (m, 6 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,16-1,22 (m, 3 H) 1,32 (br. s., 2 H) 1,38 (d, J=9,91 Гц, 2 H) 1,49-1,68 (m, 4 H) 1,75-1,78 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,52-2,66 (m, 4 H) 2,89 (s, 3 H) 3,28-3,37 (m, 18 H) 3,80 (d, J=6,15 Гц, 1H) 3,98 (d, J=7,03 Гц, 2 H) 4,87 (s, 72 H) 5,05-5,09 (m, 2 H) 5,55-5,62 (m, 1H) 5,66-5,75 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,33-6,40 (m, 1H)	560,5
 11 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-Бутан-2-іл(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,77-0,98 (m, 9 H) 1,01-1,18 (m, 7 H) 1,20-1,34 (m, 10 H) 1,34-1,53 (m, 5 H) 1,58-1,66 (m, 2 H) 1,76 (s, 3 H) 2,06-2,09 (m, 3 H) 2,50-2,68 (m, 5 H) 2,73 (s, 3 H) 3,94-4,07 (m, 3 H) 5,06 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 5,53-5,64 (m, 1H) 5,65-5,75 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,04 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=15,18, 10,79 Гц, 1H)	560,5
 12 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-Карбамоїлокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,23-1,30 (m, 2 H) 1,31 (s, 4 H) 1,34-1,49 (m, 3 H) 1,62 (dd, J=15,62, 8,22 Гц, 2 H) 1,75-1,79 (m, 2 H) 2,03-2,09 (m, 3 H) 2,51-2,65 (m, 3 H) 3,15 (s, 1H) 3,81 (d, J=3,76 Гц, 1H) 3,87-3,98 (m, 1H) 4,59 (s, 4 H) 4,97 (s, 1H) 5,07 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 5,57 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,67-5,77 (m, 2 H) 6,11 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,15, 10,82, 1,00 Гц, 1H)	490,3

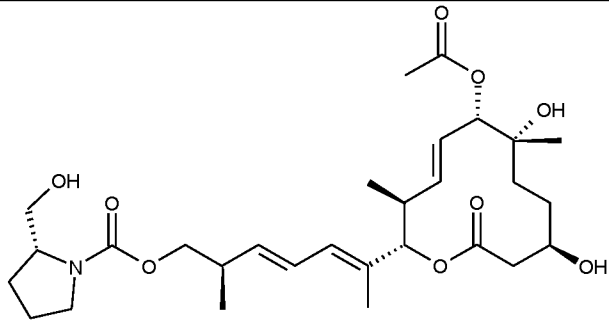
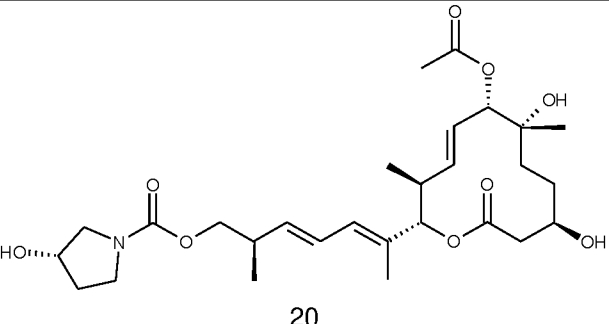
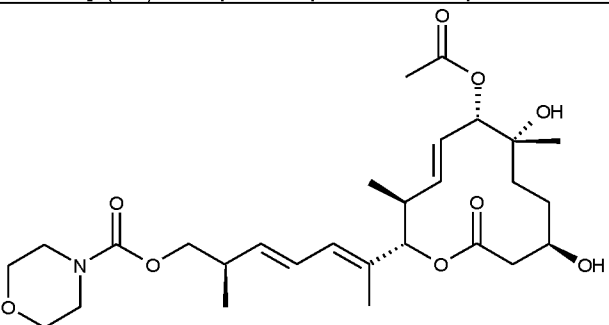
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 13 [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,78 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 0,80-0,91 (m, 1H) 0,95 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (s, 3 H) 1,17-1,30 (m, 2 H) 1,40-1,59 (m, 2 H) 1,63-1,73 (m, 4 H) 1,78-1,87 (m, 3 H) 1,96 (s, 3 H) 2,38-2,55 (m, 4 H) 3,19-3,27 (m, 10 H) 3,28-3,41 (m, 1H) 3,64-3,75 (m, 1H) 3,79-3,90 (m, 2 H) 4,46 (s, 1H) 4,74 (s, 25 H) 4,94 (d, J=9,66 Гц, 2 H) 5,46 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,54-5,64 (m, 2 H) 6,01 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,19-6,31 (m, 1H)	566,5
 14 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-метоксиетил(метил)карбамоїл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,21 (s, 2 H) 1,48-1,71 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,48-2,70 (m, 4 H) 2,95 (s, 3 H) 3,38-3,58 (m, 4 H) 3,69-4,06 (m, 3 H) 5,01-5,16 (m, 2 H) 5,59 (dd, J=15,43, 9,79 Гц, 1H) 5,69 (s, 2 H) 6,12 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,43, 11,04 Гц, 1H)	562,3
 15 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]азетидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,91 (d, J=6,02 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,34-1,47 (m, 2 H) 1,48-1,49 (m, 1H) 1,51-1,73 (m, 2 H) 1,78 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,19-2,34 (m, 2 H) 2,46-2,66 (m, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,74-4,07 (m, 6 H) 5,07 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 5,49-5,80 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,36 (ddd, J=15,06, 10,67, 1,25 Гц, 1H)	

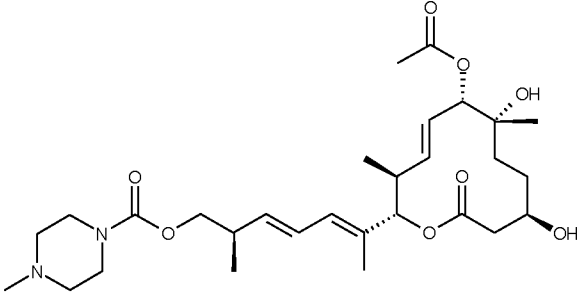
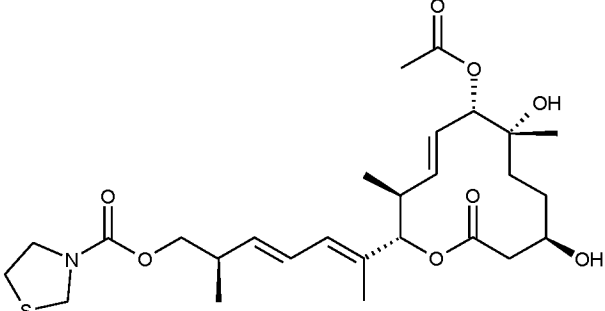
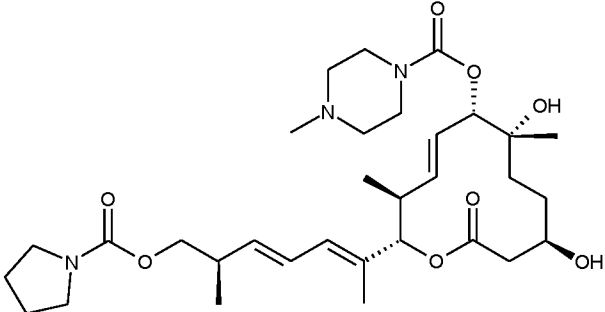
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 16 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,18 (d, J=6,27 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,28-1,48 (m, 3 H) 1,53-1,69 (m, 3 H) 1,76 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 1,79-2,06 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,55 (br. s., 4 H) 3,36-3,45 (m, 1 H) 3,73-4,11 (m, 4 H) 5,06 (m, J=9,54 Гц, 2 H) 5,58 (dd, J=15,31, 9,79 Гц, 1 H) 5,65-5,77 (m, 2 H) 6,13 (d, J=9,79 Гц, 1 H) 6,37 (dd, J=15,81, 10,54 Гц, 1 H)	536,4
 17 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,77 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 0,97 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,01-1,14 (m, 6 H) 1,19-1,32 (m, 2 H) 1,39-1,57 (m, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,96 (s, 3 H) 2,36-2,61 (m, 4 H) 3,24-3,34 (m, 2 H) 3,60-3,74 (m, 1 H) 3,74-3,94 (m, 3 H) 4,86-5,00 (m, 2 H) 5,46 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1 H) 5,56 (m, 2 H) 5,98 (d, J=9,91 Гц, 1 H) 6,25 (dd, J=16,06, 10,54 Гц, 1 H)	536,3
 18 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піперидин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,00-0,00 (m, 1 H) 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,29-1,70 (m, 12 H) 1,77 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,46-2,71 (m, 4 H) 3,37-3,47 (m, 4 H) 3,73-3,86 (m, 1 H) 3,92-4,03 (m, 2 H) 5,05 (m, 2 H) 5,59 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1 H) 5,64-5,77 (m, 2 H) 6,12 (dd, J=10,79, 1,00 Гц, 1 H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1 H)	

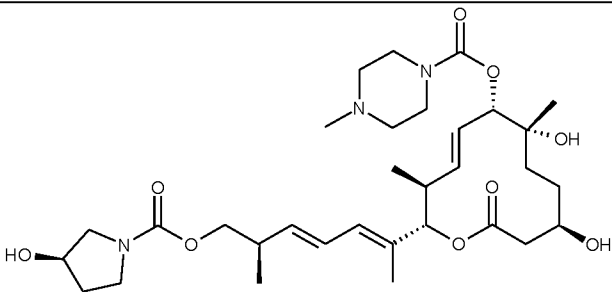
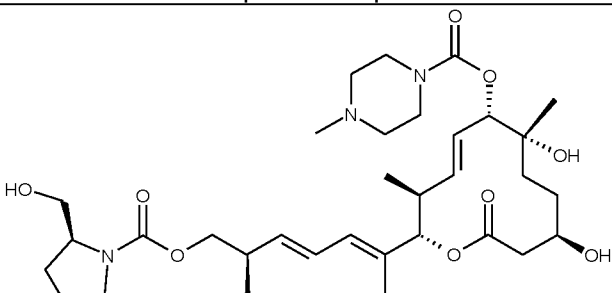
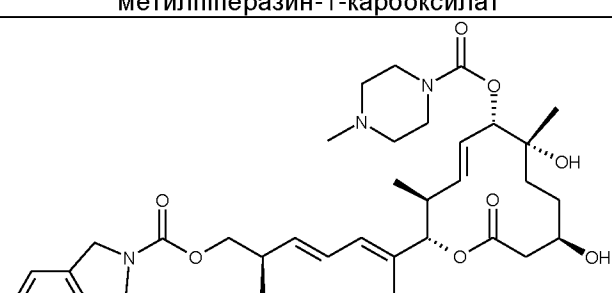
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 19 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, J=6,40 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,32-1,47 (m, 2 H) 1,53-1,69 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 1,80-1,89 (m, 1 H) 1,90-2,01 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,55 (br. s., 4 H) 3,35-3,47 (m, 2 H) 3,47-3,67 (m, 2 H) 3,74-3,90 (m, 2 H) 3,90-4,07 (m, 2 H) 5,02-5,16 (m, 2 H) 5,59 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,70 (d, J=9,66 Гц, 2 H) 6,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,06, 11,04 Гц, 1H)	
 20 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,10 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,33-1,46 (m, 2 H) 1,53-1,70 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 1,85-2,06 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,47-2,70 (m, 4 H) 3,47 (d, J=4,39 Гц, 3 H) 3,76-3,86 (m, 1H) 3,92-4,05 (m, 2 H) 4,31-4,46 (m, 1H) 5,01-5,10 (m, 2 H) 5,57 (dd, J=15,43, 9,79 Гц, 1H) 5,66-5,82 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,38 (ddd, J=15,18, 10,85, 0,69 Гц, 1H)	
 21 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-морфолін-4-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,30-1,45 (m, 2 H) 1,56-1,69 (m, 2 H) 1,74-1,82 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,47-2,71 (m, 4 H) 3,39-3,55 (m, 4 H) 3,55-3,71 (m, 4 H) 3,73-3,85 (m, 1H) 3,95-4,06 (m, 2 H) 4,98-5,16 (m, 2 H) 5,58 (dd, J=14,93, 9,54 Гц, 1H) 5,65-5,76 (m, 2 H) 6,13 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,38 (ddd, J=15,18, 10,92, 0,88 Гц, 1H)	560,1

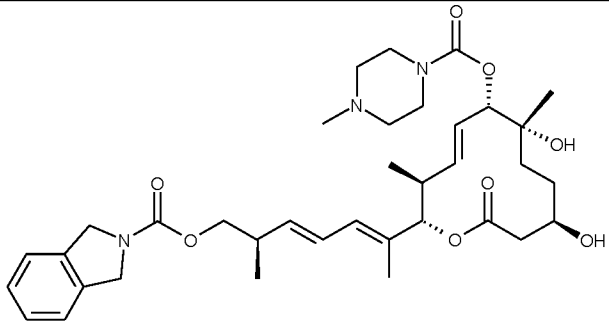
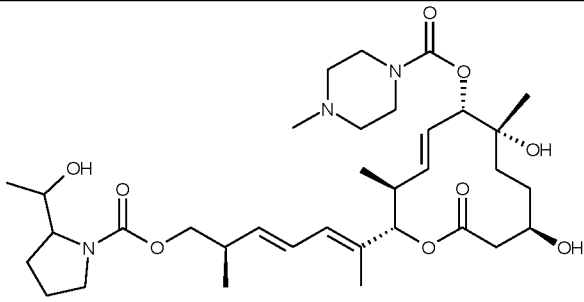
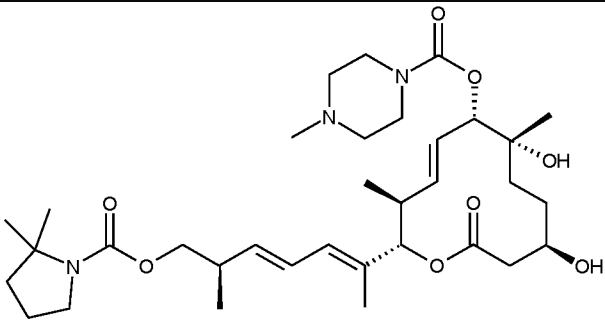
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 22 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,29-1,45 (m, 3 H) 1,54-1,68 (m, 2 H) 1,77 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,37-2,47 (m, 4 H) 2,48-2,71 (m, 4 H) 3,44-3,57 (m, 4 H) 3,73-3,88 (m, 1H) 3,91-4,06 (m, 2 H) 5,02-5,15 (m, 2 H) 5,59 (dd, J=15,31, 10,04 Гц, 1H) 5,64-5,77 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,15, 10,89, 0,94 Гц, 1H)	551,2
 23 Естер [(2R,3E,5E)-6-[(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-6-ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-3-тіазолідинкарбонової кислоти	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,31 (s, 4 H) 1,49-1,70 (m, 3 H) 1,73-1,82 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,55 (s, 4 H) 3,03 (t, J=6,34 Гц, 2 H) 3,69 (t, J=6,27 Гц, 2 H) 3,75-3,86 (m, 1H) 4,02 (d, J=6,78 Гц, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 4,61-4,61 (m, 1H) 5,08 (s, 2 H) 5,58 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,64-5,79 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,15, 10,82, 1,00 Гц, 1H)	562,6
 24 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,73-0,92 (m, 4 H) 0,94-1,05 (m, 3 H) 1,08-1,34 (m, 8 H) 1,38-1,58 (m, 3 H) 1,61 (br. s., 1H) 1,66 (s, 3 H) 1,71-1,82 (m, 4 H) 1,87 (d, J=15,06 Гц, 1H) 1,97 (s, 1H) 2,24 (s, 3 H) 2,32 (br. s., 4 H) 2,36-2,58 (m, 4 H) 3,09-3,38 (m, 4 H) 3,39-3,48 (m, 7 H) 3,55-3,73 (m, 2 H) 3,79 (s, 1H) 3,89 (qd, J=10,46, 6,78 Гц, 2 H) 4,05 (q, J=7,03 Гц, 1H) 4,95 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,09 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,49-5,71 (m, 3 H) 6,02 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,20 (dd, J=15,06, 10,79 Гц, 1H)	

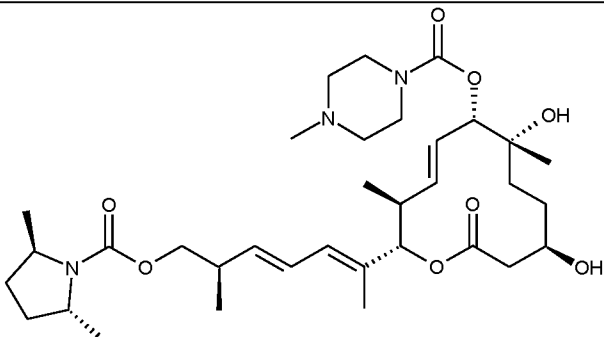
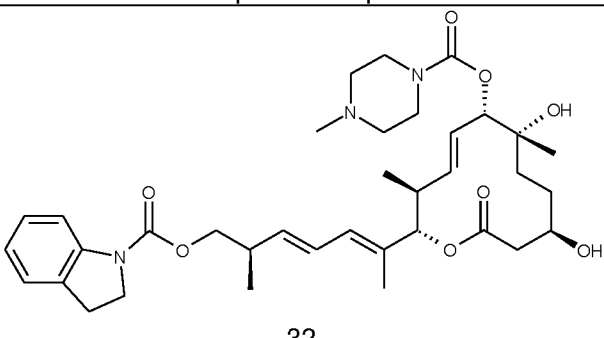
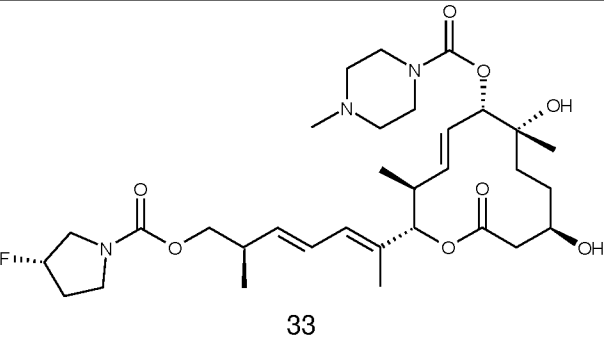
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 25 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 6,20 (dd, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 6,02 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,37-5,76 (m, 3H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,40 (br. s., 1H), 3,81-4,00 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,10-3,56 (m, 9H), 2,38-2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,81-1,99 (m, 3H), 1,57-1,77 (m, 5H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,09-1,37 (m, 5H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3H)	622,7
 26 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 6,21 (dd, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 6,02 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,50-5,70 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,80-4,02 (m, 3H), 3,48-3,74 (m, 4H), 3,44 (br. s., 6H), 3,24-3,38 (m, 1H), 2,36-2,59 (m, 5H), 2,32 (br. s., 4H), 2,25 (s, 4H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,58-1,82 (m, 7H), 1,41-1,57 (m, 2H), 1,19-1,36 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (br. s., 1H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3H)	636,5
 27 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-1,3-дигідроізоіндол-2-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,15-7,24 (m, 4H), 6,23 (dd, J=14,7, 10,4 Гц, 1H), 6,03 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,49-5,69 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=16,3 Гц, 3H), 3,89-4,08 (m, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,35-3,49 (m, 4H), 2,36-2,63 (m, 3H), 2,30 (br. s., 3H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,55-1,73 (m, 4H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,09-1,32 (m, 5H), 0,97-1,09 (m, 3H), 0,81 (d, J=6,5 Гц, 3H)	654,5

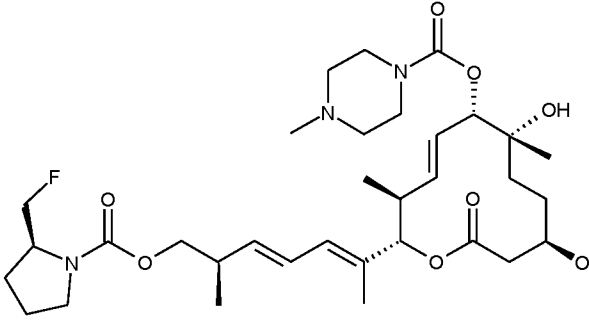
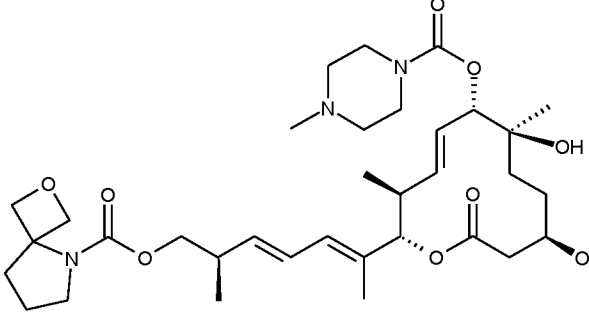
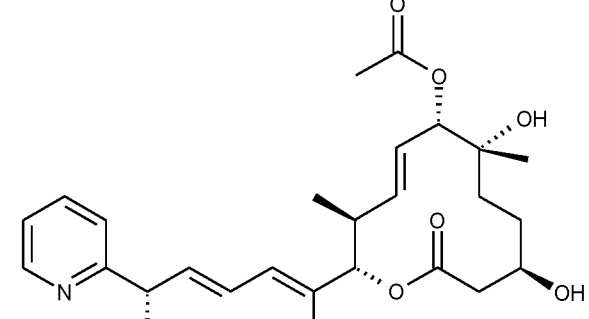
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 28 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]індол-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,53 (m, 2H), 6,12-6,36 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,41-5,67 (m, 2H), 5,04-5,16 (m, 1H), 4,75-5,03 (m, 1H), 4,35-4,54 (m, 1H), 3,89 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,60-3,77 (m, 1H), 3,54 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,44 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 1H), 3,05-3,32 (m, 1H), 2,69-2,92 (m, 1H), 2,36-2,62 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 1,87 (d, J=10,5 Гц, 1H), 1,55-1,76 (m, 3H), 1,13-1,41 (m, 4H), 0,94-1,13 (m, 3H), 0,66-0,93 (m, 3H)	652,8
 29 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,99-1,12 (m, 3 H) 1,02 - 1,10 (m, 6 H) 1,16 (d, J=5,65 Гц, 1H) 1,24-1,25 (m, 3 H) 1,28-1,42 (m, 2 H) 1,49-1,66 (m, 5 H) 1,74 (d, J=4,14 Гц, 3 H) 1,92 (m, 1H) 2,34 (br. s., 3 H) 2,38-2,48 (m, 4 H) 2,49-2,64 (m, 4 H) 3,23-3,38 (m, 1H) 3,42-3,62 (m, 6 H) 3,62-3,79 (m, 2 H) 3,98 (d, J=6,40 Гц, 2 H) 5,02 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,57-5,73 (m, 3 H) 6,06-6,12 (m, 1H) 6,28 (dd, J=16,31, 11,04 Гц, 1H)	650,5
 30 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-Диметилпіролідін-1-карбоніл)окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,76-1,00 (d, J=6,53 Гц 3 H) 1,01-1,12 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,26 (s, 6 H) 1,28-1,43 (m, 4 H) 1,47-1,62 (m, 1H) 1,72 (s, 3 H) 1,75-1,94 (m, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 2,51-2,62 (m, 4 H) 2,74 (br. s., 4 H) 3,41 (m, 1H) 3,49 (m, 1H) 3,66 (br. s., 4 H) 3,72 (m, 1H) 3,70-3,82 (m, 2 H) 3,85-4,05 (m, 2 H) 5,02 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,58-5,73 (m, 3 H) 6,08 (d, J=10,16 Гц, 1H) 6,25 (m, 1H)	634,3

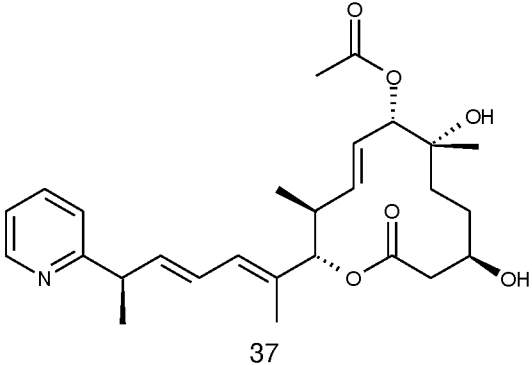
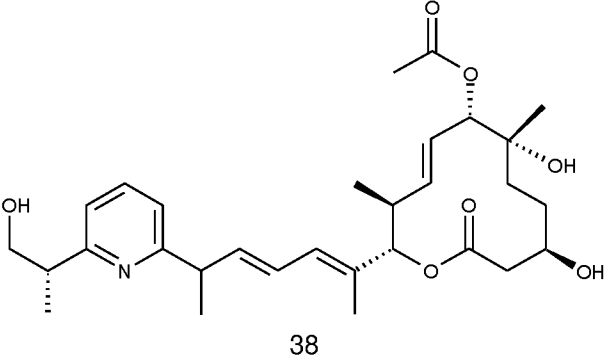
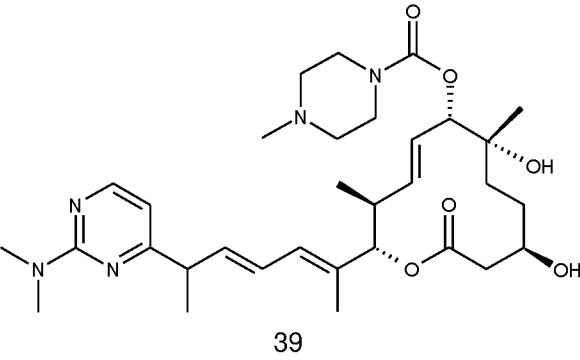
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 31 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-Диметилпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,13 (d, J=6,27 Гц, 3 H) 1,16 (d, J=6,40 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,36-1,46 (m, 2 H) 1,50-1,71 (m, 4 H) 1,76 (s, 3 H) 2,07-2,23 (m, 2 H) 2,51-2,70 (m, 7 H) 2,92 (br. s., 4 H) 3,50-3,90 (m, 5 H) 3,91-4,03 (m, 4 H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,61 (dd, J=15,18, 9,66 Гц, 1H) 5,65-5,79 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,93, 10,79 Гц, 1H)	634,5
 32 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2,3-дигідроіндол-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,79 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (s, 3H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,77-7,00 (m, 1H), 6,13-6,37 (m, 1H), 6,04 (m, 2H), 5,49-5,70 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 5,02-5,16 (m, 1H), 4,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,09-4,37 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,83-3,99 (m, 2H), 3,65 (d, J=19,3 Гц, 1H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,05 (t, J=8,5 Гц, 2H), 2,64 (br. s., 1H), 2,37-2,60 (m, 3H), 2,30 (br. s., 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,57-1,70 (m, 4H), 1,40-1,57 (m, 3H), 1,11-1,31 (m, 5H), 1,05 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,70-0,92 (m, 3H)	654,5
 33 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Фторпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,05-1,14 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,34-1,46 (m, 2 H) 1,53-1,71 (m, 2 H) 1,76 (s, 3 H) 1,95-2,30 (m, 2 H) 2,55 (br. s., 5 H) 2,57-2,69 (m, 2 H) 2,74 (br. s., 4 H) 3,40-3,52 (m, 2 H) 3,53-3,86 (m, 7 H) 3,91-4,10 (m, 2 H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,25 (dt, J=52,95, 3,33 Гц, 1H) 5,60 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,65-5,79 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,31-6,43 (m, 1H)	625,6

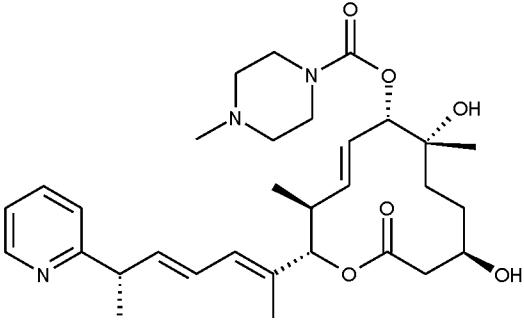
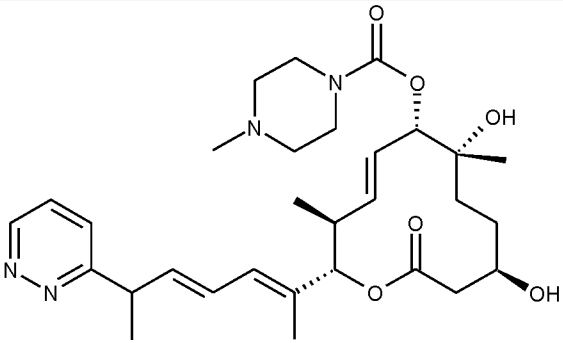
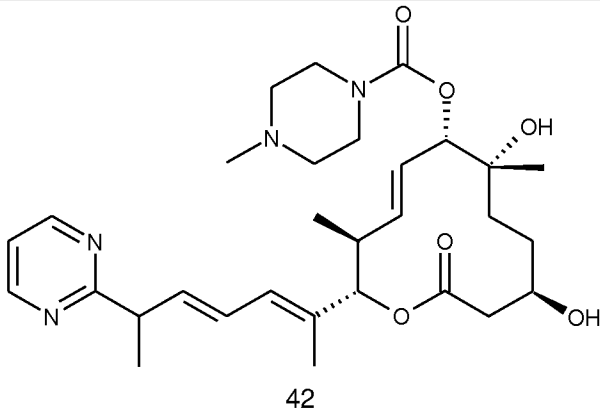
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 34 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Фторметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,91 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,35-1,45 (m, 2 H) 1,54-1,71 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 1,81-2,10 (m, 4 H) 2,46 (s, 3 H) 2,54 (d, J=3,64 Гц, 2 H) 2,62 (br. s., 6 H) 2,72 (br. s., 1H) 3,35-3,47 (m, 3 H) 3,52-3,74 (m, 4 H) 3,78-3,85 (m, 1H) 4,00 (d, J=5,14 Гц, 3 H) 4,27-4,54 (m, 2 H) 4,96 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,71 (s, 3 H) 6,12 (d, J=10,16 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=15,31, 10,92 Гц, 1H)	639,5
 35 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)окси-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2-окса-5-азаспіро[3.4]октан-5-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,65 Гц, 6 H) 1,08 (d, J=6,65 Гц, 1H) 1,14 (br. s., 1H) 1,23 (s, 3 H) 1,27-1,42 (m, 3 H) 1,45-1,64 (m, 1H) 1,72 (s, 3 H) 1,73-1,93 (m, 2 H) 1,75-1,93 (m, 15 H) 2,26-2,35 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 4 H) 2,48-2,74 (m, 5 H) 3,39 (m, 1H) 3,45 (m, 1H) 3,54 (t, J=4,89 Гц, 4 H) 3,70-3,78 (m, 1H) 4,01 (m, 1H) 4,11 (m, 1H) 4,36 (d, J=5,52 Гц, 2 H) 5,02 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,57-5,75 (m, 3 H) 6,08 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,19-6,41 (m, 1H)	648,4
 36 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,25-1,39 (m, 4 H) 1,45 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,72 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,07 (br. s., 1H) 2,09 (s, 3 H) 2,45-2,63 (m, 3 H) 3,51 (d, J=9,41 Гц, 1H) 3,66-3,81 (m, 2 H) 5,08 (d, J=9,16 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,60-5,66 (m, 2 H) 5,99 (dd, J=15,06, 7,40 Гц, 1H) 6,11 (d, J=11,92 Гц, 1H) 6,27-6,35 (m, 1H) 7,11 (ddd, J=7,40, 4,89, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,61 (t, J=7,36 Гц, 1H) 8,54 (d, J=5,02 Гц, 1H)	472,2

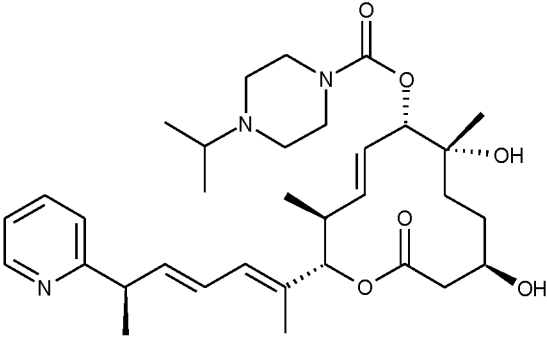
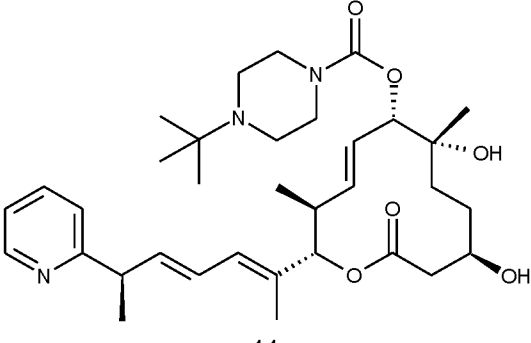
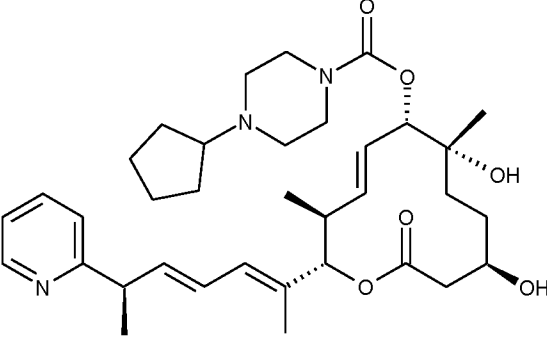
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 37 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,86 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,28-1,53 (m, 4 H) 1,44 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,73 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 2,04-2,12 (m, 4 H) 2,46-2,61 (m, 3 H) 3,52 (d, J=10,92 Гц, 1H) 3,66-3,85 (m, 2 H) 5,07 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55-5,71 (m, 2 H) 6,00 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,10 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,18, 10,79, 1,13 Гц, 1H) 7,11 (t, J=6,13 Гц, 1H) 7,14-7,18 (m, 1H) 7,26 (s, 2 H) 7,61 (t, J=7,63 Гц, 1H) 8,54 (d, J=5,00 Гц, 1H)	472,2
 38 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]піридин-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,86-0,92 (m, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 4 H) 1,33 (d, J=7,15 Гц, 3 H) 1,42 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 2,07-2,11 (m, 4 H) 2,44-2,69 (m, 4 H) 3,03 (br. s., 1H) 3,48-3,55 (m, 1H) 3,64-3,83 (m, 3 H) 3,92-3,99 (m, 1H) 5,08 (d, J=8,91 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,63 (t, J=8,78 Гц, 2 H) 5,94 (dd, J=15,18, 7,65 Гц, 1H) 6,10 (d, J=10,55 Гц, 1H) 6,24-6,33 (m, 1H) 6,99-7,04 (m, 2 H) 7,57 (t, J=7,66 Гц, 1H)	530,3
 39 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(Диметиламіно)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,10-8,34 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,38-6,63 (m, 1H), 6,17-6,32 (m, 1H), 5,52-5,73 (m, 1H), 5,30-5,52 (m, 1H), 5,01-5,16 (m, 1H), 4,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,52 (br. s., 1H), 3,42 (br. s., 1H), 3,35 (br. s., 1H), 2,74 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2,54 (t, J=7,4 Гц, 1H), 2,46 (br. s., 1H), 1,92-2,19 (m, 3H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,61-1,81 (m, 2H), 1,50 (br. s., 5H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 2H), 0,94 (dd, J=6,7, 4,6 Гц, 1H), 0,64-0,90 (m, 3H)	600,6

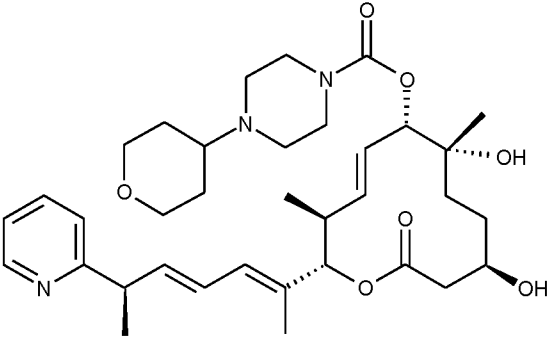
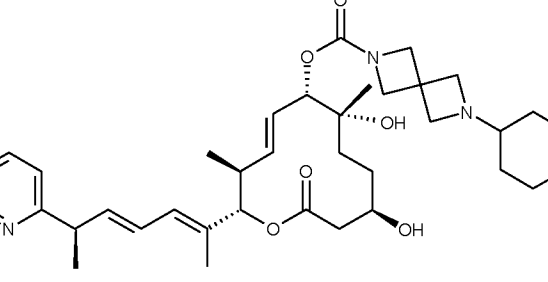
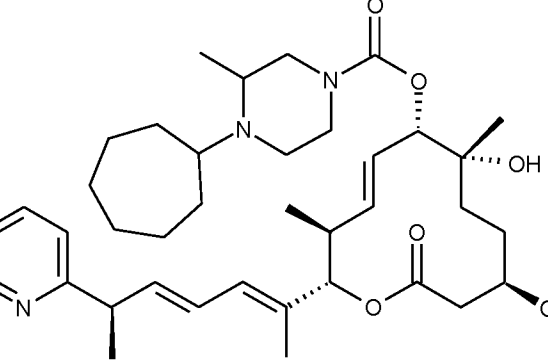
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 40 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,28-1,41 (m, 1H) 1,45 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,51-1,71 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,91 (s, 1H) 2,42 (s, 3 H) 2,43-2,64 (m, 6 H) 3,47 (m, 4 H) 3,58-3,83 (m, 2 H) 5,01 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,51-5,75 (m, 2 H) 5,99 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,11 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,27-6,34 (m, 1H) 7,11 (ddd, J=7,43, 4,86, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,78 Гц, 1H) 7,60 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,54 (d, J=5,03 Гц, 1H)	556,3
 41 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридазин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ : 8,90-9,14 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,54 (m, 1H), 6,29-6,53 (m, 1H), 6,12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,85-6,07 (m, 1H), 5,63-5,84 (m, 1H), 5,05-5,23 (m, 1H), 4,98 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,70 (br. s., 1H), 3,48 (br. s., 2H), 3,30 (br. s., 1H), 2,44-2,65 (m, 2H), 2,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2,00-2,20 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,64 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,44-1,58 (m, 6H), 1,24-1,43 (m, 2H), 1,20 (s, 1H), 1,12 (d, J=5,5 Гц, 1H), 0,66-0,91 (m, 3H)	
 42 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,72-0,88 (m, 4 H) 1,09 (d, J=6,27 Гц, 2 H) 1,13-1,33 (m, 8 H) 1,36-1,46 (m, 4 H) 1,49 (br. s., 6 H) 1,66 (s, 3 H) 1,82 (br. s., 1H) 2,00 (d, J=19,32 Гц, 2 H) 2,30 (br. s., 3 H) 2,37-2,64 (m, 3 H) 3,07 (d, J=7,28 Гц, 2 H) 3,29-3,56 (m, 4 H) 3,67 (br. s., 1H) 3,73-3,95 (m, 2 H) 4,95 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,47-5,67 (m, 2 H) 5,93-6,16 (m, 2 H) 6,17-6,41 (m, 1H) 6,93 (s, 1H) 6,99-7,13 (m, 1H) 7,45 (s, 1H) 8,53-8,74 (m, 2 H)	557,46

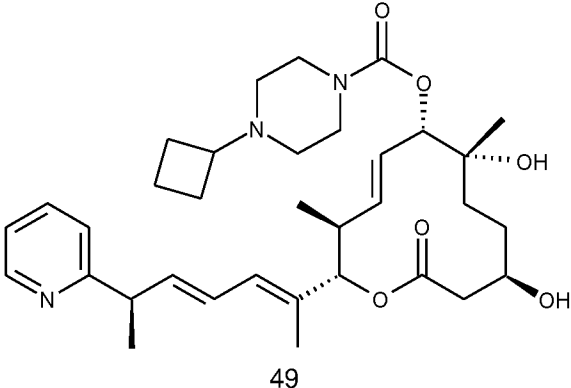
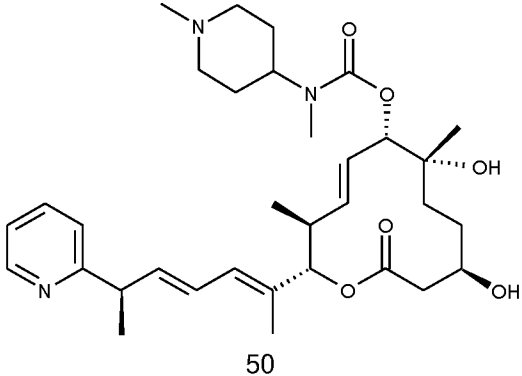
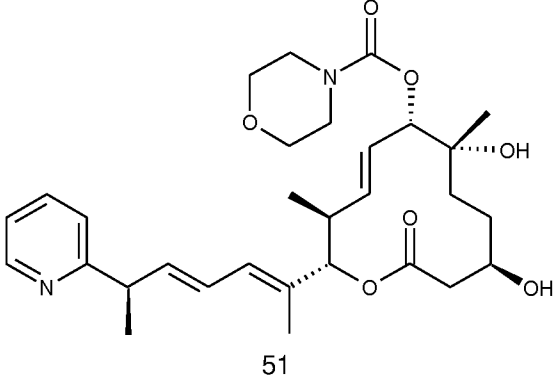
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 43 [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6R)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-пропан-2-ілпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,57 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,63 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,34 (dd, J=14,6, 10,3 Гц, 1H), 6,14 (d, J=10,8 Гц, 1H), 6,02 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,57-5,78 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,17 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,04 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,60-3,84 (m, 2H), 3,51 (br. s., 4H), 2,76 (br. s., 1H), 2,44-2,67 (m, 6H), 1,98 (s, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,51-1,66 (m, 3H), 1,22-1,49 (m, 8H), 1,08 (d, J=6,3 Гц, 5H), 0,79-1,00 (m, 3H)	584,5
 44 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,48 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,2 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=14,6, 11,0 Гц, 1H), 6,04 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,2, 7,4 Гц, 1H), 5,46-5,70 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,54-3,76 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 4H), 2,37-2,59 (m, 5H), 1,89 (br. s., 1H), 1,57-1,71 (m, 4H), 1,42-1,57 (m, 5H), 1,33-1,39 (m, 3H), 1,14-1,30 (m, 5H), 1,01 (br. s., 6H), 0,77-0,93 (m, 3H)	596,6
 45 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклопентилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 8,48 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,2 Гц, 1H), 6,25 (ddd, J=15,1, 10,9, 1,1 Гц, 1H), 6,04 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,48-5,67 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,58-3,73 (m, 2H), 3,36-3,52 (m, 5H), 2,33-2,57 (m, 8H), 1,89 (s, 1H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 7H), 1,42-1,57 (m, 4H), 1,15-1,40 (m, 10H), 0,74-0,88 (m, 3H)	610,6

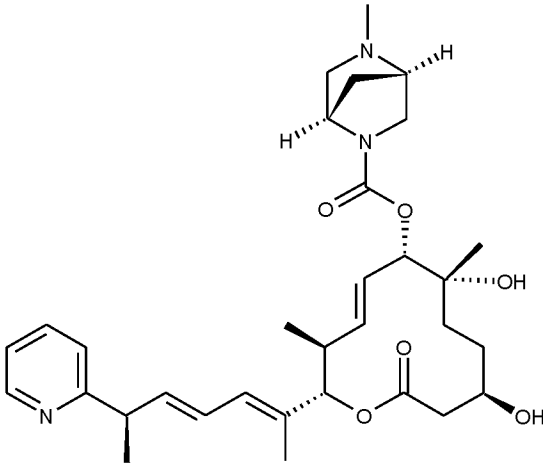
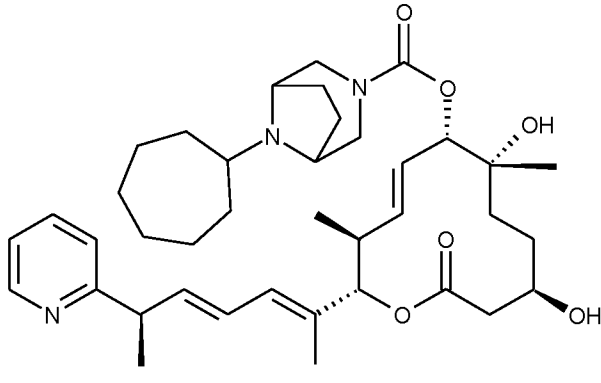
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 46 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-(оксан-4-іл)піперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (ddd, J=4,9, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,15-6,34 (m, 1H), 6,04 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,48-5,67 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=11,3, 3,8 Гц, 2H), 3,53-3,76 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 5H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,35-2,57 (m, 7H), 1,88 (s, 1H), 1,44-1,70 (m, 11H), 1,14-1,39 (m, 8H), 0,72-0,89 (m, 3H)	626,6
 47 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-6-циклогептил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,25 (ddd, J=15,2, 10,8, 1,1 Гц, 1H), 6,04 (d, J=10,5 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,44-5,65 (m, 2H), 5,06 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,83 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,91-4,13 (m, 4H), 3,51-3,76 (m, 3H), 3,42 (br. s., 4H), 2,35-2,59 (m, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,22 (br. s., 1H), 1,98 (s, 2H), 1,52-1,77 (m, 10H), 1,32-1,51 (m, 9H), 1,10-1,32 (m, 9H), 0,72-0,90 (m, 3H)	650,6
 48 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептил-3-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,56 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,34 (dd, J=15,3, 10,8 Гц, 1H), 6,13 (d, J=11,0 Гц, 1H), 6,02 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,57-5,74 (m, 2H), 5,16 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,03 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,69-3,83 (m, 3H), 3,53 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,98 (br. s., 2H), 2,79 (br. s., 2H), 2,48-2,72 (m, 5H), 2,28 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 1H), 1,69-1,79 (m, 7H), 1,66 (br. s., 1H), 1,44-1,63 (m, 10H), 1,23-1,42 (m, 7H), 1,07 (br. s., 3H), 0,85-0,94 (m, 3H)	652,7

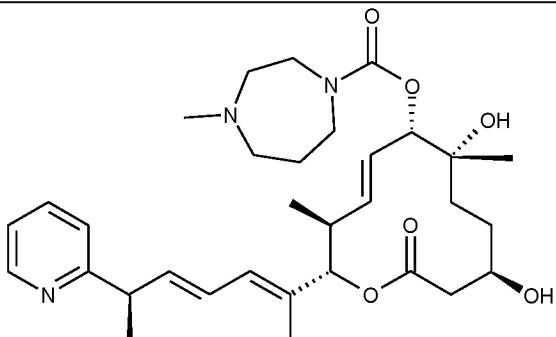
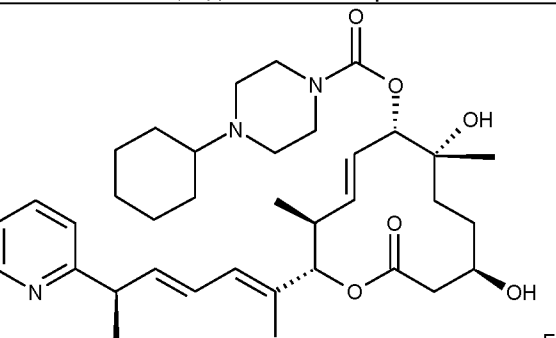
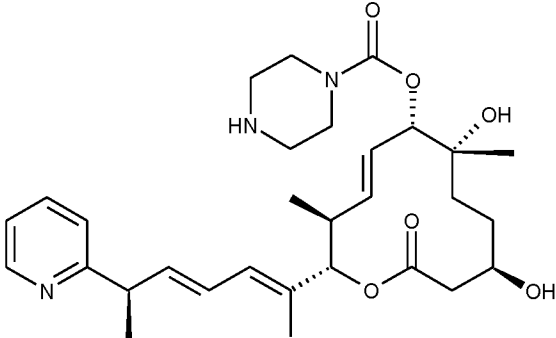
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 49 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклобутилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,56 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,63 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,33 (ddd, J=15,1, 10,9, 1,1 Гц, 1H), 6,13 (d, J=10,8 Гц, 1H), 6,02 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,57-5,74 (m, 2H), 5,16 (d, J=10,5 Гц, 1H), 5,03 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,68-3,79 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 5H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 3H), 2,30 (br. s., 4H), 1,97-2,09 (m, 3H), 1,88 (quin, J=9,1 Гц, 2H), 1,66-1,80 (m, 7H), 1,55 (t, J=11,9 Гц, 1H), 1,22-1,47 (m, 8H), 0,87-0,93 (m, 3H)	596,6
 50 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)карбамат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (ddd, J=5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,54 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,14-6,35 (m, 1H), 6,04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,46-5,68 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,51-3,77 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,83 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,37-2,60 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (br. s., 1H), 1,89-2,00 (m, 3H), 1,81 (br. s., 1H), 1,46-1,73 (m, 10H), 1,14-1,39 (m, 8H), 0,75-0,86 (m, 3H)	584,6
 51 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-морфолін-4-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (t, J=6,2 Гц, 1H), 6,25 (ddd, J=15,1, 10,8, 1,0 Гц, 1H), 6,05 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,49-5,67 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,54-3,71 (m, 6H), 3,34-3,48 (m, 5H), 2,39-2,58 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,59-1,70 (m, 5H), 1,47 (t, J=11,9 Гц, 1H), 1,15-1,39 (m, 8H), 0,77-0,86 (m, 3H)	543,5

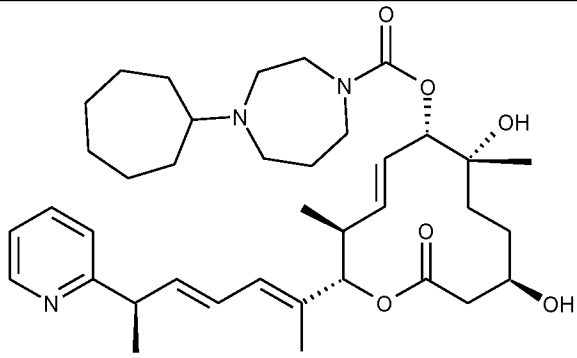
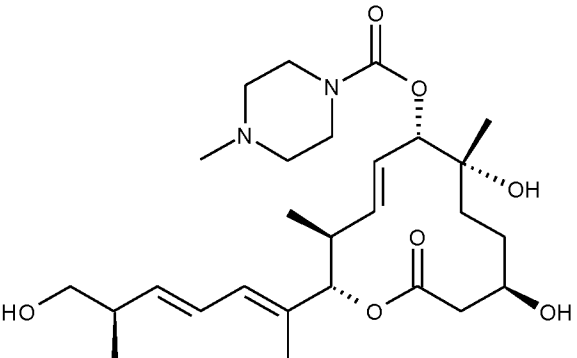
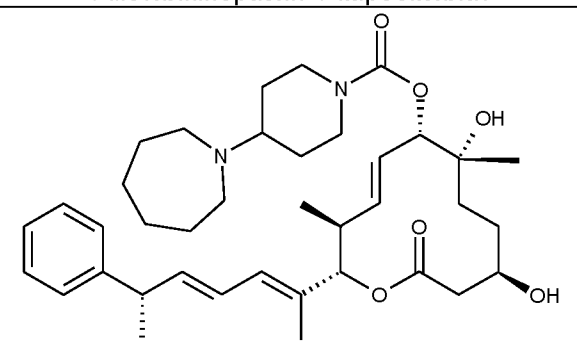
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 52 [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6R)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]- (1S,4R)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,54 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,18-6,31 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,93 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,47-5,67 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=16,3, 9,5 Гц, 1H), 4,31 (br. s., 1H), 4,22 (br. s., 1H), 3,44-3,70 (m, 4H), 3,42 (br. s., 1H), 3,35 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,15 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,32-2,57 (m, 7H), 2,00 (s, 1H), 1,93 (br. s., 1H), 1,82 (d, J=9,8 Гц, 1H), 1,57-1,73 (m, 7H), 1,46 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,14-1,39 (m, 8H), 0,73-0,87 (m, 3H)	568,5
 53 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]- 8-циклогептил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,48 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,69 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,61 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 6,25 (dd, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 6,04 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=15,2, 7,4 Гц, 1H), 5,48-5,69 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,53-3,79 (m, 4H), 3,31-3,53 (m, 2H), 2,36-2,61 (m, 3H), 2,28 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 3H), 1,66 (s, 6H), 1,60 (br. s., 2H), 1,54 (br. s., 2H), 1,30-1,51 (m, 10H), 1,25 (d, J=10,5 Гц, 1H), 1,14-1,22 (m, 3H), 0,80 (d, J=6,8 Гц, 3H)	664,9

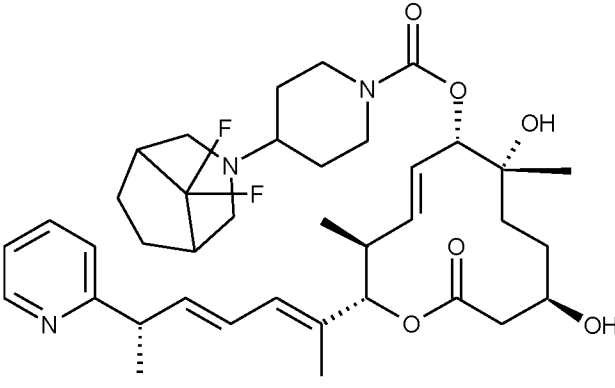
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 54 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d ppm 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24-1,49 (m, 9 H) 1,51-1,64 (m, 2 H) 1,64-1,85 (m, 5 H) 2,01 (br. s., 4 H) 2,43-2,58 (m, 5 H) 2,60-2,77 (m, 4 H) 3,48-3,62 (m, 4 H) 3,62-3,82 (m, 3 H) 4,96-5,10 (m, 1H) 5,17 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,58-5,76 (m, 2 H) 6,01 (d, J=7,53 Гц, 1H) 6,04 (d, J=7,53 Гц, 1H) 6,12 (s, 1H) 6,15 (s, 1H) 6,24-6,43 (m, 1H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 7,63 (td, J=7,72, 1,88 Гц, 1H) 8,57 (d, J=4,85 Гц, 1H)	570,5
 55 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогексилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d ppm 0,80-1,00 (m, 3 H) 1,13-1,39 (m, 11H) 1,42-1,48 (m, 3 H) 1,52-1,66 (m, 6 H) 1,66-1,88 (m, 7 H) 1,99 (s, 1H) 2,30 (br. s., 1H) 2,46-2,66 (m, 7 H) 3,40-3,60 (m, 5 H) 3,64-3,85 (m, 2 H) 5,03 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,57-5,75 (m, 2 H) 6,00 (d, J=7,53 Гц, 1H) 6,04 (d, J=7,53 Гц, 1H) 6,12 (s, 1H) 6,15 (s, 1H) 6,27-6,41 (m, 1H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 7,63 (td, J=7,72, 1,88 Гц, 1H) 8,57 (d, J=4,84 Гц, 1H)	624,7
 56 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]піперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) d ppm 0,88 (d, J=6,78 Гц, 4 H) 1,20-1,46 (m, 7 H) 1,49-1,62 (m, 2 H) 1,66-1,77 (m, 5 H) 1,81 (br. s., 1H) 1,88 (br. s., 1H) 2,44-2,66 (m, 3 H) 2,77-2,90 (m, 4 H) 3,02 (s, 1H) 3,39-3,50 (m, 4 H) 3,61-3,79 (m, 2 H) 5,02 (d, J=9,54Hz, 1H) 5,15 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,54-5,74 (m, 2 H) 6,00 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,11 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,06, 10,79, 1,00Hz, 1H) 7,12 (t, J=6,21 Гц, 1H) 7,16 (d, J=8,14 Гц, 1H) 7,61 (t, J=7,78 Гц, 1H) 8,55 (d, J=4,95 Гц, 1H)	542,5

Структури та аналітичні дані сполук 1-60

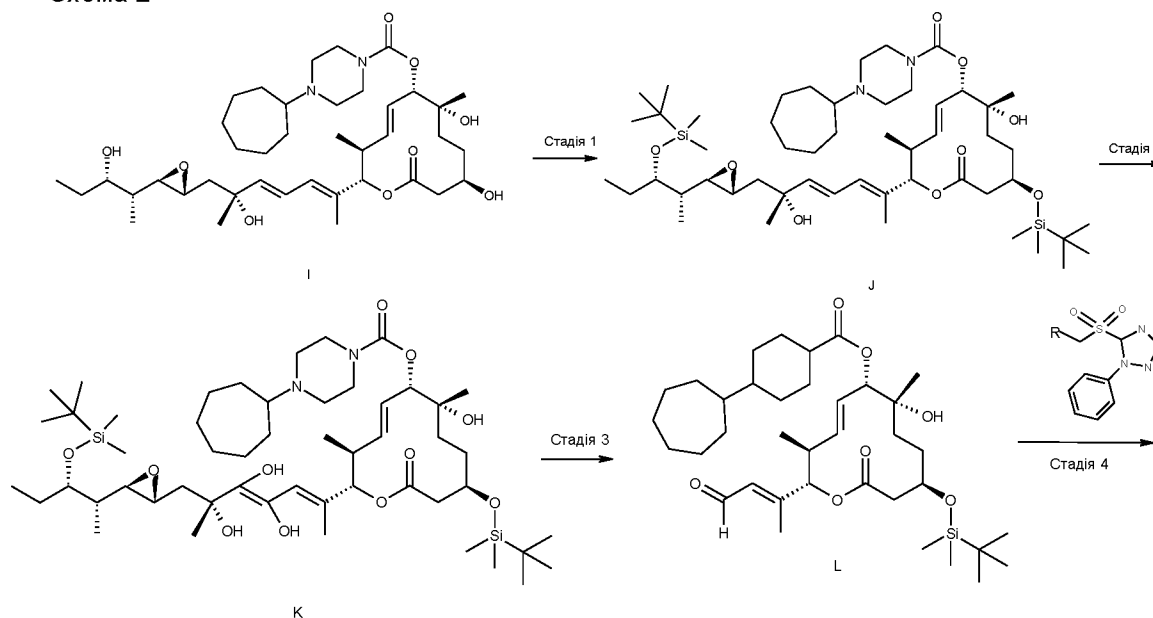
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 57 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептил-1,4-діазепан-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 0,82-0,97 (m, 3 H) 1,25-1,37 (m, 4 H) 1,39-1,65 (m, 14 H) 1,75 (s, 7 H) 1,90 (br. s., 1H) 2,06 (m, 1H) 2,38 (s, 1H) 2,49-2,77 (m, 4 H) 2,88 (br. s., 3 H) 3,40-3,62 (m, 3 H) 3,62-3,89 (m, 4 H) 5,03 (t, J=9,41 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,57-5,76 (m, 2 H) 6,02 (dd, J=15,31, 7,53 Гц, 1H) 6,13 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,34 (ddd, J=15,12, 10,73, 1,00 Гц, 1H) 7,14 (t, J=6,17 Гц, 1H) 7,18 (d, J=7,36 Гц, 1H) 7,28 (s, 2 H) 7,63 (t, J=7,75 Гц, 1H) 8,57 (d, J=4,98 Гц, 1H)	652,5
 58 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,81-0,86 (m, 1H) 0,88-0,93 (m, 3 H) 1,03 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,07-1,17 (m, 1H) 1,21-1,26 (m, 6 H) 1,28-1,34 (m, 2 H) 1,40 (t, J=7,34 Гц, 4 H) 1,48-1,68 (m, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 2,29-2,65 (m, 12 H) 3,10 (d, J=7,28 Гц, 3 H) 3,42-3,57 (m, 7 H) 3,68-3,78 (m, 1H) 4,98-5,07 (m, 1H) 5,12-5,19 (m, 1H) 5,30 (s, 1H) 5,54-5,75 (m, 3 H) 6,11 (s, 1H) 6,28 (s, 1H)	509,50
 59 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-(азепан-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,86 (s, 1H) 0,93 (d, J=6,78 Гц, 2 H) 1,23-1,49 (m, 9 H) 1,54 (d, J=11,80 Гц, 1H) 1,61 (br s, 6 H) 1,65-1,77 (m, 4 H) 1,80 (br s, 2 H) 2,00 (br s, 1H) 2,49-2,66 (m, 4 H) 2,69 (br s, 3 H) 2,80 (br s, 2 H) 3,32 (s, 1H) 3,52 (d, J=6,27 Гц, 1H) 3,62-3,83 (m, 2 H) 4,15 (br s, 2 H) 5,02 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,53-5,77 (m, 2 H) 6,01 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,13 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,33 (ddd, J=15,12, 10,73, 1,25 Гц, 1H) 7,14 (t, J=6,11 Гц, 1H) 7,18 (d, J=7,56 Гц, 1H) 7,28 (s, 3 H) 7,63 (td, J=7,72, 1,88 Гц, 1H) 8,57 (d, J=4,94 Гц, 1H)	638,34

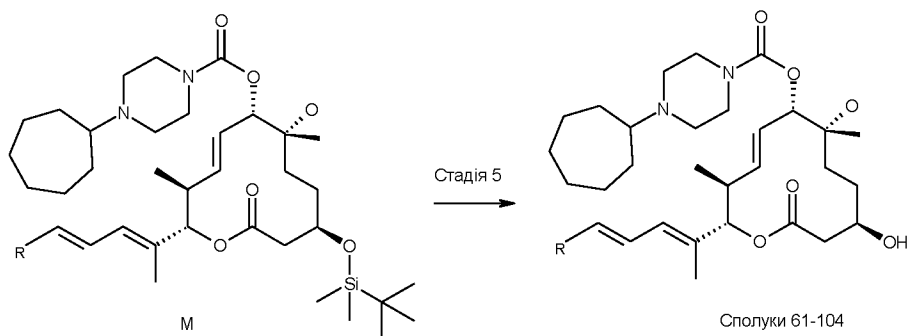
Структури та аналітичні дані сполук 1-60

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 60 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-(8,8-дифтор-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : ppm 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 1,33-1,40 (m, 2 H) 1,41-1,49 (m, 5 H) 1,55-1,62 (m, 4 H) 1,66-1,83 (m, 10 H) 1,99 (s, 1H) 2,13-2,23 (m, 2 H) 2,43-2,70 (m, 9 H) 2,82-2,95 (m, 2 H) 3,53 (d, J=10,92 Гц, 1H) 3,67-3,81 (m, 2 H) 4,02-4,10 (m, 1H) 4,97-5,07 (m, 1H) 5,10-5,21 (m, 1H) 5,57-5,67 (m, 1H) 5,67-5,76 (m, 1H) 5,94-6,07 (m, 1H) 6,08-6,21 (m, 1H) 6,26-6,40 (m, 1H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 7,57-7,70 (m, 1H) 8,53-8,61 (m, 1H)	686,78

Сполуки 61-104 (таблиця 2) одержували за допомогою способу зі схеми 2.

Схема 2





Загальний протокол синтезу сполук 61-104

Стадія 1. Обробляли розчин сполуки E7107 (I, 3,7 г, 5,1 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту в DMF (100 мл, 0,05 M) при 0 °C імідазолом (2,5 г, 36,1 ммоль, 7,0 екв.) і додавали TBSCl (3,9 г, 25,7 ммоль, 5,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 20 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (J, 4,7 г, 5,0 ммоль, 96 %).

Стадія 2. У розчин олефіну J (4,7 г, 5,0 ммоль, 1,0 екв.) в THF:H₂O (10:1, 133 мл:13 мл, 0,03 M) в атмосфері азоту при 0 °C додавали тетраоксид осмію (12,4 мл, 1,0 ммоль, 0,2 екв., 2,5 % розчин), після чого додавали N-метилморфолін-N-оксид (1,16 г, 9,9 ммоль, 2,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 13 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою сульфиту натрію, розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (K, 4,8 г, 4,9 ммоль, 99 %).

Стадія 3. У розчин діолу K (4,4 г, 4,5 ммоль, 1,0 екв.) у бензолі (100 мл, 0,05 M) в атмосфері азоту за кімнатної температури додавали тетраацетат свинцю (4,0 г, 9,0 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою сульфиту натрію та розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Необхідний продукт (L, 1,5 г, 2,3 ммоль, 52 %) переносили неочищеним.

Стадія 4. У розчин відповідного сульфону (2,5 екв.) в THF (0,02 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (1,0 екв.) в THF (0,5 M). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом п'яти годин і потім забезпечували її нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (M).

Стадія 5. Обробляли розчин силілового етеру M (1,0 екв.) в MeOH (0,02 M) в атмосфері азоту за кімнатної температури за допомогою pTsOH (2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою препаративної TLC (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (61-104).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 63

Стадії 1-3 є аналогічними до вказаних вище.

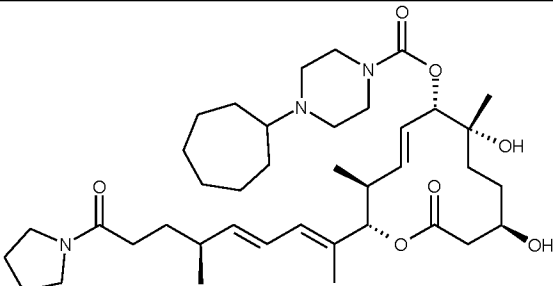
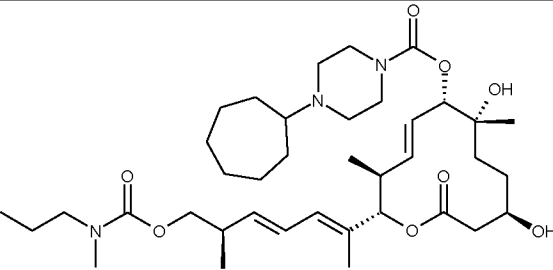
Стадія 4. У розчин (S)-2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропілпіролідін-1-карбоксилату (45,0 мг, 0,12 ммоль, 2,5 екв.) в THF (2,0 мл, 0,02 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,23 мл, 0,12 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували

протягом 10 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (30,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом п'яти годин і потім забезпечували її нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (M, 35 мг, 0,04 ммоль, 76 %).

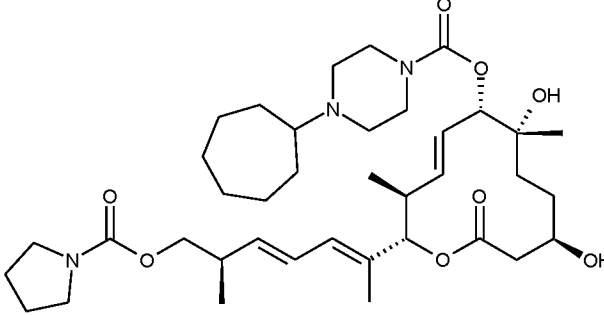
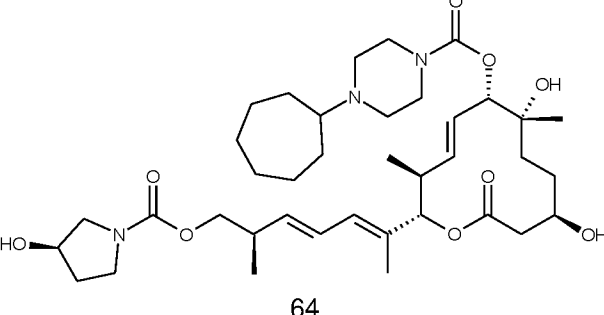
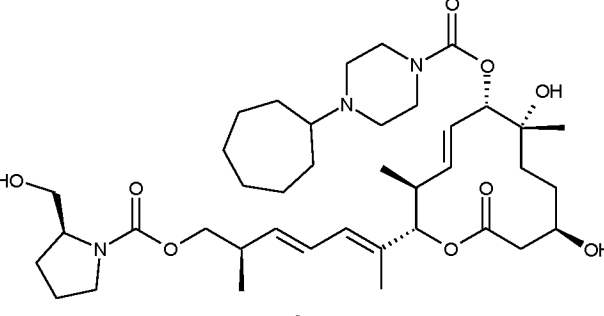
Стадія 5. Обробляли розчин силілового етеру M (35,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (2,0 мл, 0,02 M) в атмосфері азоту за кімнатної температури за допомогою pTsOH (15,0 мг, 0,08 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою препаративної TLC (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 63, 22,2 мг, 32 ммоль, 80 %). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,32-1,45 (m, 2 H) 1,47-1,85 (m, 15 H) 1,85-1,94 (m, 4 H) 1,95-2,10 (m, 2 H) 2,50-2,68 (m, 4 H) 2,96-3,08 (m, 4 H) 3,09-3,21 (m, 1H) 3,34-3,39 (m, 4 H) 3,52-3,88 (m, 5 H) 3,92-4,06 (m, 2 H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,61 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,72 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 6,12 (dd, J=10,79, 1,00 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1H). MS (ES $^{+}$) = 688,5 [M+H] $^{+}$.

Таблиця 2

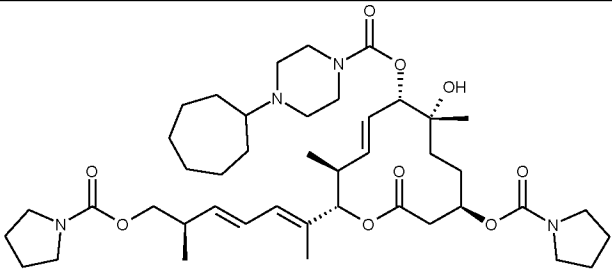
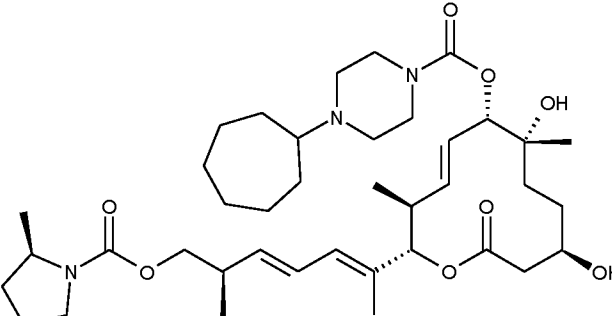
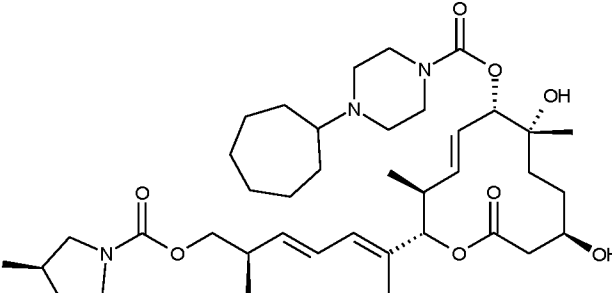
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES $^{+}$)
 61 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-9-оксо-9-піролідін-1-іл]нона-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 7,19 (s, 2H), 6,05-6,26 (m, 1H), 5,94-6,05 (m, 1H), 5,45-5,69 (m, 3H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,67 (br. s., 2H), 3,28-3,54 (m, 8H), 2,36-2,62 (m, 7H), 2,09-2,32 (m, 3H), 1,86 (dt, J=13,1, 6,6 Гц, 3H), 1,73-1,81 (m, 3H), 1,55-1,71 (m, 9H), 1,24-1,51 (m, 11H), 1,15-1,22 (m, 4H), 0,97 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,74-0,91 (m, 3H)	686,5
 62 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6S)-6-метил-7-метил(пропіл)карбамоїл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,69-0,86 (m, 8 H) 0,93-1,01 (m, 2 H) 1,09-1,24 (m, 15 H) 1,29 (d, J=4,52Hz, 2 H) 1,37-1,53 (m, 5 H) 1,65 (s, 2 H) 1,74 (d, J=10,79 Гц, 1H) 1,91 (s, 1H) 2,11 (t, J=7,78 Гц, 1H) 2,33-2,59 (m, 4 H) 2,61-2,73 (m, 1H) 2,78 (s, 1H) 2,91-3,07 (m, 1H) 3,11 (t, J=7,28 Гц, 1H) 3,32-3,41 (m, 1H) 3,44 (br. s., 1H) 3,60-3,76 (m, 1H) 3,86 (br. s., 1H) 3,92-4,12 (m, 1H) 4,47 (s, 1H) 4,95 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,39 (s, 1H) 5,40-5,42 (m, 1H) 5,43-5,70 (m, 2H) 6,00 (d, J=9,79 Гц, 1H) 6,18-6,35 (m, 1H)	

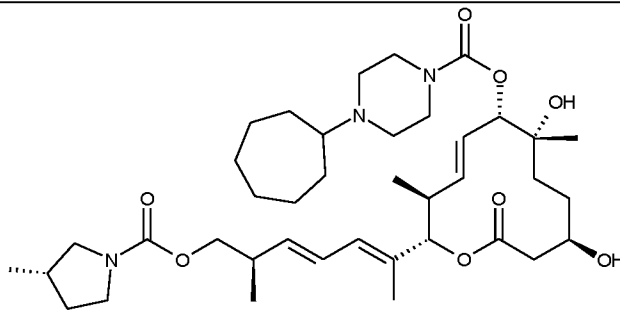
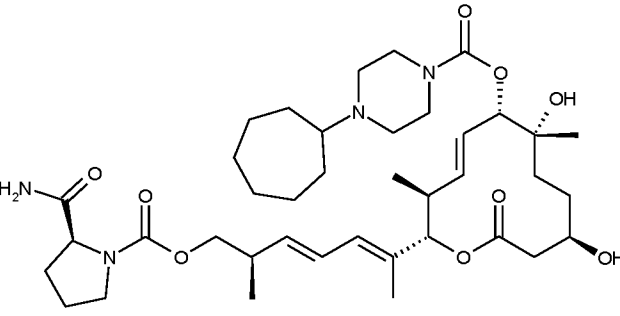
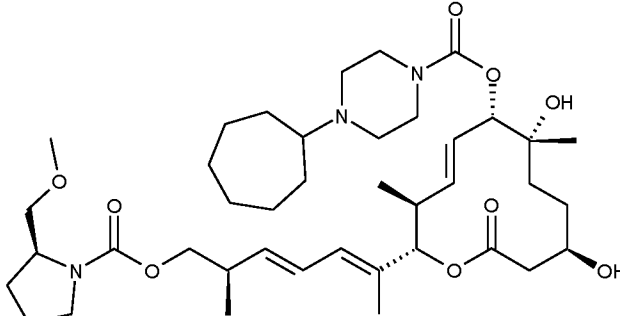
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 63 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,32-1,45 (m, 2 H) 1,47-1,85 (m, 15 H) 1,85-1,94 (m, 4 H) 1,95-2,10 (m, 2 H) 2,50-2,68 (m, 4 H) 2,96-3,08 (m, 4 H) 3,09-3,21 (m, 1H) 3,34-3,39 (m, 4 H) 3,52-3,88 (m, 5 H) 3,92-4,06 (m, 2 H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,61 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,72 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 6,12 (dd, J=10,79, 1,00 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 0,88 Гц, 1H)	688,5
 64 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбонілокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,10 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,34-1,47 (m, 2 H) 1,49-2,11 (m, 20 H) 2,12-2,14 (m, 1H) 2,50-2,68 (m, 4 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,39-3,53 (m, 4 H) 3,61-4,06 (m, 7 H) 4,31-4,45 (m, 1H) 4,98 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,56-5,81 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=15,18, 10,79 Гц, 1H)	704,5
 65 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбонілокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ: 0,91 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,10 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,20-1,26 (m, 3 H) 1,29-1,43 (m, 4 H) 1,45-1,88 (m, 17 H) 1,91-2,01 (m, 5 H) 2,52-2,65 (m, 4 H) 2,77-2,99 (m, 5 H) 3,36-3,46 (m, 2 H) 3,46-4,06 (m, 10 H) 4,96 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,60 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,65-5,78 (m, 2 H) 6,12 (d, J=11,42 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,87, 10,60 Гц, 1H)	718,5

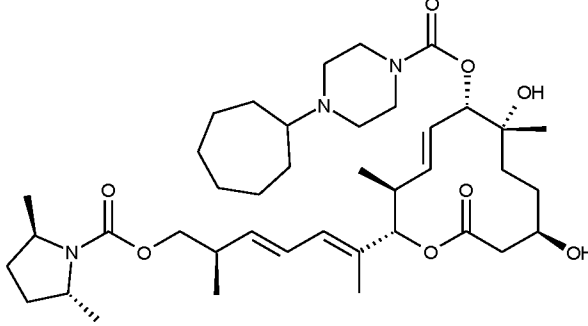
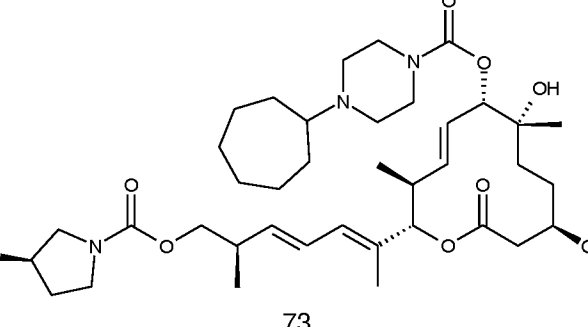
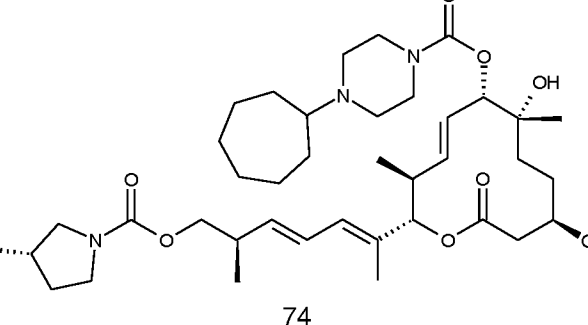
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 66 [(2S,3S,4E,6S,7S,10R)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-10-(піролідин-1-карбонілокси)-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,43-1,95 (m, 28 H) 2,03-2,10 (m, 2 H) 2,56-2,71 (m, 4 H) 3,19 (br. s., 5 H) 3,36-3,40 (m, 4 H) 3,50 (d, J=1,76 Гц, 1H) 3,63-3,92 (m, 4 H) 3,93-4,03 (m, 2 H) 4,78 (d, J=3,39 Гц, 1H) 4,97 (d, J=4,77 Гц, 1H) 4,99 (d, J=5,77 Гц, 1H) 5,58-5,82 (m, 3 H) 6,13 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,15, 10,89, 0,82 Гц, 1H)	785,6
 67 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,13-1,21 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,36-1,73 (m, 13 H) 1,75-1,90 (m, 6 H) 1,92-2,11 (m, 4 H) 2,55 (br. s., 4 H) 3,13 (br. s., 4 H) 3,21-3,29 (m, 1H) 3,36-3,42 (m, 2 H) 3,59-4,06 (m, 8 H) 4,98 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,56-5,80 (m, 3 H) 6,12 (d, J=11,17 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,74, 10,73 Гц, 1H)	702,5
 68 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(3R)-3-метилпіролідин-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 0,92 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,02-1,14 (m, 6 H) 1,24-1,27 (m, 3 H) 1,29-1,30 (m, 1H) 1,33-1,61 (m, 14 H) 1,64-2,09 (m, 21H) 2,19-2,33 (m, 1H) 2,45-2,73 (m, 9 H) 2,80-2,99 (m, 1H) 3,19-3,41 (m, 1H) 3,54 (br. s., 7 H) 3,80 (s, 1H) 3,92-4,04 (m, 2 H) 5,04 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,18 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,69 (s, 3 H) 6,11 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,29 (dd, J=14,93, 10,92 Гц, 1H)	702,4

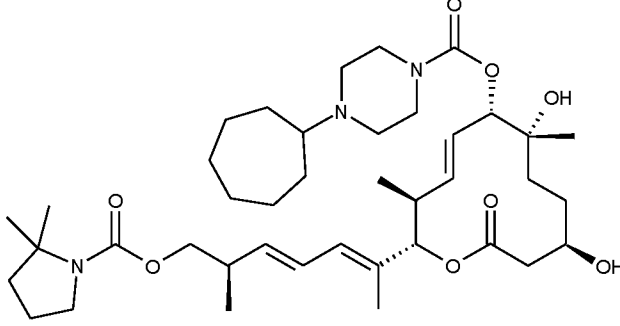
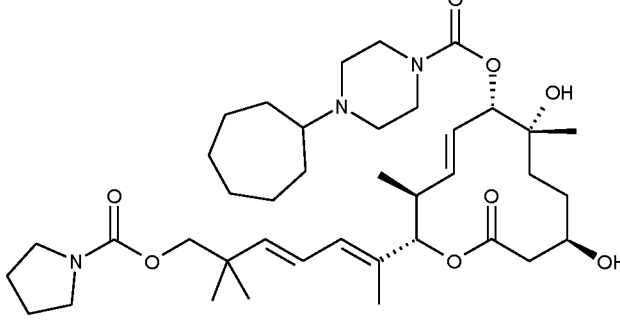
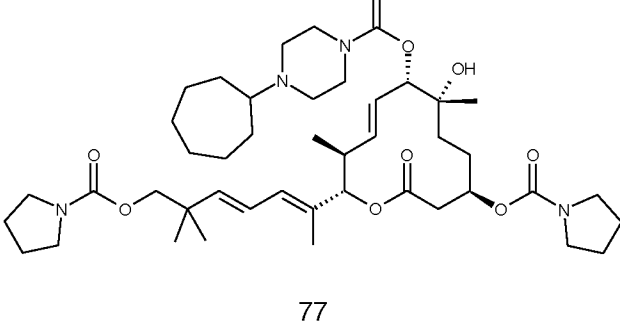
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 69 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(3R)-3-метилпіролідин-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,92 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,00-1,14 (m, 6 H) 1,25 (s, 3 H) 1,28-1,65 (m, 13 H) 1,67-1,86 (m, 6 H) 1,91-2,13 (m, 3 H) 2,16-2,32 (m, 1H) 2,37-2,90 (m, 25 H) 2,94-3,07 (m, 5 H) 3,14-3,41 (m, 3 H) 3,41-3,67 (m, 2 H) 3,80 (br. s., 5 H) 3,89-4,08 (m, 2 H) 5,03 (d, J=9,16 Гц, 1H) 5,18 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,70 (d, J=9,29 Гц, 3 H) 6,06-6,15 (m, 1H) 6,24-6,35 (m, 1H)	702,3
 70 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-Карбамоїлпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,92 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,27 Гц, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 1,28-1,42 (m, 2 H) 1,44-1,65 (m, 9 H) 1,66-1,81 (m, 6 H) 1,84-2,05 (m, 5 H) 2,10-2,71 (m, 19 H) 2,80 (t, J=4,77 Гц, 4 H) 2,90-3,02 (m, 1H) 3,51 (s, 2 H) 3,68 (t, J=4,64 Гц, 4 H) 3,74-3,84 (m, 1H) 3,74-3,84 (m, 1H) 3,92-4,13 (m, 2 H) 4,21-4,45 (m, 1H) 5,03 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,16 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,42-5,56 (m, 1H) 5,57-5,82 (m, 3 H) 6,10 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,29 (dd, J=15,06, 11,04 Гц, 1H)	731,5
 71 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,96 (br. s., 24 H) 2,54 (d, J=3,64 Гц, 4 H) 3,10 (br. s., 5 H) 3,36-3,42 (m, 2 H) 3,44-3,53 (m, 1H) 3,57-3,87 (m, 4 H) 3,89-4,09 (m, 3 H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,71 (s, 3 H) 6,11 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,93, 11,42 Гц, 1H)	732,4

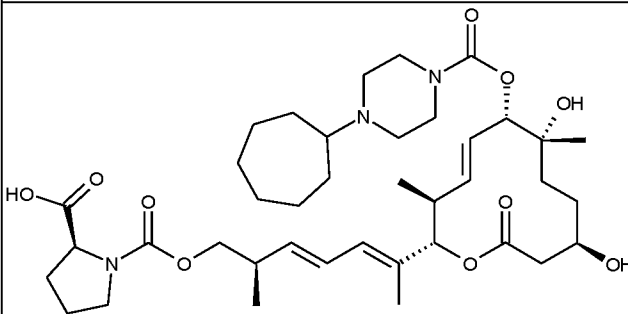
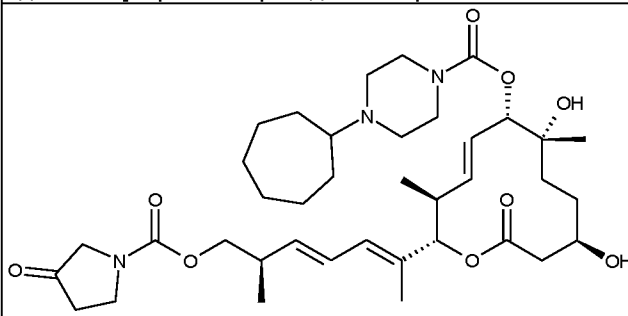
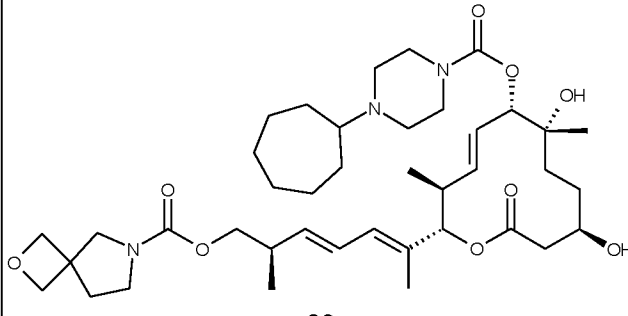
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 72 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2S,5S)-2,5-Диметилпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,15 (dd, J=11,80, 6,40 Гц, 3 H) 1,23 (s, 6 H) 1,58 (d, J=10,42 Гц, 15 H) 1,76 (s, 5 H) 1,83-2,21 (m, 4 H) 2,47-2,81 (m, 9 H) 3,98 (d, J=6,78 Гц, 9 H) 4,96 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,58 (dd, J=15,18, 9,91 Гц, 1H) 5,64-5,78 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=15,06, 10,79 Гц, 1H)	716,4
 73 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Фторпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,35-1,44 (m, 2 H) 1,76 (s, 16 H) 1,96-2,29 (m, 4 H) 2,51-2,71 (m, 4 H) 3,02-3,14 (m, 4 H) 3,13-3,26 (m, 2 H) 3,40-4,13 (m, 11H) 4,97 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,06 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,25 (d, J=52,70 Гц, 1H) 5,60 (dd, J=15,18, 9,66 Гц, 1H) 5,65-5,81 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,42 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,87, 10,85 Гц, 1H)	706,4
 74 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Фторпіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,35-1,46 (m, 2 H) 1,76 (s, 15 H) 1,78-1,88 (m, 2 H) 1,95-2,07 (m, 3 H) 2,51-2,69 (m, 4 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,16-3,25 (m, 2 H) 3,39-4,10 (m, 11H) 4,98 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,25 (dt, J=53,33, 3,64 Гц, 1H) 5,61 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,72 (m, J=9,54 Гц, 2 H) 6,12 (d, J=10,04 Гц, 1H) 6,31-6,43 (m, 1H)	706,4

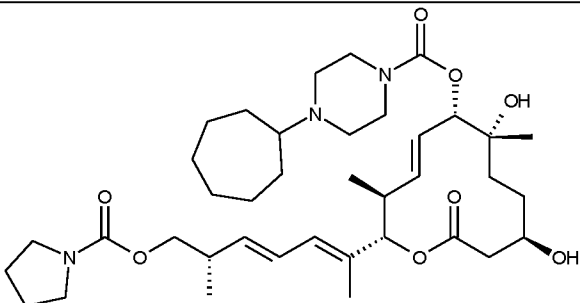
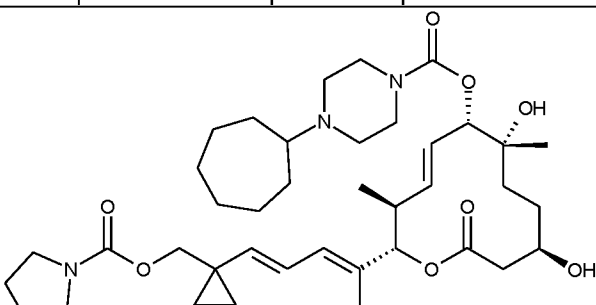
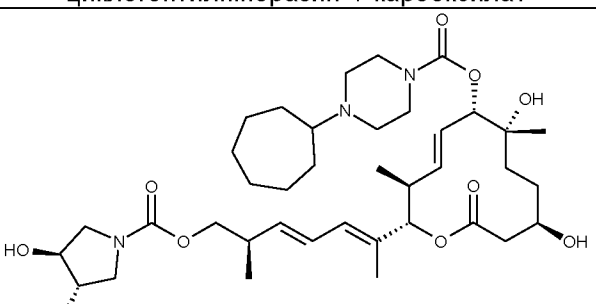
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 75 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,2-Диметилпіролідин-1-карбоніл)окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ: 0,89-0,92 (m, 3 H) 1,06-1,14 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,34-1,46 (m, 6 H) 1,76 (s, 24 H) 2,55 (br. s., 4 H) 3,06 (br. s., 5 H) 3,13-3,22 (m, 2 H) 3,38-3,52 (m, 1H) 3,54-4,12 (m, 8 H) 4,97 (d, $J=9,66$ Гц, 1H) 5,07 (d, $J=10,79$ Гц, 1H) 5,57-5,81 (m, 3 H) 6,12 (d, $J=10,42$ Гц, 1H) 6,31-6,46 (m, 1H)	716,5
 76 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-2-[(2E,4E)-6,6-Диметил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,72-0,93 (m, 3 H) 1,01 (d, $J=2,26$ Гц, 4 H) 1,12-1,32 (m, 7 H) 1,39-1,56 (m, 8 H) 1,60-1,72 (m, 5 H) 1,73-1,83 (m, 3 H) 1,99 (d, $J=6,27$ Гц, 2 H) 2,38-2,58 (m, 3 H) 2,82 (s, 1H) 2,90 (d, $J=5,77$ Гц, 3 H) 3,02-3,19 (m, 1H) 3,30 (dt, $J=12,86, 6,24$ Гц, 4 H) 3,64-3,77 (m, 4 H) 3,77-3,84 (m, 2 H) 4,94 (d, $J=9,29$ Гц, 2 H) 5,01-5,18 (m, 2 H) 5,41 (d, $J=12,30$ Гц, 1H) 5,47-5,67 (m, 2 H) 5,71 (d, $J=15,31$ Гц, 1H) 6,02 (d, $J=11,29$ Гц, 1H) 6,07-6,25 (m, 1H) 6,40-6,50 (m, 1H) 8,24 (br. s., 1H)	702,4
 77 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E)-6,6-Диметил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-7-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-10-(піролідин-1-карбонілокси)-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,65-0,92 (m, 4 H) 0,94-1,22 (m, 9 H) 1,23-1,33 (m, 3 H) 1,36-1,57 (m, 8 H) 1,59 (br. s., 1H) 1,61-1,69 (m, 4 H) 1,79 (br. s., 5 H) 1,87-2,04 (m, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,25 (br. s., 6 H) 2,33-2,52 (m, 5 H) 2,59 (d, $J=10,54$ Гц, 2 H) 2,70-2,86 (m, 3 H) 2,89 (s, 1H) 2,95 (d, $J=3,51$ Гц, 1H) 2,99-3,07 (m, 1H) 3,10 (s, 1H) 3,15 (s, 1H) 3,22-3,34 (m, 4 H) 3,35-3,52 (m, 1H) 3,54-3,68 (m, 3 H) 3,70 (br. s., 1H) 3,74-3,98 (m, 2 H) 4,76 (br. s., 1H) 4,85-5,02 (m, 2 H) 5,40 (s, 1H) 5,46-5,75 (m, 3 H) 5,93-6,06 (m, 1H) 6,07-6,22 (m, 1H)	799,48

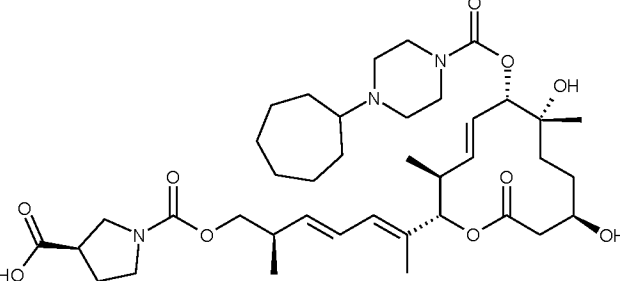
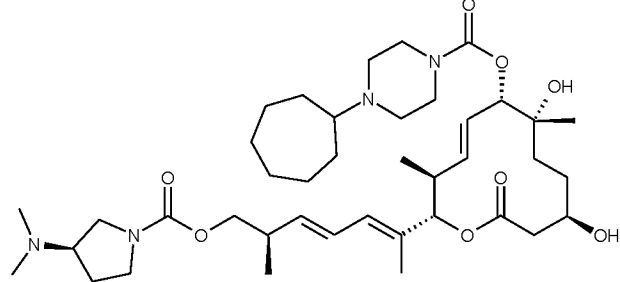
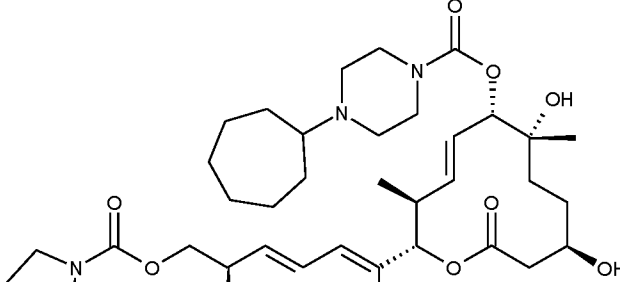
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 78 (2R)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-Циклогептилпіперазин-1-карбоніл)окси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієноксикарбонілпіролідин-2-карбонова кислота	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,91 (dd, $J=6,65$, 2,76 Гц, 3 H) 1,09 (dd, $J=6,78$, 2,26 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,36-1,44 (m, 2 H) 1,46-2,10 (m, 22 H) 2,15-2,36 (m, 1H) 2,51-2,69 (m, 2 H) 3,15 (d, $J=1,51$ Гц, 4 H) 3,23-3,30 (m, 1H) 3,41-3,60 (m, 2 H) 3,63-4,08 (m, 7 H) 4,21-4,30 (m, 1H) 4,98 (d, $J=9,54$ Гц, 1H) 5,07 (d, $J=10,54$ Гц, 1H) 5,61 (dd, $J=15,06$, 9,66 Гц, 1H) 5,71 (s, 2 H) 6,13 (s, 1H) 6,30-6,45 (m, 1H)	732,5
 79 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(3-оксопіролідин-1-карбоніл)оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,89 (d, $J=6,78$ Гц, 3 H) 1,05-1,17 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,33-1,45 (m, 2 H) 1,48-1,89 (m, 16 H) 1,96-2,10 (m, 2 H) 2,51-2,71 (m, 6 H) 3,12 (br. s., 4 H) 3,59-3,88 (m, 9 H) 4,04 (br. s., 2 H) 4,98 (d, $J=9,66$ Гц, 1H) 5,06 (d, $J=10,67$ Гц, 1H) 5,61 (dd, $J=15,18$, 9,79 Гц, 1H) 5,66-5,79 (m, 2 H) 6,12 (d, $J=10,67$ Гц, 1H) 6,39 (dd, $J=15,18$, 10,92 Гц, 1H)	702,6
 80 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-Циклогептилпіперазин-1-карбоніл)окси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-2-окса-7-азаспіро[3.4]октан-7-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,90 (d, $J=5,90$ Гц, 3 H) 1,09 (t, $J=5,65$ Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,32-1,45 (m, 2 H) 1,50-1,89 (m, 16 H) 2,01-2,12 (m, 2 H) 2,20 (q, $J=7,19$ Гц, 2 H) 2,53-2,70 (m, 4 H) 3,19 (br. s., 4 H) 3,35-3,44 (m, 2 H) 3,81 (d, $J=5,40$ Гц, 7 H) 3,99 (d, $J=6,53$ Гц, 2 H) 4,55-4,70 (m, 4 H) 4,98 (d, $J=9,54$ Гц, 1H) 5,07 (d, $J=10,67$ Гц, 1H) 5,72 (d, $J=9,66$ Гц, 3 H) 6,08-6,18 (m, 1H) 6,30-6,43 (m, 1H)	730,5

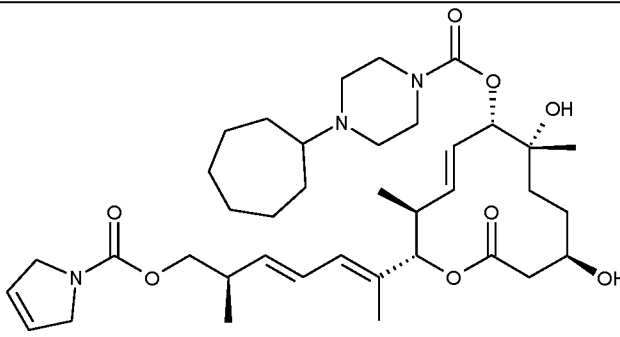
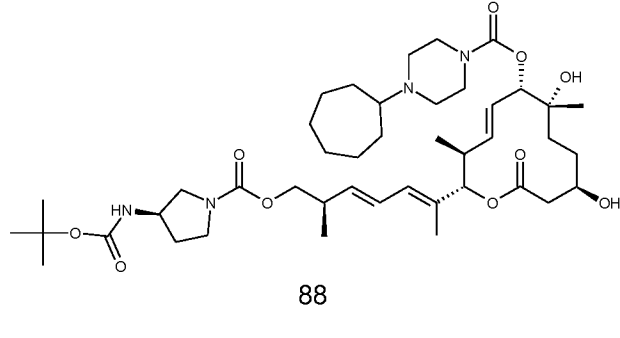
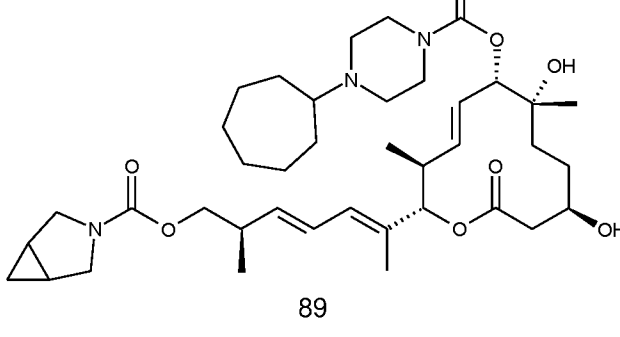
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 81 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,77-0,89 (m, 6 H) 1,00 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,12 (d, J=6,02 Гц, 1H) 1,15-1,22 (m, 4 H) 1,25-1,28 (m, 1H) 1,29-1,54 (m, 11H) 1,55-1,81 (m, 14 H) 1,90 (br. s., 1H) 1,97 (s, 1H) 2,37-2,58 (m, 8 H) 3,21-3,38 (m, 5 H) 3,38-3,49 (m, 4 H) 3,56-3,75 (m, 1H) 3,80-3,98 (m, 2 H) 4,05 (d, J=7,28 Гц, 1H) 4,95 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,50-5,69 (m, 3 H) 6,01 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,10-6,30 (m, 1H)	688,65
 82 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-5-[1-(піролідин-1-карбонілоксиметил)циклопропіл]пента-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,47-0,61 (m, 2 H) 0,63-0,90 (m, 6 H) 1,02 (s, 1H) 1,15-1,28 (m, 5 H) 1,30-1,51 (m, 9 H) 1,56 (br. s., 1H) 1,59-1,68 (m, 5 H) 1,70-1,87 (m, 5 H) 2,35-2,60 (m, 8 H) 2,63-2,75 (m, 2 H) 2,81 (d, J=0,75 Гц, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,17-3,39 (m, 4 H) 3,42-3,56 (m, 4 H) 3,57-3,73 (m, 1H) 3,80 (d, J=11,04 Гц, 1H) 3,90-4,13 (m, 2 H) 4,94 (d, J=9,29 Гц, 1H) 4,95 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,44-5,66 (m, 3 H) 6,00 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,17 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,23 (m, J=10,79 Гц, 1H) 6,56 (d, J=11,54 Гц, 1H)	700,52
 83 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S,4R)-3,4-Дигідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,10 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,34-1,45 (m, 2 H) 1,49-1,90 (m, 16 H) 2,00-2,11 (m, 2 H) 2,51-2,70 (m, 4 H) 3,09-3,21 (m, 4 H) 3,23-3,30 (m, 1H) 3,37 (s, 1H) 3,54-3,62 (m, 2 H) 3,63-4,04 (m, 7 H) 4,07 (d, J=3,26 Гц, 2 H) 4,98 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,57-5,66 (m, 1H) 5,67-5,79 (m, 2 H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,39 (dd, J=14,74, 10,35 Гц, 1H)	720,5

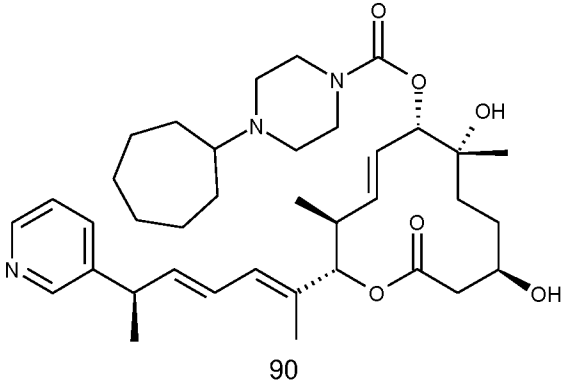
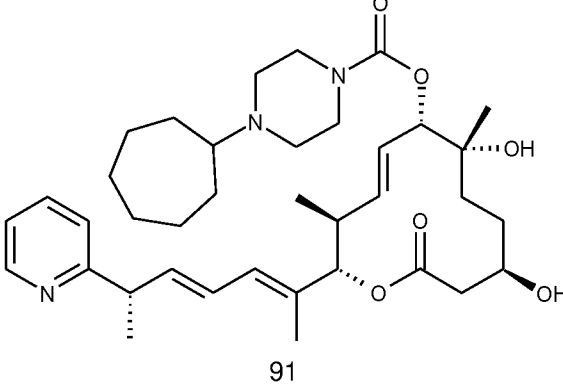
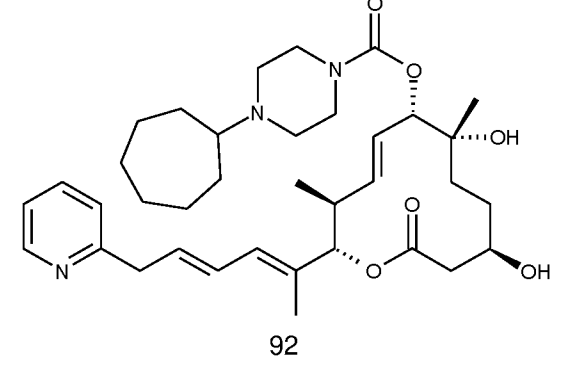
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 84 (3S)-1-[(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-Циклогептилпіперазин-1-карбоніл)окси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієнокси]карбонілпіролідін-3-карбонова кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,78 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,97 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,06-1,17 (m, 3 H) 1,23-1,32 (m, 2 H) 1,33-1,76 (m, 16 H) 1,82-1,93 (m, 2 H) 1,94-2,10 (m, 4 H) 2,35-2,57 (m, 4 H) 2,80-3,07 (m, 6 H) 3,24-3,29 (m, 1H) 3,31-3,74 (m, 8 H) 3,86 (d, J=6,53 Гц, 2 H) 4,85 (d, J=9,66 Гц, 1H) 4,95 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,49 (dd, J=15,18, 9,79 Гц, 1H) 5,53-5,70 (m, 2 H) 6,00 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=14,87, 11,36 Гц, 1H)	732,6
 85 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3S)-3-(Диметиламіно)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,31-1,67 (m, 13 H) 1,69-1,98 (m, 8 H) 2,16 (d, J=8,53 Гц, 1H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,47-2,67 (m, 4 H) 2,75-3,02 (m, 6 H) 3,11-3,23 (m, 1H) 3,49-3,74 (m, 6 H) 3,78 (d, J=3,39 Гц, 1H) 3,97 (d, J=6,27 Гц, 2 H) 4,56 (br. s., 2 H) 4,93 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,51-5,62 (m, 1H) 5,63-5,77 (m, 2 H) 6,09 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,34 (dd, J=14,81, 10,79 Гц, 1H)	731,6
 86 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(2,5-Дигідропірол-1-карбонілокси)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,31-1,67 (m, 13 H) 1,69-1,98 (m, 8 H) 2,16 (d, J=8,53 Гц, 1H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,47-2,67 (m, 4 H) 2,75-3,02 (m, 6 H) 3,11-3,23 (m, 1H) 3,49-3,74 (m, 6 H) 3,78 (d, J=3,39 Гц, 1H) 3,97 (d, J=6,27 Гц, 2 H) 4,56 (br. s., 2 H) 4,93 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,51-5,62 (m, 1H) 5,63-5,77 (m, 2 H) 6,09 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,34 (dd, J=14,81, 10,79 Гц, 1H)	686,6

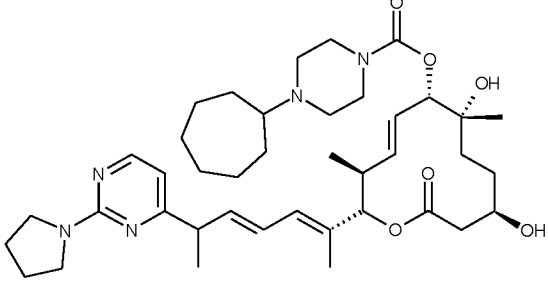
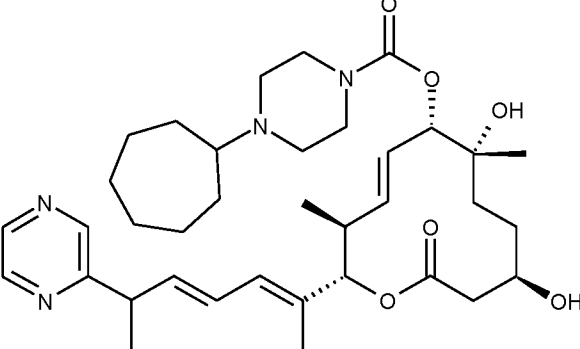
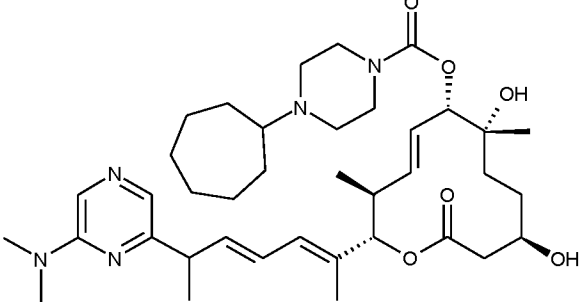
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 87 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Фторметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,35-1,46 (m, 2 H) 1,47-1,73 (m, 11H) 1,74-2,09 (m, 11H) 2,50-2,69 (m, 4 H) 2,96-3,07 (m, 4 H) 3,07-3,18 (m, 1H) 3,37 (s, 2 H) 3,53-3,88 (m, 5 H) 3,92-4,06 (m, 3 H) 4,29-4,51 (m, 2 H) 4,95-5,01 (m, 1H) 5,04-5,10 (m, 1H) 5,55-5,81 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,42 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=15,00, 10,98 Гц, 1H)	720,6
 88 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(3S)-3-[(2-метилпропан-2-іл)оксикарбоніламіно]піролідин-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,78 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 0,97 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,12 (s, 3 H) 1,24-1,31 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H) 1,38-1,63 (m, 10 H) 1,65 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 1,67-1,78 (m, 3 H) 1,89-2,06 (m, 3 H) 2,40-2,56 (m, 4 H) 3,00-3,12 (m, 5 H) 3,24-4,01 (m, 11H) 4,86 (d, J=9,66 Гц, 1H) 4,95 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,50 (m, J=9,66 Гц, 1H) 5,54-5,67 (m, 2 H) 6,00 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,06, 10,79 Гц, 1H)	803,7
 89 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-(4-Циклогептилпіперазин-1-карбоніл)окси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,03-0,02 (m, 1H) 0,61-0,69 (m, 1H) 0,83 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16 (s, 3 H) 1,28-1,37 (m, 2 H) 1,39-1,63 (m, 13 H) 1,64-1,78 (m, 5 H) 1,83-1,95 (m, 2 H) 2,44-2,58 (m, 4 H) 2,76-2,86 (m, 6 H) 2,93 (s, 3 H) 3,28-3,34 (m, 2 H) 3,43-3,77 (m, 7 H) 3,80-3,95 (m, 2 H) 4,87-4,91 (m, 2 H) 4,97-5,02 (m, 1H) 5,48-5,72 (m, 3 H) 6,01-6,08 (m, 1H) 6,22-6,33 (m, 1H)	700,5

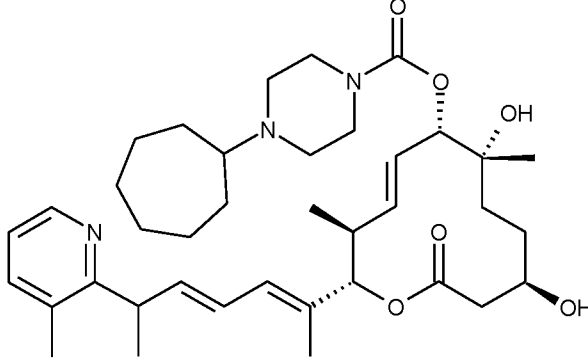
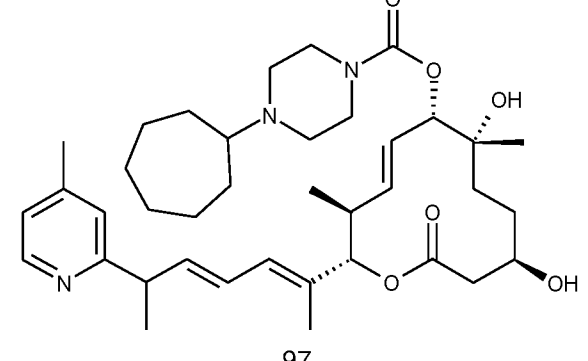
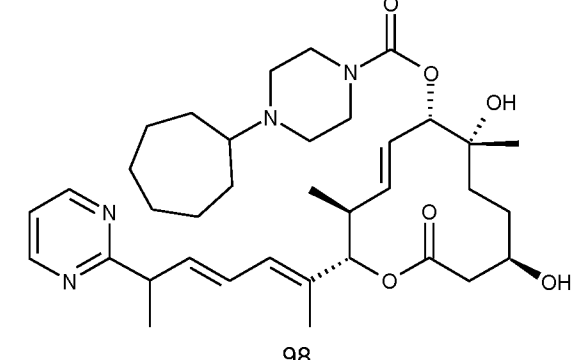
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 90 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,70-0,93 (m, 4 H) 1,00 (d, J=6,78 Гц, 1H) 1,12-1,21 (m, 5 H) 1,24-1,50 (m, 14H) 1,55-1,76 (m, 11H) 1,90 (br. s., 2 H) 2,14 (s, 1H) 2,36-2,57 (m, 7 H) 3,22-3,43 (m, 5 H) 3,43-3,59 (m, 1H) 3,68 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,44-5,72 (m, 2 H) 5,82 (dd, J=15,43, 6,90 Гц, 1H) 6,03 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,09-6,25 (m, 1H) 7,16-7,21 (m, 3 H) 7,44 (d, J=7,28 Гц, 1H) 8,41 (br. s., 2 H)	638,28
 91 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,22 (s, 3 H) 1,27-1,56 (m, 10 H) 1,45 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,65-1,71 (m, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,79 (m, 2 H) 1,96 (s, 1H) 2,43-2,64 (m, 8 H) 3,47 (m, 6 H) 3,58-3,83 (m, 2 H) 5,01 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,51-5,75 (m, 2 H) 5,99 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,11 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,25-6,34 (m, 1H) 7,11 (ddd, J=7,43, 4,86, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,78 Гц, 1H) 7,60 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,54 (d, J=5,03 Гц, 1H)	638,5
 92 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-2-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,26-1,55 (m, 10 H) 1,63-1,72 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,79 (m, 2 H) 1,96 (br. s., 1H) 2,51 (m, 9 H) 3,49 (s, 4 H) 3,65 (d, J=6,90 Гц, 2 H) 3,74 (n., 2 H) 5,08 (d, J=10,92 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,51-5,64 (m, 1H) 5,65-5,76 (m, 1H) 5,98 (dt, J=14,74, 7,18 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,37 (dd, J=14,93, 10,79 Гц, 1H) 7,13 (dd, J=7,47, 5,08 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,78 Гц, 1H) 7,56-7,66 (m, 1H) 8,53 (d, J=4,14 Гц, 1H)	624,3

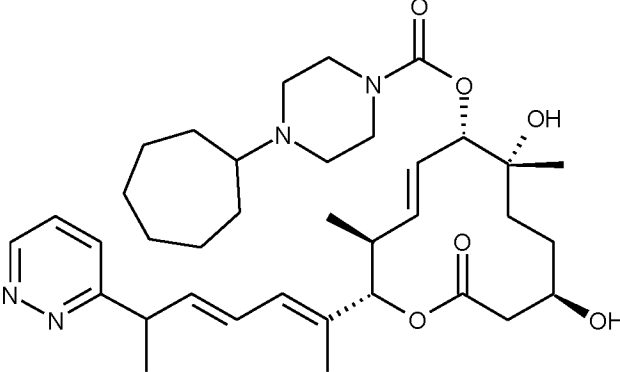
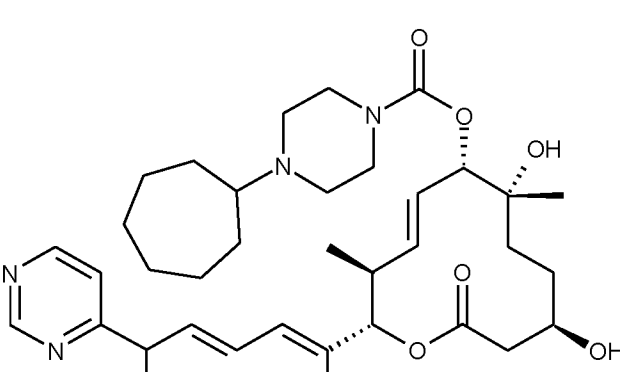
Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 93 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-(2-піролідин-1-ілпіримідин-4-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,01-8,23 (m, 1H), 6,14-6,29 (m, 2H), 6,03 (d, J=11,5 Гц, 1H), 5,77-5,98 (m, 1H), 5,44-5,68 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,94 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,67 (br. s., 2H), 3,31-3,58 (m, 8H), 3,23 (d, J=3,8 Гц, 1H), 2,37-2,64 (m, 6H), 2,14 (s, 1H), 1,72-1,98 (m, 6H), 1,53-1,71 (m, 8H), 1,37-1,53 (m, 8H), 1,12-1,37 (m, 10H), 0,90-1,07 (m, 1H), 0,70-0,90 (m, 4H)	708,9
 94 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піразин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,64-0,89 (m, 4 H) 1,07-1,32 (m, 7 H) 1,32-1,53 (m, 10 H) 1,59-1,70 (m, 5 H) 1,81 (s, 1H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,33-2,56 (m, 6 H) 2,71 (br. s., 4 H) 2,76-3,03 (m, 2 H) 3,42 (s, 1H) 3,60 (br. s., 3 H) 3,63-3,90 (m, 2 H) 4,93 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,49-5,75 (m, 2 H) 5,90 (dd, J=15,18, 7,65 Гц, 1H) 6,04 (d, J=9,79 Гц, 1H) 6,14-6,31 (m, 1H) 8,22 (br. s., 1H) 8,28-8,38 (m, 1H) 8,38-8,49 (m, 2 H)	639,69
 95 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(Диметиламіно)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,03-8,25 (m, 1H), 6,13-6,29 (m, 2H), 6,03 (d, J=11,5 Гц, 1H), 5,89 (ddd, J=15,2, 7,9, 4,8 Гц, 1H), 5,48-5,68 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,77-5,02 (m, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,27-3,53 (m, 4H), 3,08-3,13 (m, 4H), 2,34-2,58 (m, 6H), 1,89 (br. s., 1H), 1,81 (s, 1H), 1,63-1,75 (m, 4H), 1,60 (br. s., 2H), 1,40-1,54 (m, 11H), 1,37 (br. s., 2H), 1,13-1,34 (m, 8H), 0,70-0,94 (m, 4H)	682,9

Сполуки 61-104

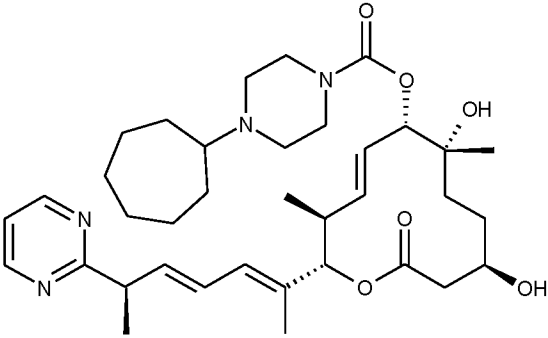
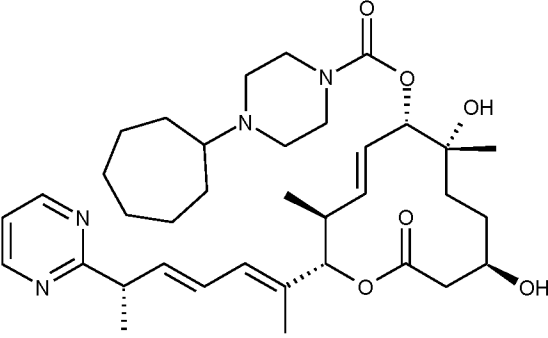
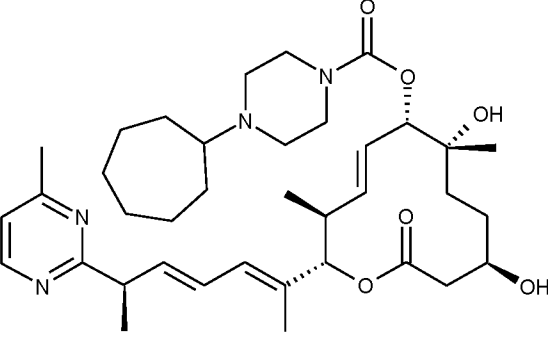
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 96 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-(3-метилпіридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,70-0,92 (m, 4 H) 1,00 (d, J=6,53 Гц, 1H) 1,14-1,21 (m, 4 H) 1,24-1,27 (m, 1H) 1,29-1,55 (m, 14 H) 1,55-1,68 (m, 7 H) 1,72 (br. s., 2 H) 1,89 (br. s., 1H) 2,14 (s, 1H) 2,21-2,30 (m, 3 H) 2,34-2,60 (m, 7 H) 3,06 (s, 1H) 3,16 (s, 1H) 3,42 (br. s., 5 H) 3,59 (t, J=7,15 Гц, 1H) 3,67 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,48-5,74 (m, 2 H) 5,92 (ddd, J=15,06, 7,53, 4,77 Гц, 1H) 6,04 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,13-6,30 (m, 1H) 6,78-6,99 (m, 2 H) 8,32 (dd, J=5,02, 2,26 Гц, 1H)	
 97 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-(4-метилпіридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,73-0,88 (m, 4 H) 1,06 (br. s., 1H) 1,07 (br. s., 1H) 1,12 (s, 1H) 1,15-1,27 (m, 7 H) 1,29 (br.s., 1H) 1,31-1,49 (m, 11H) 1,54-1,76 (m, 12 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,19-2,31 (m, 3 H) 2,34-2,57 (m, 7 H) 2,69 (s, 1H) 3,06 (s, 1H) 3,11-3,27(m, 1H) 3,27-3,51 (m, 5 H) 3,66 (br. s., 1H) 3,80 (t, J=6,90 Гц, 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,48-5,71 (m, 2 H) 5,79-6,05 (m, 2 H) 6,07-6,25 (m, 1H) 6,88-7,05 (m, 1H) 7,29-7,41 (m, 1H) 8,24-8,48 (m, 1H)	
 98 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,68-0,92 (m, 4 H) 1,00 (d, J=6,78 Гц, 1H) 1,06 (br. s., 1H) 1,08 (br. s., 1H) 1,12 (br. s., 1H) 1,14-1,21 (m, 5 H) 1,24-1,50 (m, 15 H) 1,55-1,69 (m, 7 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,78-1,92 (m, 1H) 1,98 (s, 1H) 2,14 (s, 1H) 2,36-2,58 (m, 7 H) 3,06 (s, 1H) 3,23 (d, J=4,02 Гц, 1H) 3,32-3,50 (m, 5 H) 3,67 (br. s., 1H) 3,72-3,89 (m, 1H) 4,05 (q, J=7,03 Гц, 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,44-5,68 (m, 2 H) 5,94-6,16 (m, 2 H) 6,31 (dd, J=14,43, 10,92 Гц, 1H) 6,93 (s, 1H) 7,01-7,12 (m, 1H) 7,45 (s, 1H) 8,57-8,67 (m, 2 H)	639,53

Сполуки 61-104

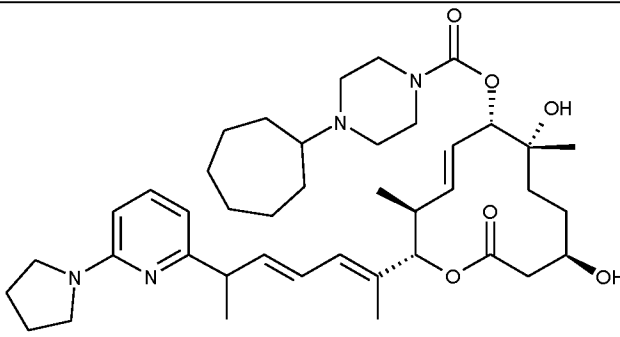
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 99 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридазин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,77 (dd, J=12,42, 6,65 Гц, 2 H) 1,06-1,17 (m, 2 H) 1,17-1,28 (m, 7 H) 1,39-1,61 (m, 9 H) 1,63-1,71 (m, 3 H) 1,80-1,97 (m, 2 H) 2,06 (s, 1H) 2,27 (s, 1H) 2,36-2,60 (m, 2 H) 2,96 (br. s., 3 H) 3,11 (q, J=7,28 Гц, 4 H) 3,50-3,77 (m, 4 H) 3,86 (t, J=7,15 Гц, 1H) 4,85 (d, J=9,79 Гц, 3 H) 4,94 (d, J=10,54 Гц, 2 H) 5,39 (s, 1H) 5,48 (ddd, J=15,31,9,79, 2,01 Гц, 1H) 5,61 (ddd, J=15,25, 9,60, 1,25 Гц, 1H) 5,90 (dd, J=15,06, 7,78 Гц, 1H) 6,03 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,20-6,46 (m, 1H) 7,12-7,21 (m, 1H) 7,48-7,69 (m, 2 H) 8,97 (br. s., 1H)	639,59
 100 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-4-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,67-0,94 (m, 5 H) 0,94-1,10 (m, 9 H) 1,14-1,27 (m, 10 H) 1,30-1,50 (m, 15 H) 1,53 (br. s., 1H) 1,58 (br. s., 1H) 1,61-1,69 (m, 6 H) 1,73 (s, 1H) 1,79 (d, J=1,00 Гц, 2 H) 1,86 (d, J=3,26 Гц, 3 H) 1,97 (s, 1H) 2,10-2,15 (m, 4H) 2,20-2,32 (m, 2 H) 2,32-2,44 (m, 2 H) 2,51 (br. s., 3 H) 2,71 (br. s., 5 H) 2,87 (br. s., 2 H) 2,98 (q, J=7,28 Гц, 4 H) 3,05-3,22 (m, 2 H) 3,27(d, J=9,29 Гц, 1H) 3,36-3,53 (m, 3 H) 3,53-3,72 (m, 6 H) 3,81 (br. s., 2 H) 4,05 (q, J=7,03 Гц, 2 H) 4,83-5,02 (m, 3 H) 5,23 (s, 1H) 5,28-5,50 (m, 3 H) 5,50-5,76 (m, 3 H) 6,29 (s, 1H) 6,33 (s, 1H) 6,39 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,45-6,61 (m, 1H) 6,63-6,86 (m, 2 H) 6,93 (s, 1H) 7,32 (dd, J=5,40, 1,38 Гц, 1H) 7,45 (s, 2 H) 8,56 (d, J=5,52 Гц, 1H) 8,64 (d, J=5,27 Гц, 2 H) 9,05 (d, J=1,00 Гц, 2 H) 9,11-9,30 (m, 2 H)	639,47

Таблиця 2

Сполуки 61-104

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 101 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,72-0,87 (m, 3 H) 1,14-1,21 (m, 3 H) 1,25 (br. s., 1H) 1,27 (s, 1H) 1,29-1,53 (m, 12 H) 1,56-1,63 (m, 2 H) 1,65-1,74 (m, 4 H) 1,82-2,00 (m, 1H) 2,10 (s, 1H) 2,35-2,56 (m, 7 H) 3,32-3,48 (m, 5 H) 3,56-3,73 (m, 1H) 3,80 (t, J=7,15Hz, 1H) 4,94 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,47-5,66 (m, 2 H) 5,94-6,13 (m, 2 H) 6,17-6,35 (m, 1H) 6,93-7,13 (m, 1H) 8,59-8,65 (m, 2 H)	639,53
 102 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,76-0,88 (m, 3 H) 0,91 (br. s., 1H) 1,14-1,21 (m, 4 H) 1,24-1,50 (m, 12 H) 1,54-1,75 (m, 7H) 1,84-2,00 (m, 2 H) 2,10 (s, 1H) 2,33-2,56 (m, 7 H) 3,15 (s, 1H) 3,33-3,48 (m, 7 H) 3,55-3,72 (m, 1H) 3,79 (t, J=7,15 Гц, 1H) 4,04 (s, 1H) 4,94 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,47-5,67 (m, 2 H) 5,92-6,13 (m, 2 H) 6,21-6,38 (m, 1H) 7,06 (t, J=4,89 Гц, 1H) 7,45 (s, 1H) 8,61 (d, J=4,77 Гц, 2 H)	639,53
 103 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-(4-метилпіримідин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,70-0,91 (m, 5 H) 1,00 (d, J=6,53 Гц, 1H) 1,15-1,22 (m, 6 H) 1,25 (dd, J=7,78, 2,51 Гц, 1H) 1,29-1,49 (m, 14 H) 1,56-1,75 (m, 9 H) 1,81 (s, 1H) 1,89 (br. s., 1H) 1,98 (s, 1H) 2,06-2,28 (m, 1H) 2,35-2,55 (m, 11H) 3,23 (d, J=3,76 Гц, 1H) 3,39 (br. s., 5 H) 3,54-3,80 (m, 2 H) 4,05 (q, J=7,03 Гц, 1H) 4,94 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,45-5,68 (m, 3 H) 5,96-6,15 (m, 2 H) 6,29 (dd, J=15,18, 10,67 Гц, 1H) 6,91 (dd, J=5,14, 2,13 Гц, 1H) 8,41-8,52 (m, 1H)	

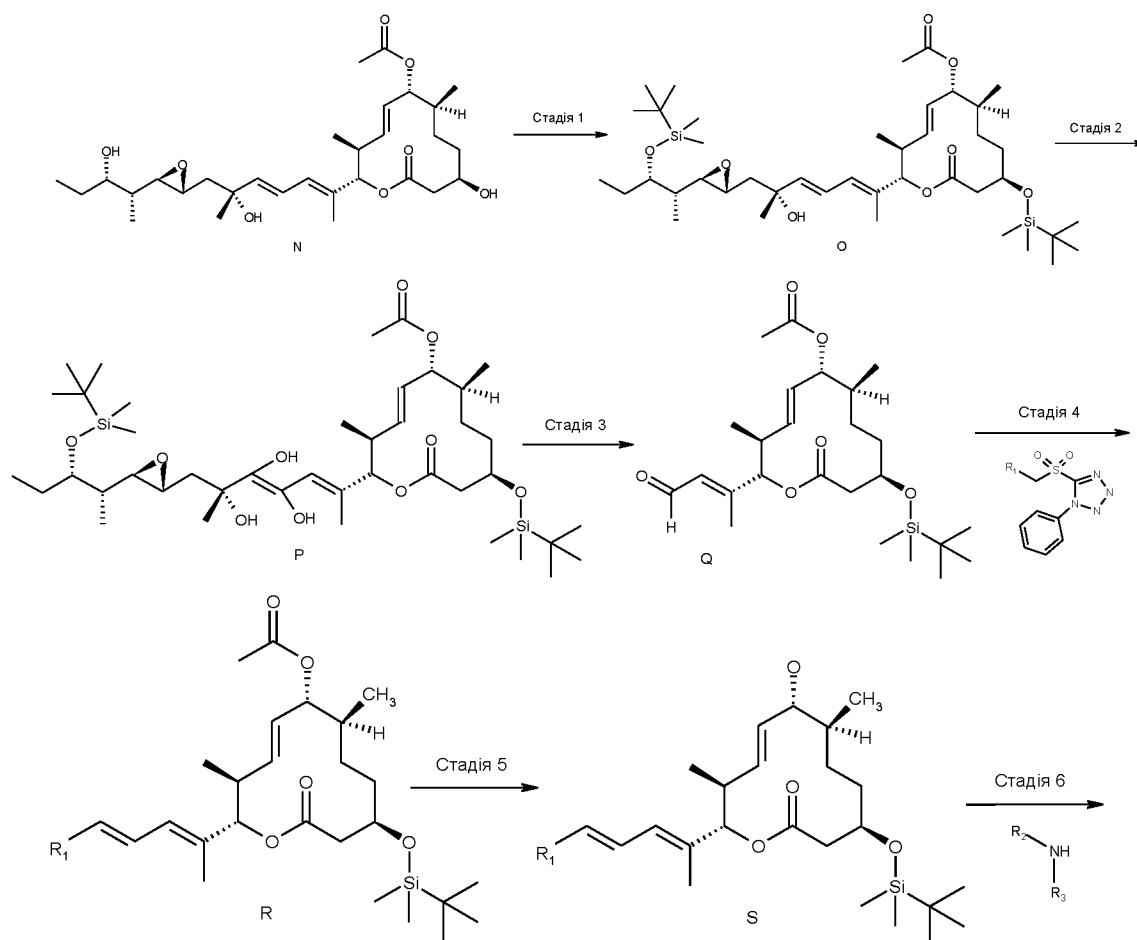
Сполуки 61-104

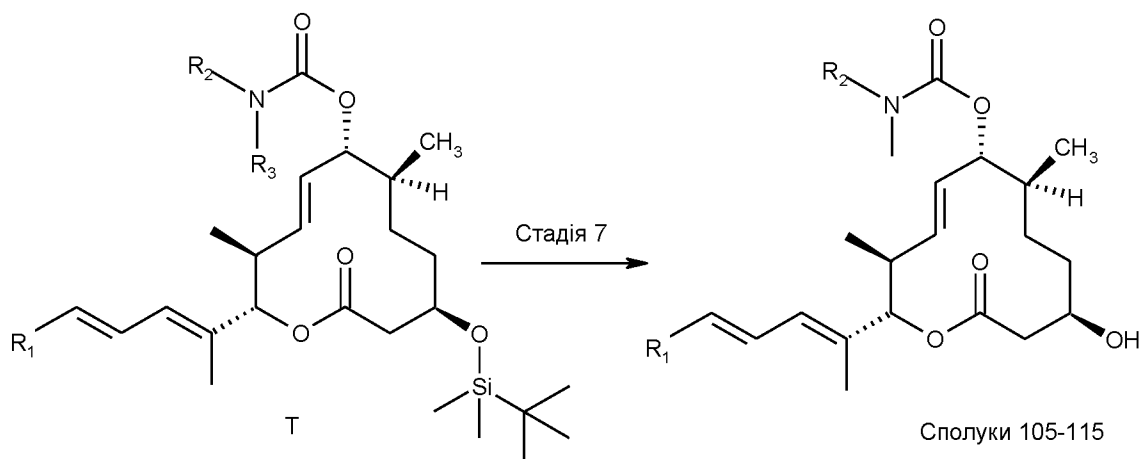
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 104 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-(6-піролідин-1-ілпіридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,68-0,91 (m, 4 H) 1,13-1,22 (m, 4 H) 1,25-1,53 (m, 17 H) 1,53-1,76 (m, 9 H) 1,81-2,00 (m, 4 H) 2,35-2,57 (m, 7 H) 3,05-3,30 (m, 1H) 3,30-3,49 (m, 8 H) 3,67 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,23 (s, 1H) 5,45-5,68 (m, 2 H) 5,92-6,13 (m, 3 H) 6,15-6,42 (m, 2 H) 7,22-7,22 (m, 1H) 7,22-7,32 (m, 1H)	707,65

Сполуки 105-115 одержували за допомогою способу зі схеми 3.

Схема 3

5





Загальний протокол синтезу сполук 105-115

5 Стадія 1. Обробляли розчин 6-дезоксипладієноліду D (N, 100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 екв.) в атмосфері азоту в DMF (8 мл, 0,2 M) при 0 °C за допомогою імідазолу (89,2 мг, 1,3 ммоль, 7,0 екв.) та TBSCl (140,3 мг, 0,9 ммоль, 5,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 20 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (O, 143,0 мг, 0,19 ммоль, 100 %).

15 Стадія 2. У розчин олефіну O (30,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) у дегазованому THF:H₂O (10:1, 1,0 мл:0,1 мл, 0,01 M) в атмосфері азоту при 0 °C додавали тетраоксид осмію (0,1 мл, 0,008 ммоль, 0,2 екв., 2,5 % розчин у трет-бутанолі) з наступним додаванням N-метилморфолін-N-оксиду (9,2 мг, 0,08 ммоль, 2,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою сульфату натрію, розбавляли етилацетатом і органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (P, 29,2 мг, 0,04 ммоль, 93 %).

20 Стадія 3. У розчин триолу P (498,2 мг, 0,6 ммоль, 1,0 екв.) у бензолі (25 мл, 0,03 M) в атмосфері азоту за кімнатної температури додавали тетраацетат свинцю (553,4 мг, 1,2 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш концентрували та очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (Q, 232 мг, 0,5 ммоль, 80 %).

30 Стадія 4. У розчин відповідного сульфону (2,5 екв.) в THF (0,02 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід Q (1,0 екв.) в THF (0,5 M). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину хлориду амонію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (R).

35 Стадія 5. У розчин ацетату R (1,0 екв.) в метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали карбонат калію (2,5 екв.). Реакцію здійснювали протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло (S) переносили неочищеним на наступну стадію.

45 Стадія 6. У розчин спирту (S) (1,0 екв.) у дихлоретані (0,1 M) за кімнатної температури додавали N,N-диметиламінопіридин (0,3 екв.), після чого додавали 4-нітрофенілхлорформіат (4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Потім

додавали відповідний амін (10,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (Т).

5 Стадія 7. У розчин силілового етеру Т у метанолі (0,1 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (105-115) (таблиця 3).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 114

Стадії 1-3 є аналогічними до вказаних вище.

15 Стадія 4. У розчин, що містив (S)-2-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридин (44,0 мг, 0,1 ммоль, 2,5 екв.) та THF (2,0 мл, 0,02 М), в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,27 мл, 0,1 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід Q (25 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину хлориду амонію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (R, 21,0 мг, 0,04 ммоль, 69 %).

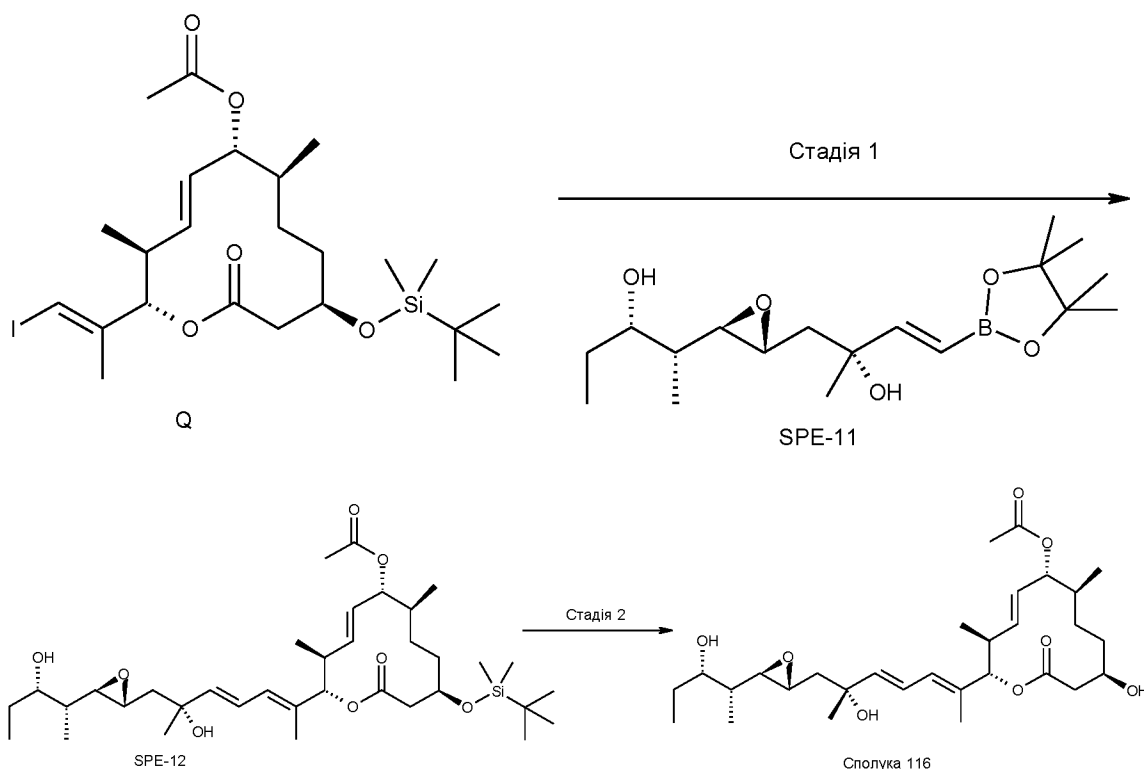
25 Стадія 5. У розчин ацетату R (15,2 мг, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали карбонат калію (9,1 мг, 0,07 ммоль, 2,5 екв.). Реакцію здійснювали протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло (S, 14 мг, 0,03 ммоль, 100 %) переносили неочищеним на наступну стадію.

30 Стадія 6. У розчин спирту (S, 4,2 мг, 0,008 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали N,N-диметиламінопіридин (0,3 мг, 0,002 ммоль, 0,3 екв.), після чого додавали 4-нітрофенілхлорформіат (6,4 мг, 0,03 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 годин. Потім додавали N-метилпіперазин (0,009 мл, 0,08 ммоль, 10,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (T, 4,9 мг, 0,007 ммоль, 94 %).

40 Стадія 7. У розчин силілового етеру Т (4,9 мг, 0,007 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (0,7 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (3,6 мг, 0,02 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 114, 3,6 мг, 0,007 ммоль, 89 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,13-1,33 (m, 2 H) 1,44 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,47-1,51 (m, 1H) 1,73 (d, J=0,75 Гц, 3 H) 1,74-1,81 (m, 1H) 1,84-1,97 (m, 1H) 2,30 (s, 3 H) 2,36 (br. s., 4 H) 2,39-2,61 (m, 3 H) 3,41 (m, 1H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,67-3,74 (m, 2 H) 4,86 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,35 (dd, J=14,93, 9,66 Гц, 1H) 5,54 (dd, J=15,06, 9,91 Гц, 1H) 6,00 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,09, 10,82, 1,07 Гц, 1H) 7,11 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,65, 1,88 Гц, 1H) 8,55 (d, J=4,96 Гц, 1H), MS (ES⁺): 540,3 [M+H]⁺.

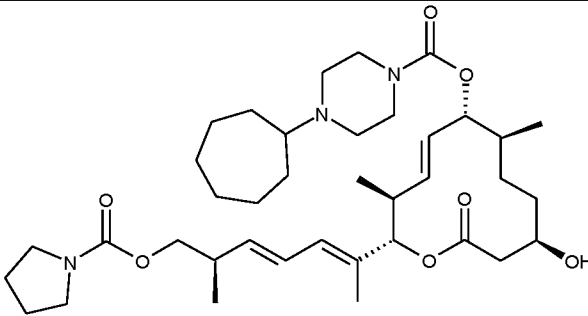
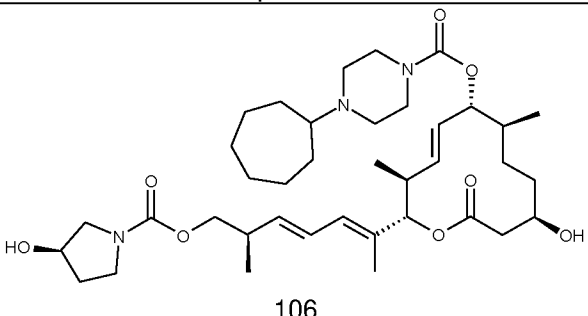
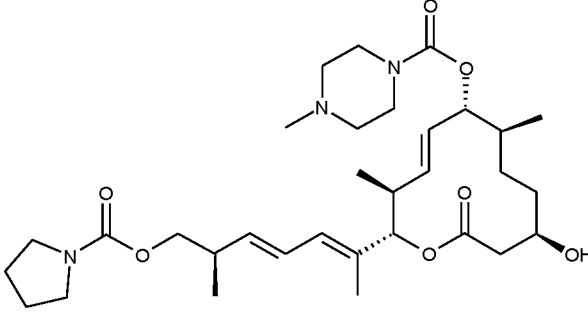
Сполуку 116 одержували за допомогою способу зі схеми 4.

Схема 4

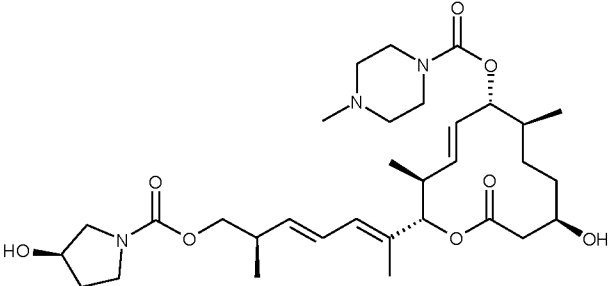
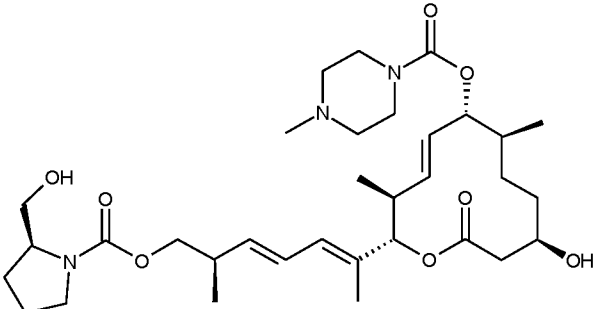
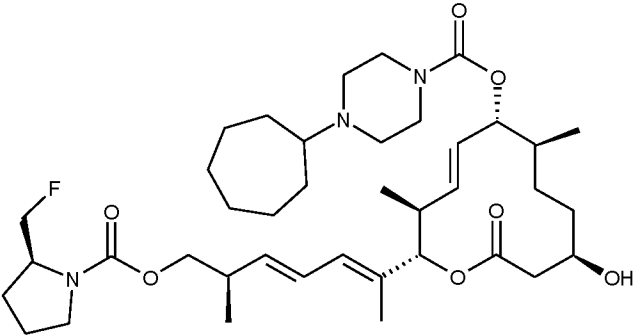


- 5 Стадія 1. У розчин проміжної сполуки Q (35 мг, 0,062 ммоль, 1 екв.) і SPE-11 (23,20 мг, 0,068 ммоль, 1,1 екв.) в тетрагідрофурані (3 мл) за к. т. в атмосфері азоту послідовно додавали трифеніларсин (18,98 мг, 0,062 ммоль, 1 екв.), оксид срібла(I) (71,8 мг, 0,31 ммоль, 5 екв.) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (11,35 мг, 0,012 ммоль, 0,2 екв.) і перемішували
- 10 протягом 16 год. у темряві за такої ж температури. Тверду речовину відфільтровували крізь целіт і шар промивали за допомогою EtOAc. Надлишковий розчинник видаляли за зниженого тиску і одержаний залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 50 % EtOAc/гексани) з одержанням необхідного продукту (SPE-12, 17,6 мг, 0,027 ммоль, 43,6 %).
- 15 Стадія 2. У розчин SPE-12 (17,6 мг, 0,027 ммоль, 1 екв.) в THF (2 мл) додавали TBAF (0,216 мл, 0,216 ммоль, 8 екв.) при 0 °C, потім реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш безпосередньо вносили на силікагель та очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 30 % EtOAc/гексани) з одержанням необхідного продукту (сполука 116, 5,2 мг, 9,69 мкмоль, 35,8 %).
- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: ppm 0,86-1,02 (m, 15 H) 1,37 (d, J=3,51 Гц, 8 H) 1,47-1,55 (m, 2 H) 1,62-1,71 (m, 3 H) 1,79 (s, 3 H) 1,85-1,96 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,42-2,48 (m, 1H) 2,55-2,63 (m, 2 H) 2,65-2,76 (m, 1H) 2,83-2,94 (m, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 3,80 (s, 2 H) 4,89-4,97 (m, 1H) 5,01-5,09 (m, 1H) 5,39-5,56 (m, 2 H) 5,82-5,96 (m, 1H) 6,11-6,20 (m, 1H) 6,49-6,62 (m, 1H). MS(ES⁺): 535,56 [M-H]⁺.

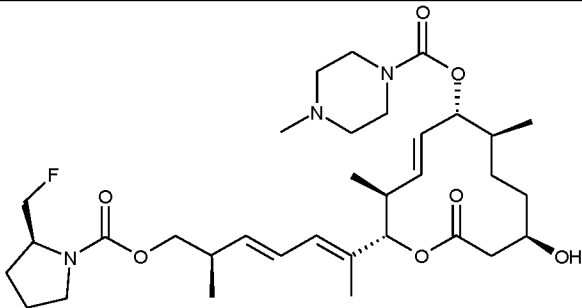
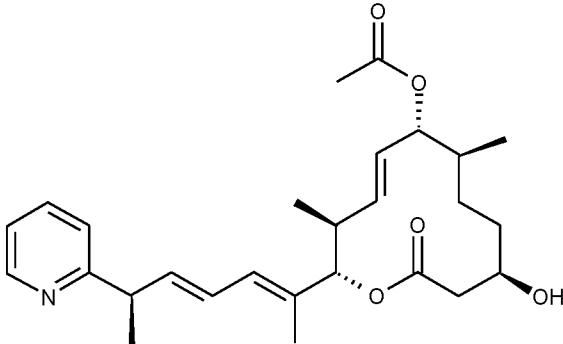
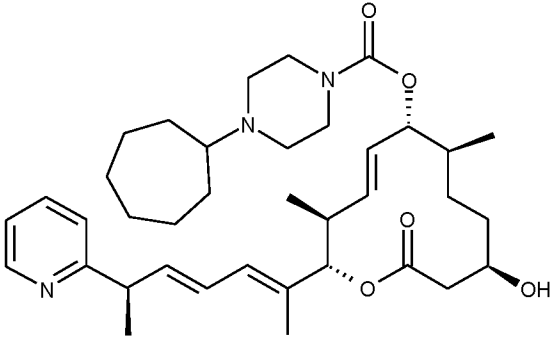
Сполуки 105-116

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 105 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,32 (m, 2 H) 1,33-1,55 (m, 10 H) 1,61-1,70 (m, 2 H) 1,73 (s, 3 H) 1,76-1,92 (m, 7H) 2,41-2,63 (m, 9H) 3,32 (br. s., 2 H) 3,35-3,53 (m, 7 H) 3,71 (s, 1H, OH) 3,90-4,01 (m, 2 H) 4,86 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,36 (dd, J=15,00, 9,60 Гц, 1H) 5,55 (dd, J=15,00, 9,85 Гц, 1H) 5,69 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,09 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=15,12, 10,85 Гц, 1H)	672,5
 106 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,33 (m, 2 H) 1,33-1,56 (m, 10 H) 1,62-1,70 (m, 2 H) 1,73 (s, 3 H) 1,78 (br. s., 2 H) 1,85-2,08 (m, 3 H) 2,37-2,63 (m, 9 H) 3,31-3,62 (m, 10 H) 3,71 (s, 1H, OH) 3,90-4,04 (m, 2 H) 4,42-4,50 (m, 1H) 4,85 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,31-5,39 (m, 1H) 5,55 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,69 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,09 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,20-6,31 (m, 1H)	688,4
 107 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,15-1,35 (m, 2 H) 1,36-1,55 (m, 1H) 1,73 (s, 3 H) 1,77-1,96 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,36 (br. s., 4 H) 2,41-2,66 (m, 5 H) 3,24-3,44 (m, 4 H) 3,48 (br. s., 4 H) 3,63 (t, J=6,90 Гц, 1H) 3,70 (d, J=7,15 Гц, 1H) 3,96 (qd, J=10,37, 6,78 Гц, 2 H) 4,86 (t, J=9,98 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,36 (dd, J=15,06, 9,66 Гц, 1H) 5,55 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,69 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,09 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,26 (dd, J=15,25, 10,10 Гц, 1H)	590,3

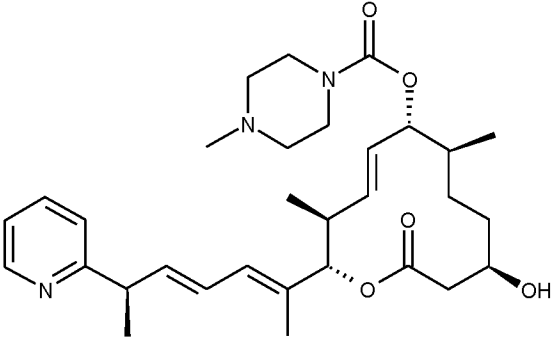
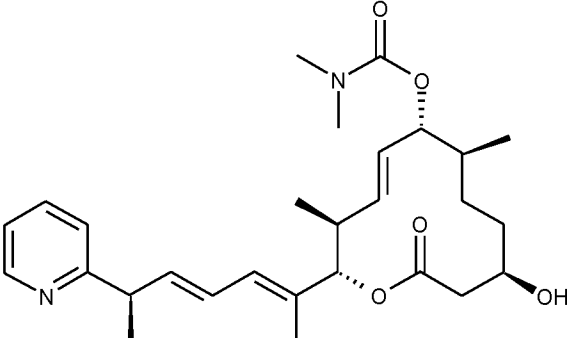
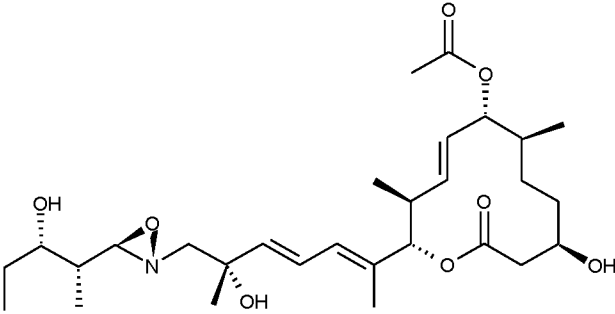
Сполуки 105-116

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 108 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,19-1,25 (m, 1H) 1,37-1,54 (m, 1H) 1,73 (s, 3 H) 1,76-1,83 (m, 1H) 1,87-2,05 (m, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,35 (br. s., 4 H) 2,44-2,63 (m, 5 H) 3,30-3,60 (m, 9 H) 3,72 (m, 2 H) 3,91-4,03 (m, 2 H) 4,46-4,50 (m, 1H) 4,86 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,32-5,40 (dd, J=14,93, 10,04 Гц, 1H) 5,55 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,69 (dd, J=15,31, 7,65 Гц, 1H) 6,09 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,81, 11,04 Гц, 1H)	606,3
 109 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,15-1,34 (m, 2 H) 1,36-1,53 (m, 1H) 1,57 (d, J=6,40 Гц, 1H) 1,74 (s, 3 H) 1,77-1,93 (m, 3 H) 1,95-2,07 (m, 1H) 2,42 (s, 3 H) 2,45-2,68 (m, 7 H) 3,17-3,43 (m, 2 H) 3,45-3,73 (m, 9 H) 3,84-4,04 (m, 3 H) 4,86 (t, J=9,98 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,36 (dd, J=15,00, 9,60 Гц, 1H) 5,56 (dd, J=15,00, 9,98 Гц, 1H) 5,68 (dd, J=15,06, 7,28 Гц, 1H) 6,09 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=15,12, 10,85 Гц, 1H)	620,7
 110 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Фторметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,31 (m, 2 H) 1,38-1,57 (m, 9 H) 1,60-1,70 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,74-1,95 (m, 5 H) 1,98 (t, J=5,02 Гц, 2 H) 2,42-2,64 (m, 9 H) 3,32-3,48 (m, 6 H) 3,71 (s, 1H) 3,99 (br. s., 3 H) 4,17-4,68 (m, 2 H) 4,86 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,36 (dd, J=15,06, 9,66 Гц, 1H) 5,55 (dd, J=15,00, 9,85 Гц, 1H) 5,60-5,73 (m, 1H) 6,09 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,81, 10,79 Гц, 1H)	704,6

Сполуки 105-116

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 111 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Фторметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-10-гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,15-1,29 (m, 2 H) 1,47 (br. s., 1H) 1,73 (s, 3 H) 1,78 - 1,96 (m, 4 H) 1,99 (t, J=4,89 Гц, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,49-2,65 (m, 4 H) 2,68 (br. s., 4 H) 3,39 (m, 2 H) 3,63 (br. s., 4 H) 3,66-3,75 (m, 1H) 3,87-4,08 (m, 3 H) 4,21-4,69 (m, 3 H) 4,86 (t, J=10,16 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,35 (dd, J=15,06, 9,66 Гц, 1H) 5,56 (dd, J=14,93, 10,04 Гц, 1H) 5,67 (m, 1H) 6,09 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,81, 10,54 Гц, 1H)	622,5
 112 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,86 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,96 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,15-1,37 (m, 3 H) 1,45 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,76-1,84 (m, 1H) 1,87-1,96 (m, 1H) 2,02 (s, 3 H) 2,52 (m, 3 H) 3,41 (d, J=11,04 Гц, 1H) 3,69 (m, 2 H) 4,96 (t, J=10,10 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,33 (dd, J=14,93, 9,66 Гц 1H) 5,54 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,99 (dd, J=14,49, 7,47 Гц, 1H) 6,11 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,34 (m, 1H) 7,18 (m, 2 H) 7,56-7,66 (m, 1H) 8,56 (d, J=4,27 Гц, 1H)	455,2
 113 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,13-1,33 (m, 3 H) 1,41-1,54 (m, 9 H) 1,44 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,68 (m, 2 H) 1,73 (s, 3 H) 1,78 (m, 2 H) 1,83-1,94 (m, 1H) 2,38-2,61 (m, 8 H) 3,29-3,55 (m, 5 H) 3,64-3,74 (m, 2 H) 4,85 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,36 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,54 (dd, J=15,00, 9,98 Гц, 1H) 6,00 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,12 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,09, 10,82, 1,07 Гц, 1H) 7,11 (t, J=6,17 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,78 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,55 (d, J=4,94 Гц, 1H)	622,4

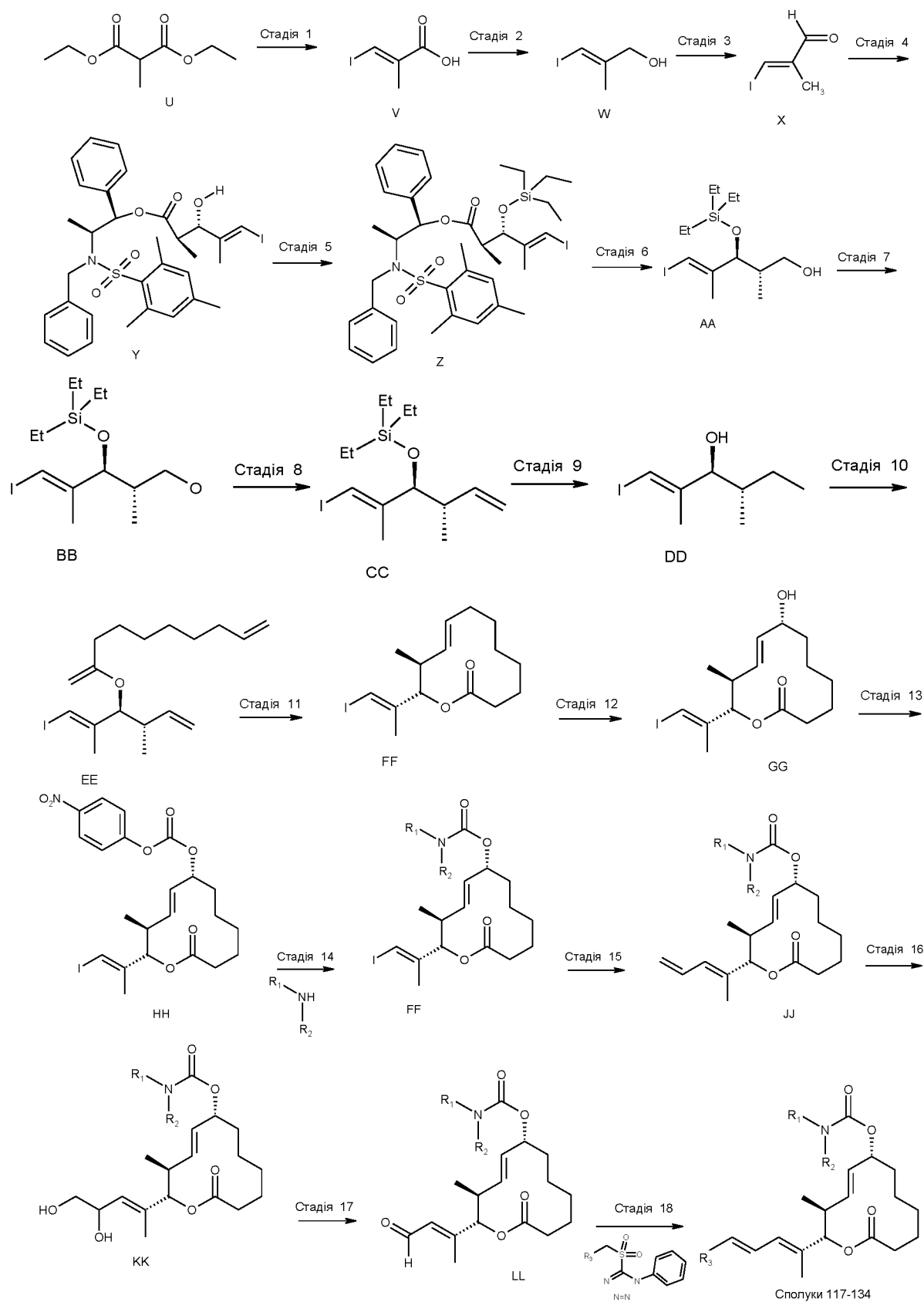
Сполуки 105-116

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 114 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,13-1,33 (m, 2 H) 1,44 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,47-1,51 (m, 1H) 1,73 (d, J=0,75 Гц, 3 H) 1,74-1,81 (m, 1H) 1,84-1,97 (m, 1H) 2,30 (s, 3 H) 2,36 (br. s., 4 H) 2,39-2,61 (m, 3 H) 3,41 (m, 1H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,67-3,74 (m, 2 H) 4,86 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,35 (dd, J=14,93, 9,66 Гц, 1H) 5,54 (dd, J=15,06, 9,91 Гц, 1H) 6,00 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,09, 10,82, 1,07 Гц, 1H) 7,11 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,65, 1,88 Гц, 1H) 8,55 (d, J=4,96 Гц, 1H)	540,3
 115 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-N,N-диметилкарбамат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,87 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,14-1,35 (m, 2 H) 1,44 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,47-1,51 (m, 1H) 1,73 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 1,76 - 1,80 (m, 1H) 1,87-1,96 (m, 1H) 2,42-2,61 (m, 3 H) 2,88 (s, 6 H) 3,39 (d, J=10,92 Гц, 1H) 3,65-3,77 (m, 2 H) 4,83 (t, J=10,04 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,35 (dd, J=15,00, 9,60 Гц, 1H) 5,54 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 5,99 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,11 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,33 (dd, J=14,81, 10,92 Гц, 1H) 7,09-7,15 (m, 1H) 7,15-7,21 (m, 1H) 7,57-7,67 (m, 1H) 8,55 (d, J=4,93 Гц, 1H)	485,2
 116 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: ppm 0,86-1,02 (m, 15 H) 1,37 (d, J=3,51 Гц, 8 H) 1,47-1,55 (m, 2 H) 1,62-1,71 (m, 3 H) 1,79 (s, 3 H) 1,85-1,96 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 2,42-2,48 (m, 1H) 2,55-2,63 (m, 2 H) 2,65-2,76 (m, 1H) 2,83-2,94 (m, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 3,80 (s, 2 H) 4,89-4,97 (m, 1H) 5,01-5,09 (m, 1H) 5,39-5,56 (m, 2 H) 5,82-5,96 (m, 1H) 6,11-6,20 (m, 1H) 6,49-6,62 (m, 1H)	535,56

Сполуки 117-134 одержували за допомогою способу зі схеми 5.

Схема 5

5



10

Загальний протокол синтезу сполук 117-134

Стадія 1. У розчин NaH (8,3 г, 207 ммоль, 1,2 екв.) у діетиловому етері (400 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали краплями діетил-2-метилмалонат (U, 30 г, 172 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш поступово нагрівали до температури повернення флегми та перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали краплями йодоформ (67,8 г, 172 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш ще раз нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, гасили за допомогою 10 % водного розчину хлористоводневої кислоти, розбавляли етером і промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Потім одержане в результаті масло розчиняли в етанолі/воді/метанолі (400 мл, 3:1:1) і додавали KOH (48,3 г, 861 ммоль, 5,0 екв.) за кімнатної температури. Потім розчин нагрівали до 75 °C та витримували за такої температури протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло розбавляли етилацетатом та водою, екстрагували етилацетатом, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (V, 26 г, 123 ммоль, 71 %).

Стадія 2. У розчин кислоти V (25,0 г, 118 ммоль, 1,0 екв.) в THF (400 мл, 0,3 М) за 0 °C додавали алюмогідрид літію (4,9 г, 130 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом чотирьох годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили водою. В одержану в результаті суспензію завантажували розчин сегнетової солі (20 % за об'ємом) і перемішували за кімнатної температури протягом трьох годин. Суміш фільтрували під час промивання етилацетатом і об'єм фільтрату зменшували in vacuo. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (W, 15 г, 76 ммоль, 64 %).

Стадія 3. У розчин спирту W (60 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) у діетиловому етері (2 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали діоксид марганцю (395 мг, 4,5 ммоль, 15,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш фільтрували крізь Celite® і фільтрат концентрували in vacuo. Неочищений продукт (X, 59 мг, 0,30 ммоль, 99 %) переносили без очищення.

Стадія 4. У розчин (1R, 2S)-2-(N-бензил-2,4,6-триметилфенілсульфонамідо)-1-фенілпропілпропіонату (1,9 г, 4,4 ммоль, 1,0 екв.), одержаного відповідно до літературного зразку (Masamune et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 2586-2587), в дихлорметані (40 мл, 0,1 М) при -78 °C додавали триетиламін (1,7 мл, 12,3 ммоль, 3,0 екв.), після чого додавали краплями дициклогексил(((трифторметил)сульфоніл)окси)борану (2,67 г, 8,0 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом двох годин. Потім додавали краплями розчин (E)-3-йод-2-метилакріальдегіду (X, 1,2 г, 6,2 ммоль, 1,5 екв.) у дихлорметані (3 мл) протягом тридцяти хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом двох годин і потім забезпечували її нагрівання до 0 °C. Реакційну суміш гасили шляхом додавання водного розчину пероксиду водню (16 мл, 20,5 ммоль) і забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури. Об'єм розчинника зменшували in vacuo і розчин розбавляли дихлорметаном і водою. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (Y, 1,9 г, 2,8 ммоль, 69 %).

Стадія 5. У розчин спирту Y (2,8 г, 4,1 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (50 мл, 0,1 М) за -78 °C додавали 2,6-лутидин (1,0 мл, 8,3 ммоль, 2,0 екв.), після чого додавали трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (1,1 мл, 4,9 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і гасили за допомогою водного розчину хлориду амонію. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (Z, 2,8 г, 3,5 ммоль, 85 %).

Стадія 6. У розчин естеру Z (2,8 г, 3,5 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (40 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали DIBAL (8,9 мл, 8,9 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години і потім гасили за допомогою розчину сегнетової солі (20 % за об'ємом) і перемішували за

кімнатної температури протягом трьох годин. Суміш фільтрували крізь Celite® під час промивання етилацетатом і об'єм фільтрату зменшували in vacuo. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (AA, 1,1 г, 2,8 ммоль, 80 %).

Стадія 7. У розчин спирту AA (2,97 г, 8,0 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (80 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали перйодинан Десса-Мартіна (4,4 г, 10,4 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш концентрували in vacuo і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (BB, 2,6 г, 7,1 ммоль, 88 %).

Стадія 8. У розчин метилтрифенілфосфонію броміду (11,8 г, 33,0 ммоль, 3,0 екв.) в THF (110 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали н-бутиллітій (13,2 мл, 33,0 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім охолоджували до -78 °C. Додавали краплями альдегід BB (4,1, 11,0 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 М) і реакційну суміш перемішували протягом однієї години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і нагрівали до кімнатної температури. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (CC, 3,8 г, 10,4 ммоль, 94 %).

Стадія 9. У розчин олефіну CC (0,1 г, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) в THF (4 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали TBAF (0,45 мл, 0,4 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Додавали діетиловий етер і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт (DD, 0,1 г, 0,4 ммоль, 99 %) переносили без очищення.

Стадія 10. У розчин спирту DD (0,15 г, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (4 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали EDC (0,10 г, 0,5 ммоль, 1,3 екв.), після чого додавали ноненову кислоту (0,08 г, 0,4 ммоль, 1,1 екв.) та DMAP (каталітична кількість). Реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (EE, 0,13 г, 0,33 ммоль, 81 %).

Стадія 11. У розчин естеру EE (0,5 г, 1,3 ммоль, 1,0 екв.) у дегазованому толуолі (65 мл, 0,05 М) за кімнатної температури додавали бензохінон (0,007 г, 0,06 ммоль, 0,05 екв.), після чого додавали каталізатор Ховейди-Граббса (0,08 г, 0,13, 0,1 екв.). Реакційну суміш поступово нагрівали до 60 °C та перемішували протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш концентрували. Неочищений матеріал (FF) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 12. У розчин макроциклу FF (1,0 екв.) у діоксані (65 мл, 0,05 М) додавали діоксид селену (0,4 г, 3,8 ммоль, 3,0 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 3 годин. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою та насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (GG, 0,3 г, 0,8 ммоль, 64 %).

Стадія 13. У розчин спирту GG (1,0 екв.) в MTBE (0,1 М) за кімнатної температури додавали триетиламін (5,0 екв.), пара-нітрофенілхлорформіат (3,0 екв.), DMAP (каталітична кількість) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт (HH) переносили без очищення.

Стадія 14. У розчин карбонату HH (1,0 екв.) в MTBE (0,1 М) за кімнатної температури додавали відповідний амін (2,0 екв.). Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (II).

Стадія 15. У розчин вінілйодиду II (1,0 екв.) в THF (0,1 М) за кімнатної температури

додавали вінілпінаколборонат (2,5 екв.), оксид срібла (5,0 екв.), трифеніларсин (1,2 екв.) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш фільтрували крізь Celite®. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою та насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (JJ).

Стадія 16. У розчин дієну JJ (1,0 екв.) в THF:H₂O (0,1 M) при 0 °C додавали N-метилморфолін-N-оксид (1,2 екв.) та тетраоксид осмію в t-BuOH (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал (KK) переносили без додаткового очищення.

Стадія 17. У розчин діолу KK (1,0 екв.) у бензолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали тетраацетат свинцю (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 хвилин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили шляхом додавання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та потім бікарбонату натрію. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (LL).

Стадія 18. У розчин відповідного сульфону (2,5 екв.) в THF (0,1 M) при -78 °C додавали KHMDS (2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом однієї години. Потім додавали краплями розчин альдегіду LL в THF (1,0 екв.) при -78 °C. Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до -20 °C і її перемішували при -20 °C протягом двох годин. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину бікарбонату натрію і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (117-134).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 128

Стадії 1-12 є аналогічними до вказаних вище.

Стадія 13. У розчин спирту GG (0,30 г, 0,8 ммоль, 1,0 екв.) в MTBE (3,0 мл, 0,1 M) за кімнатної температури додавали триетиламін (0,55 мл, 4,0 ммоль, 5,0 екв.), паранітрофенілхлорформіат (0,24 г, 1,2 ммоль, 2,0 екв.) та DMAP (0,12 г, 0,9 ммоль, 1,2 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт (HH) переносили без очищення.

Стадія 14. У розчин карбонату HH (1,0 екв.) в MTBE (0,1 M) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (0,13 мл, 1,2 ммоль, 1,5 екв.). Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (II, 0,30 г, 0,5 ммоль, 67,5 %).

Стадія 15. У розчин вінілйодиду II (0,15 г, 0,30 ммоль, 1,0 екв.) в THF (3,0 мл, 0,1 M) за кімнатної температури додавали вінілпінаколборонат (0,13 мл, 0,30 ммоль, 2,5 екв.), оксид срібла (0,35 г, 1,50 ммоль, 5,0 екв.), трифеніларсин (0,11 г, 0,36 ммоль, 1,2 екв.) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,04 г, 0,04 ммоль, 0,15 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш фільтрували крізь Celite®. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (JJ, 0,12 г, 0,3 ммоль, 96 %).

Стадія 16. У розчин дієну JJ (0,12 г, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) в THF:H₂O (4 мл:0,4 мл, 0,1 M) при 0 °C додавали N-метилморфолін-N-оксид (0,04 г, 0,35 ммоль, 1,2 екв.) та тетраоксид осмію в t-BuOH (0,37 мл, 0,03 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну

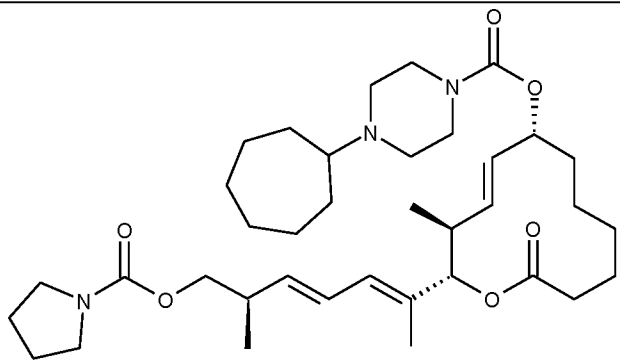
суміш гасили шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал (JJ, 0,13 г, 0,3 ммоль, 100 %) переносили без додаткового очищення.

Стадія 17. У розчин діолу KK (0,10 г, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в ацетоні (3,0 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали діацетоксидбензол (0,12 г, 0,27 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 хвилин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили шляхом додавання $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та потім бікарбонату натрію. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (LL, 0,05 г, 0,11 ммоль, 49 %).

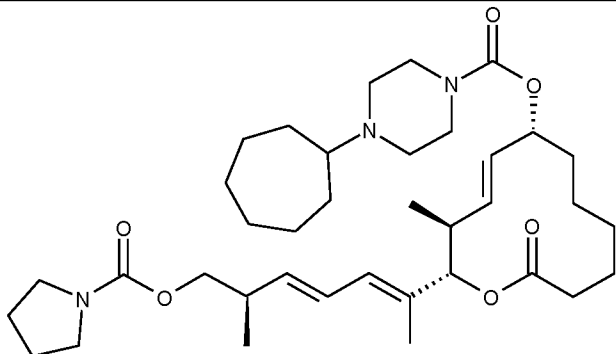
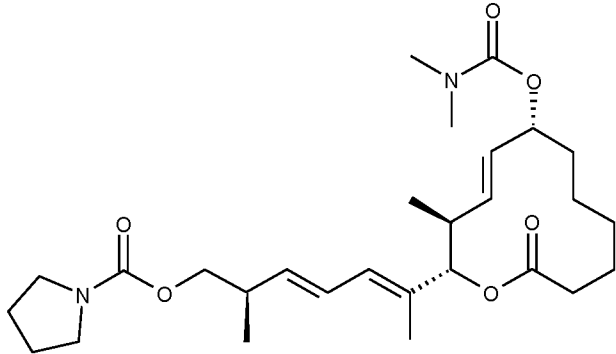
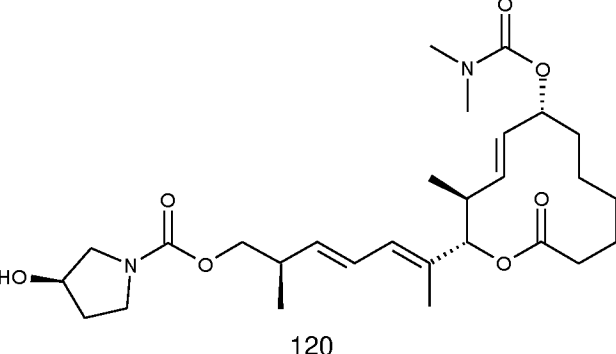
Стадія 18. У розчин (S)-2-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридину (0,08 г, 0,25 ммоль, 2,5 екв.) в THF (0,6 мл, 0,1 М) при -78°C додавали KHMDS (0,50 мл, 0,25 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом однієї години. Потім додавали краплями розчин альдегіду LL (0,04 г, 0,1 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,1 мл) при -78°C . Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до -20°C і її перемішували при -20°C протягом двох годин. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину бікарбонату натрію і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 128, 0,03 г, 0,06 ммоль, 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,25 (br. s., 4H) 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,60 (br. s., 4 H) 1,76-1,85 (m, 3 H) 2,22 (m, 1H) 2,31 (br. s., 4H), 2,37 (br. s., 4H) 2,45-2,53 (m, 1H) 3,48 (br. s., 4 H) 3,70 (m, 1H) 4,99-5,12 (m, 2 H) 5,36 (m, 1H) 5,43-5,51 (m, 1H) 5,98 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,13 (d, J=11,17 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,06, 10,92, 1,13 Гц, 1H) 7,11 (t, J=6,14 Гц, 1H) 7,16 (d, J=8,08 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,54 (d, J=4,96 Гц, 1H). MS (ES+) = 510,1 [M+H]⁺.

Таблиця 4

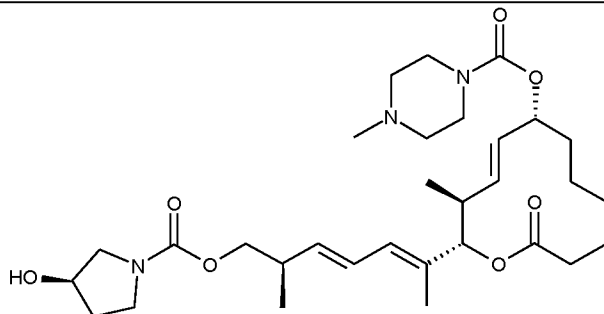
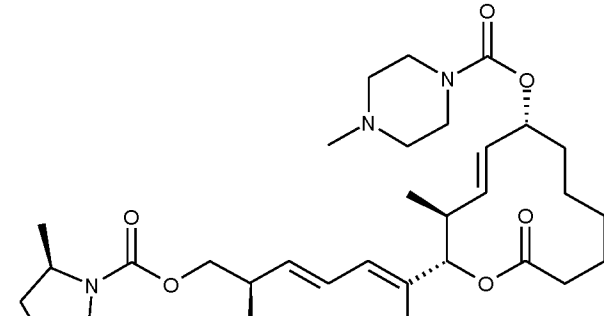
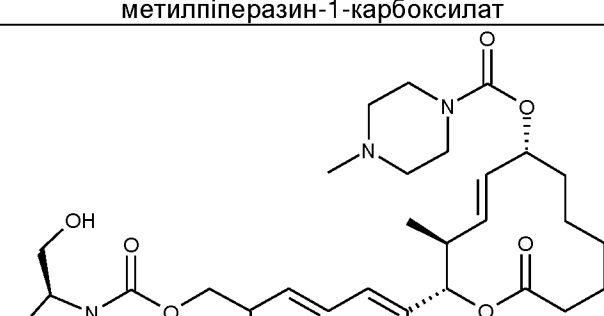
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 117 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,84 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,00 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,20 (d, J=2,76 Гц, 3 H) 1,37-1,60 (m, 12 H) 1,62-1,72 (m, 6 H) 1,72-1,84 (m, 7 H) 1,89-2,33 (m, 19 H) 2,38-2,61 (m, 3 H) 2,74 (br. s., 4 H) 2,90-3,02 (m, 1H) 3,30 (m, J=6,02, 6,02 Гц, 4 H) 3,56-3,67 (m, 3 H) 3,90 (qd, J=10,35, 6,71 Гц, 2 H) 4,91-5,08 (m, 2 H) 5,25-5,36 (m, 1H) 5,38-5,47 (m, 1H) 5,62 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,04 (dd, J=10,79, 1,00 Гц, 1H) 6,21 (ddd, J=15,31, 10,79, 1,00 Гц, 1H)	642,4

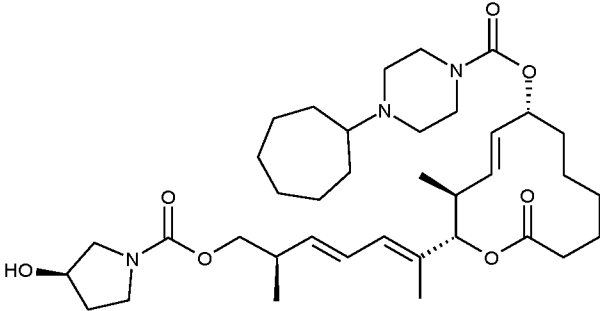
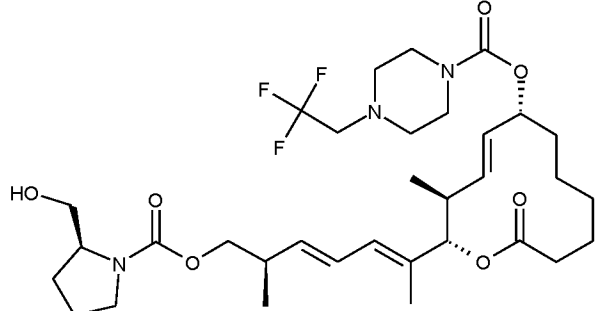
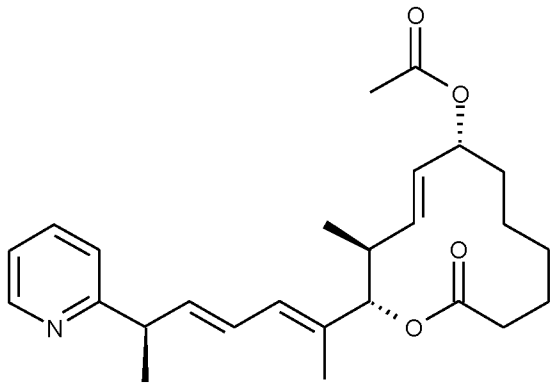
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 118 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,18-1,36 (m, 4 H) 1,41-1,67 (m, 4 H) 1,73 (m, 3 H) 1,84 (m, 6 H) 2,12-2,27 (m, 1H) 2,32 (br. s, 4 H) 2,38 (br. s, 4H) 2,43-2,63 (m, 2 H) 3,26-3,44 (m, 4 H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,91-4,01 (m, 2 H) 4,12 (d, J=7,15 Гц, 1H) 5,02 (d, J=10,6 Гц, 1H) 5,06-5,13 (m, 1H) 5,37 (dd, J=14,93, 9,41 Гц, 1H) 5,48 (dd, J=15,06, 9,66 Гц, 1H) 5,67 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,10 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,23-6,31 (m, 1H)	560,4
 119 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(Диметилкарбамоїлокси)-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]піролідин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,25 (m, 4 H) 1,45-1,63 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 1,79-1,89 (m, 6 H) 2,18-2,25 (m, 1H) 2,29-2,37 (m, 1H) 2,45-2,63 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,36 (br. s., 4 H) 3,91-4,00 (m, 2 H) 5,00-5,11 (m, 2 H) 5,34-5,51 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,12, 7,34 Гц, 1H) 6,10 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,23-6,31 (m, 1H)	505,5, 527,4
 120 [(2R,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6R)-6-(Диметилкарбамоїлокси)-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,14 (s, 1H) 1,20-1,33 (m, 4 H) 1,46-1,63 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 1,77-1,90 (m, 2 H) 1,90-2,04 (m, 2 H) 2,24-2,26 (m, 1H) 2,29-2,38 (m, 1H) 2,46-2,64 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,52 (br. s., 4 H) 3,92-4,02 (m, 2 H) 4,43-4,50 (m, 1H) 4,98-5,11 (m, 2 H) 5,35-5,51 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,18, 7,65 Гц, 1H) 6,10 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,23-6,31 (m, 1H)	543,3

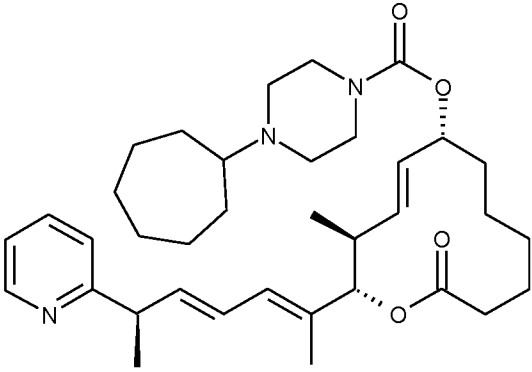
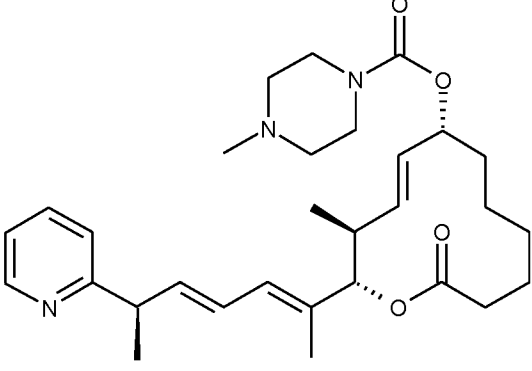
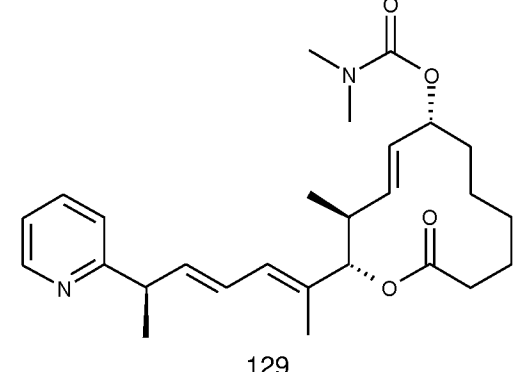
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 121 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Гідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,76 Гц, 2 H) 1,06 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 1,19-1,33 (m, 4 H) 1,41 (br. s., 1H) 1,47-1,56 (m, 4 H) 1,61 (br. s., 2 H) 1,73 (s, 3 H) 1,79-1,87 (m, 2 H) 1,87-2,04 (m, 2 H) 2,22-2,24 (m, 1H) 2,33 (br. s, 4H), 2,39 (br. s, 4 H) 2,47-2,53 (m, 1H) 2,56-2,63 (m, 1H) 3,41-3,57 (m, 8 H) 3,91-4,02 (m, 2 H) 4,45-4,49 (m, 1H) 4,98-5,13 (m, 2 H) 5,37 (dd, J=15,06, 9,41 Гц, 1H) 5,48 (dd, J=15,00, 9,60 Гц, 1H) 5,67 (dd, J=15,12, 7,22 Гц, 1H) 6,10 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,23-6,31 (m, 1H)	576,4
 122 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,72 Гц, 2 H) 1,06 (d, J=6,76Hz, 2 H) 1,14 (br. s., 2 H) 1,19 (br. s., 2 H) 1,26 (br. s., 4 H) 1,47 (br. s, 1H) 1,54 (s, 3 H) 1,57 (br. s, 4 H) 1,72 (s, 3 H) 1,76-1,91 (m, 4 H) 1,93-2,03 (m, 1H) 2,2-2,4 (m, 1H) 2,31 (br. s, 4 H) 2,38 (br. s., 4 H) 2,41-2,63 (m, 2 H) 3,40 (br. s., 2 H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,86-4,04 (m, 3 H) 5,02 (d, J=10,68 Гц, 1H) 5,06-5,13 (m, 1H) 5,34-5,42 (m, 1H) 5,44-5,52 (m, 1H) 5,66 (dd, J=15,00, 7,97 Гц, 1H) 6,10 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,81, 11,04 Гц, 1H)	574,6
 123 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,88 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,25 (m, 4 H) 1,43-1,67 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 1,77 - 1,89 (m, 3 H) 1,96-2,03 (m, 1H) 2,22-2,25 (m, 1H) 2,31 (br. s, 4H) 2,37 (br. s, 4 H) 2,47-2,53 (m, 1H) 2,58-2,64 (m, 1H) 3,32-3,42 (m, 1H) 3,44-3,69 (m, 5 H) 2,58-3,66 (m, 2H) 3,92-4,03 (m, 3 H) 5,02 (d, J=10,68 Гц, 1H), 5,06-5,13 (m, 1H) 5,30-5,51 (m, 2 H) 5,66 (dd, J=15,18, 7,53 Гц, 1H) 6,10 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=15,12, 10,85 Гц, 1H)	590,5

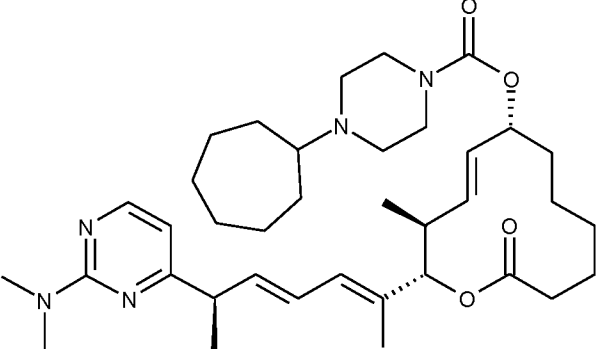
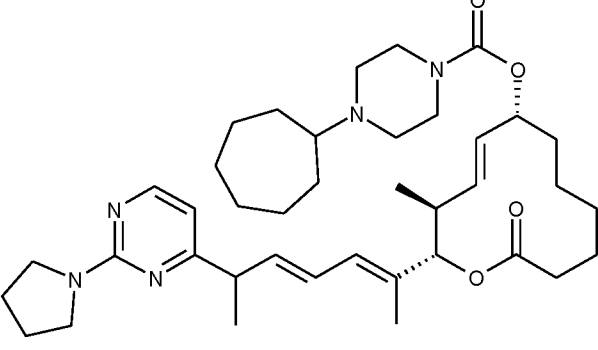
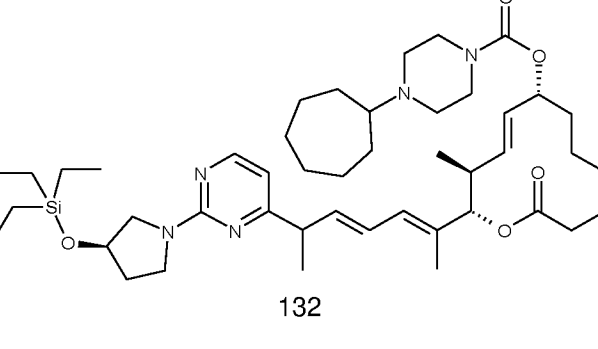
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 124 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,26 (br. s, 4 H) 1,38-1,63 (m, 13 H) 1,64-1,77 (m, 6 H) 1,80 (m, 2 H) 1,88-2,05 (m, 2 H) 2,17-2,26 (m, 1 H) 2,28-2,40 (m, 1 H) 2,42-2,63 (m, 6 H) 3,33-3,56 (m, 8 H) 3,84-4,03 (m, 2 H) 4,48 (br. s, 1 H) 4,97-5,12 (m, 3 H) 5,31-5,51 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,06, 7,03 Гц, 1 H) 6,09 (d, J=10,79 Гц, 1 H) 6,17-6,38 (m, 1 H)	658,5
 125 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(Гідроксиметил)піролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 6,12-6,31 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,59 (dd, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 5,36-5,46 (m, 1H), 5,23-5,36 (m, 1H), 4,90-5,08 (m, 2H), 4,31 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,84-3,99 (m, 3H), 3,81 (br. s., 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,50-3,66 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 4H), 3,17-3,35 (m, 1H), 2,91 (q, J=9,5 Гц, 2H), 2,40-2,60 (m, 5H), 2,08-2,35 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 6H), 1,38-1,64 (m, 6H), 0,94-1,08 (m, 3H), 0,82 (d, J=6,8 Гц, 3H)	658,8
 126 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,86 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21-1,31 (m, 4 H) 1,44 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,47-1,60 (m, 2 H) 1,73 (d, J=1,00 Гц, 3 H) 1,76-1,91 (m, 2 H) 2,00 (s, 3 H) 2,22 (dt, J=13,87, 4,80 Гц, 1H) 2,33 (ddd, J=13,77, 11,95, 4,14 Гц, 1H) 2,43-2,54 (m, 1H) 3,70 (quin, J=6,93 Гц, 1H) 5,02 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,17 (td, J=10,07, 4,96 Гц, 1H) 5,35 (dd, J=14,93, 9,54 Гц, 1H) 5,48 (dd, J=14,93, 9,66 Гц, 1H) 5,98 (dd, J=15,12, 7,59 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,09, 10,82, 1,07 Гц, 1H) 7,11 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,55 (d, J=4,88 Гц, 1H)	426,1

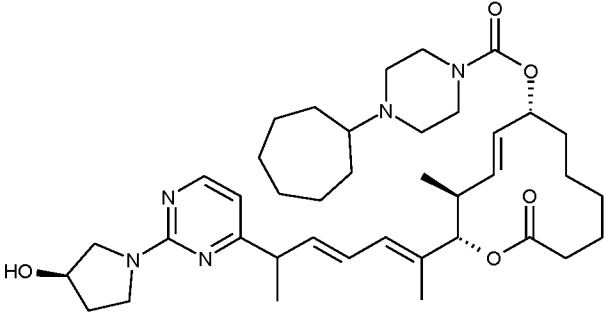
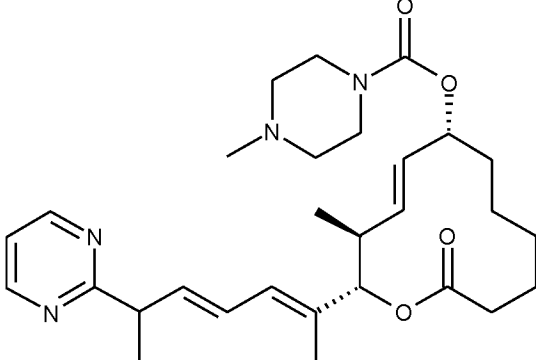
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 127 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87 (d, J=6,90 Гц, 4 H) 1,20-1,33 (m, 10 H) 1,44 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,46-1,69 (m, 10 H) 1,73 (s, 3 H) 1,79 (m, 4 H) 2,17-2,25 (m, 1H) 2,27-2,39 (m, 1H) 2,47 (m, 5 H) 3,07-3,27 (m, 1H) 3,43 (br. s., 4 H) 3,70 (quin, J=7,03 Гц, 1H) 4,99-5,03 (m, 1H) 5,08 (td, J=9,82, 4,45 Гц, 1H) 5,32-5,40 (m, 1H) 5,42-5,51 (m, 1H) 5,97 (dd, J=15,06, 7,40 Гц, 1H) 6,12 (d, J=11,42 Гц, 1H) 6,28-6,36 (m, 1H) 7,11 (ddd, J=7,53, 4,89, 1,13 Гц, 1H) 7,16 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,61 (t, J=7,65 Гц, 1H) 8,54 (d, J=4,88 Гц, 1H)	592,3
 128 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,25 (br. s., 4H) 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,60 (br. s., 4 H) 1,76-1,85 (m, 3 H) 2,22 (m, 1H) 2,31 (br. s, 4H) 2,37 (br. s, 4H) 2,45-2,53 (m, 1H) 3,48 (br. s., 4 H) 3,70 (m, 1H) 4,99-5,12 (m, 2 H) 5,36 (m, 1H) 5,43-5,51 (m, 1H) 5,98 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,13 (d, J=11,17 Гц, 1H) 6,32 (ddd, J=15,06, 10,92, 1,13 Гц, 1H) 7,11 (t, J=6,14 Гц, 1H) 7,16 (d, J=8,08 Гц, 1H) 7,61 (td, J=7,69, 1,82 Гц, 1H) 8,54 (d, J=4,96 Гц, 1H)	510,1
 129 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]N,N-диметилкарбамат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87 (d, J=6,76 Гц, 3 H) 1,25 (br. s., 4H) 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H) 1,46-1,64 (m, 2 H) 1,73 (s, 3H) 1,76-1,86 (m, 2 H) 2,21 (m, 1H) 2,27-2,37 (m, 1H) 2,43-2,54 (m, 1H) 2,87 (s, 6 H) 3,71 (t, J=7,03 Гц, 1H) 4,99-5,10 (m, 2 H) 5,34-5,50 (m, 2 H) 5,97 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,92 Гц, 1H) 6,32 (dd, J=15,18, 10,79 Гц, 1H) 7,11 (t, J=6,13 Гц, 1H) 7,17 (d, J=7,52 Гц, 1H) 7,61 (t, J=7,25 Гц, 1H) 8,54 (d, J=4,96 Гц, 1H)	455,2

Сполуки 117-134

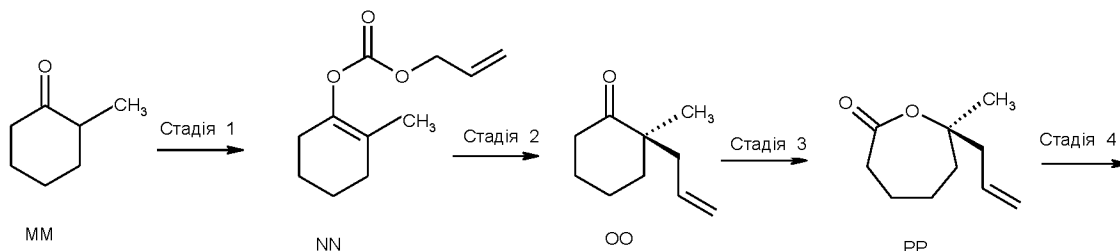
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 130 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-(Диметиламіно)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат		636,9
 131 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-(2-піролідин-1-іл)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,15-8,34 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,23-6,42 (m, 2H), 6,14 (d, J=11,3 Гц, 1H), 5,97 (ddd, J=15,1, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 5,30-5,58 (m, 2H), 4,94-5,18 (m, 2H), 3,60 (t, J=6,3 Гц, 3H), 3,29-3,56 (m, 4H), 2,51 (d, J=6,8 Гц, 4H), 2,30-2,44 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 4H), 1,70-1,89 (m, 6H), 1,64 (br. s., 5H), 1,45-1,62 (m, 8H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,18-1,33 (m, 4H), 1,10 (br. s., 1H), 0,78-1,02 (m, 3H)	662,9
 132 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3S)-3-триетилсилілоксипіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,03 (dd, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,05-6,23 (m, 2H), 5,96 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,74-5,87 (m, 1H), 5,13-5,38 (m, 2H), 4,82-5,01 (m, 2H), 4,35 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,43-3,60 (m, 3H), 3,34 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,20-3,31 (m, 4H), 2,42 (br. s., 1H), 2,33 (br. s., 4H), 2,01-2,27 (m, 3H), 1,72-1,96 (m, 3H), 1,65 (br. s., 6H), 1,58 (s, 4H), 1,51 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,18-1,44 (m, 14H), 0,96-1,14 (m, 4H), 0,71-0,85 (m, 11H), 0,46 (q, J=7,9 Гц, 5H)	793,3

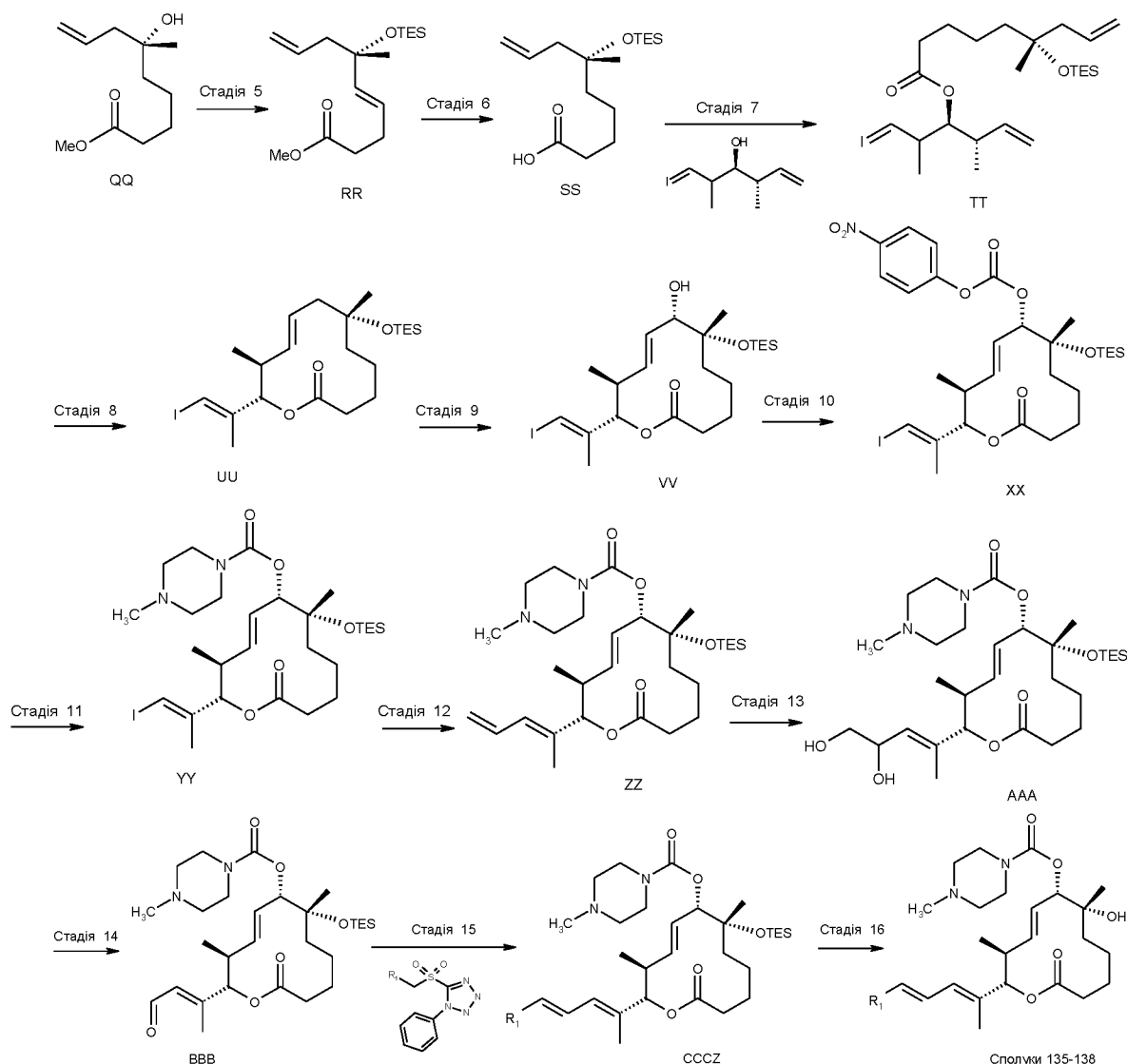
Сполуки 117-134

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 133 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E)-6-[2-[(3R)-3-Гідроксипіролідин-1-іл]піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,13 (dd, J=5,0, 2,3 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=5,8, 3,3 Гц, 1H), 7,34-7,55 (m, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,05 (d, J=11,3 Гц, 1H), 5,78-5,93 (m, 1H), 5,36-5,65 (m, 2H), 4,87-5,13 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 3,91-4,19 (m, 3H), 3,53-3,81 (m, 5H), 3,31-3,48 (m, 3H), 3,18 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,64-2,85 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,42 (br. s., 1H), 2,34 (br. s., 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 1,84-2,12 (m, 3H), 1,57-1,81 (m, 8H), 1,55 (s, 2H), 1,51 (s, 4H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,10 (br. s., 1H), 0,94 (dd, J=6,8, 4,8 Гц, 1H), 0,69-0,90 (m, 7H)	678,9
 134 [(2S,3S,4E,6R)-3-Метил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,79-1,00 (m, 3 H) 1,28 (t, J=7,15 Гц, 4 H) 1,42-1,67 (m, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,78-1,94 (m, 2 H) 2,07 (s, 1H) 2,20-2,41 (m, 8 H) 2,52 (ddd, J=10,04, 6,78, 3,26 Гц, 1H) 3,40-3,57 (m, 4 H) 3,88 (t, J=7,28 Гц, 1H) 4,14 (q, J=7,28 Гц, 1H) 4,97-5,19 (m, 2 H) 5,38 (dd, J=14,93, 9,41 Гц, 1H) 5,44-5,57 (m, 1H) 6,02-6,21 (m, 2 H) 6,27-6,46 (m, 1H) 7,08-7,21 (m, 1H) 8,69-8,76 (m, 2 H)	511,32

Сполуки 135-138 одержували відповідно до способу зі схеми 6.

Схема 6





5

Загальний протокол синтезу сполук 135-138

Стадія 1. У розчин трет-бутоксиду калію (1,05 г, 8,9 ммоль, 1,05 екв.) в атмосфері азоту в DMF (20 мл, 0,4 М) за кімнатної температури додавали 2-метилциклогексанон ММ (1,1 мл, 8,9 ммоль, 1,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали краплями алілхлорформіат (1,1 мл, 10,7 ммоль, 1,2 екв.) протягом 5 хв. і перемішували протягом 30 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її гасили водою. Реакційну суміш екстрагували за допомогою суміші 2:1 дихлорметан/гексани, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/діетиловий етер як елюент) з одержанням необхідного продукту (аліл-(2-метилциклогекс-1-ен-1-іл)карбонат, NN, 0,7 г, 3,6 ммоль, 40 %).

Стадія 2. У суміш (R)-2-[2-(дифенілфосфіно)феніл]-4-ізопропіл-4,5-дигідрооксазолу NN (0,01 г, 0,03 ммоль, 0,1 екв.) та трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,01 г, 0,01 ммоль, 0,05 екв.) додавали дегазований THF (2,5 мл, 0,01 М) в атмосфері аргону. Забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури протягом 30 хв. Додавали аліл-(2-метилциклогекс-1-ен-1-іл)карбонат (0,1 г, 0,25 ммоль, 1,0 екв.) і перемішували протягом 8 год. Потім забезпечували відстоювання реакційної суміші при -20 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo і одержаний у результаті неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (пентан/діетиловий етер як елюент) з одержанням необхідного продукту, ((R)-2-аліл-2-метилциклогексанону ОО (0,02 г, 0,12 ммоль, 46 %)).

Стадія 3. У розчин сполуки ОО (33 мг, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (4,0 мл, 0,05 М) при 0 °С додавали бікарбонат натрію (0,13 г, 1,2 ммоль, 5,6 екв.), після чого додавали пероцтову

кислоту (0,17 мл, 0,76 ммоль, 30 ваг. % в оцтовій кислоті, 3,5 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури протягом 4 годин і потім її перемішували за кімнатної температури протягом додатково 10 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту, (R)-7-аліл-7-метилокспан-2-ону (PP, 0,04 г, 0,22 ммоль, 100 %), який переносили неочищеним на наступну стадію.

Стадія 4. У розчин сполуки PP (0,04 г, 0,22 ммоль, 1,0 екв.) у безводному метанолі (6,0 мл, 0,04 М) в атмосфері азоту за кімнатної температури додавали триетиламін (0,15 мл, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали карбонат калію (6,0 мг, 0,04 ммоль, 0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом додатково 14 годин за кімнатної температури, після закінчення цього часу за допомогою LCMS або TLC визначали завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням необхідного продукту (QQ, 0,04 г, 0,22 ммоль, 100 %), який переносили неочищеним на наступну стадію.

Стадія 5. В охолоджений розчин сполуки QQ (0,7 г, 3,6 ммоль, 1,0 екв.) і 2,6-лутидину (0,8 мл, 7,2 ммоль, 2 екв.) у дихлорметані (7 мл, 0,05 М) при -78 °С додавали краплями триетилсилілтрифторметансульфонат (0,98 мл, 4,3 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години, після закінчення цього часу за допомогою LCMS або TLC визначали завершення реакції. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури, її гасили за допомогою бікарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержаний в результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (RR, 0,7 г, 2,3 ммоль, 63 %).

Стадія 6. В охолоджений розчин сполуки RR (0,04 г, 0,13 ммоль, 1 екв.) в THF (2,5 мл, 0,06 М) при 0 °С додавали пероксид водню (0,06 мл, 30 %, 5 екв.), після чого додавали розчин гідроксиду літію (0,07 г, 0,64 ммоль, 5 екв.) у воді (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, додавали метанол (8 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 48 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили за допомогою сульфату натрію, потім за допомогою насиченого розчину лимонної кислоти. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (SS, 0,02 г, 0,06 ммоль, 47 %).

Стадія 7. У розчин кислоти SS (0,02 г, 0,06 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,06 М) за кімнатної температури додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (0,02 г, 0,09 ммоль, 1,5 екв.) і розчин (3S, 4S, E)-1-йод-2,4-диметилгекса-1,5-дієн-3-олу (0,023 г, 0,09 ммоль, 1,5 екв.). Реакцію здійснювали протягом 16 годин і її завершення визначали за допомогою TLC. Реакційну суміш гасили водою, розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (TT, 0,02 г, 0,04 ммоль, 63 %).

Стадія 8. У дегазований розчин олефіну TT (0,02 г, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) та бензохінону (0,4 мг, 0,004 ммоль, 0,1 екв.) у толуолі (10,0 мл, 0,04 М) в атмосфері азоту при 20 °С додавали каталізатор Ховейди-Граббса (0,006 г, 0,01 ммоль, 0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани як елюент) з одержанням необхідного продукту (UU, 0,01 г, 0,02 ммоль, 53 %).

Стадія 9. У розчин макроциклу UU (0,01 г, 0,02 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (2 мл, 0,1 М) в атмосфері азоту додавали діоксид селену (0,007 г, 0,06 ммоль, 3,0 екв.) в атмосфері азоту за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани як елюент) з одержанням необхідного продукту (VV, 0,007 г, 0,013 ммоль, 68 %).

Стадія 10. У розчин спирту VV (1,0 екв.) в MTBE (0,1 M) за кімнатної температури додавали триетиламін (5,0 екв.), пара-нітрофенілхлорформіат (3,0 екв.) та DMAP (каталітична кількість) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт (XX) переносили без очищення.

Стадія 11. У розчин карбонату XX (1,0 екв.) в MTBE (0,1 M) за кімнатної температури додавали відповідний амін (2,0 екв.). Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (YY).

Стадія 12. У розчин вінілйодиду YY (1,0 екв.) в THF (0,1 M) за кімнатної температури додавали вінілпінаколборонат (4,0 екв.), оксид срібла (5,0 екв.), трифеніларсин (1,2 екв.) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш фільтрували крізь Celite®. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (ZZ).

Стадія 13. У розчин дієну ZZ (1,0 екв.) в $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (0,1 M) при 0 °C додавали N-метилморфолін-N-оксид (1,2 екв.) та тетраоксид осмію в *t*-BuOH (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал (AAA) переносили без додаткового очищення.

Стадія 14. У розчин діолу AAA (1,0 екв.) у суміші ацетон: H_2O (0,1 M) за кімнатної температури додавали діацетоксидбензол (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 хвилин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили шляхом додавання тіосульфату натрію та потім бікарбонату натрію. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (BBB).

Стадія 15. У розчин відповідного сульфону (1,0 екв.) в THF (0,1 M) при -78 °C додавали KHMDS (3,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом однієї години. Потім додавали краплями розчин альдегіду BBB в THF (1,0 екв.) при -78 °C. Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до -20 °C і її перемішували за -20 °C протягом двох годин. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину бікарбонату натрію і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (CCC).

Стадія 16. У розчин силілового етеру CCC у метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (135-138), (таблиця 5).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 135

Стадії 1-9 є аналогічними до вказаних вище.

Стадія 10. У розчин спирту VV (0,007 г, 0,013 ммоль, 1,0 екв.) в MTBE (1,0 мл, 0,1 M) за кімнатної температури додавали триетиламін (0,02 мл, 0,09 ммоль, 7,0 екв.), пара-нітрофенілхлорформіат (0,009 г, 0,05 ммоль, 3,5 екв.) і DMAP (2,0 мг, 0,016 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою. Додавали етилацетат і органічний шар

промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт (XX) переносили без очищення.

5 Стадія 11. У розчин карбонату XX (1,0 екв.) в MTBE (1,0 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (0,007 мл, 0,07 ммоль, 5,0 екв.). Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш концентрували і одержане в результаті

масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (YY, 0,008 г, 0,012 ммоль, 92 %).

10 Стадія 12. У розчин вінілйодиду YY (0,01 г, 0,015 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1,0 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали вінілпінаколборонат (0,013 мл, 0,08 ммоль, 5,0 екв.), оксид срібла (18,0 мг, 0,08 ммоль, 5,0 екв.), трифеніларсин (5,7 мг, 0,02 ммоль, 1,2 екв.) і Pd₂(dba)₃ (3,0 мг, 0,003 ммоль, 0,15 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш

фільтрували крізь Celite®. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою та насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного

продукту (ZZ, 0,009 г, 0,016 ммоль, >95 %).

20 Стадія 13. У розчин дієну ZZ (0,009 г, 0,016 ммоль, 1,0 екв.) в THF:H₂O (2,0 мл:0,2 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали N-метилморфолін-N-оксид (3,2 мг, 0,03 ммоль, 1,5 екв.) та оксид осмію в t-BuOH (0,05 мл, 0,004 ммоль, 0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш гасили шляхом додавання водного розчину бікарбонату натрію. Додавали етилацетат і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал (AAA, 0,008 г, 0,014 ммоль, 75 %) переносили без додаткового очищення.

25 Стадія 14. У розчин діолу AAA (0,07 г, 0,12 ммоль, 1,0 екв.) у суміші ацетон:H₂O (5 мл:0,5 мл, 0,02 М) за кімнатної температури додавали діацетоксидбензол (0,048 г, 0,15 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 40 хвилин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили

30 шляхом додавання тіосульфату натрію та потім бікарбонату натрію. Додавали дихлорметан і органічний шар промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (BBB, 60 мг, 0,11 ммоль, 87 %).

35 Стадія 15. У розчин (S)-2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропілпіролідин-1-карбоксилату (0,026 г, 0,07 ммоль, 2,5 екв.) в THF (2,0 мл, 0,01 М) при -78 °C додавали KHMDS (0,14 мл, 0,07 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом однієї години. Потім додавали краплями розчин альдегіду BBB (0,015 г, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) при -78 °C. Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до -20 °C і її перемішували при

40 -20 °C протягом двох годин. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину бікарбонату натрію і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (CCC, 0,016 мг, 0,023

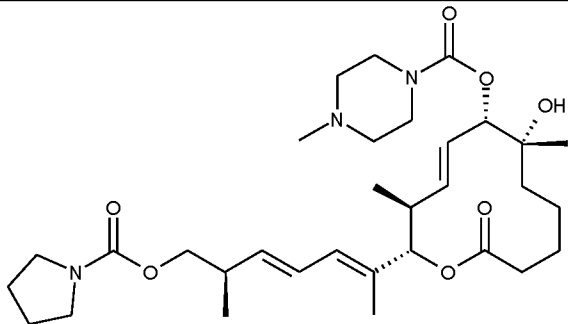
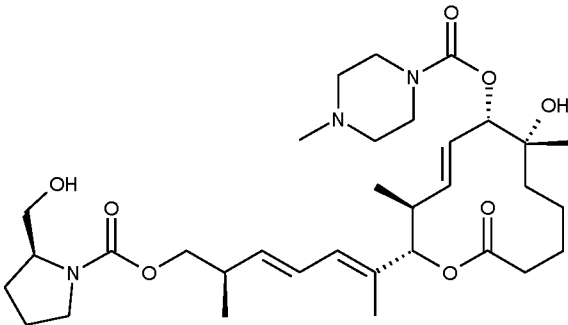
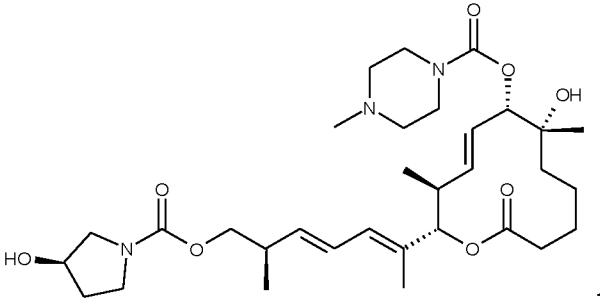
45 ммоль, 76 %).

Стадія 16. У розчин силілового етеру CCC (0,016 г, 0,023 ммоль, 1 екв.) у метанолі (0,2 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (8,0 мг, 0,04 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою

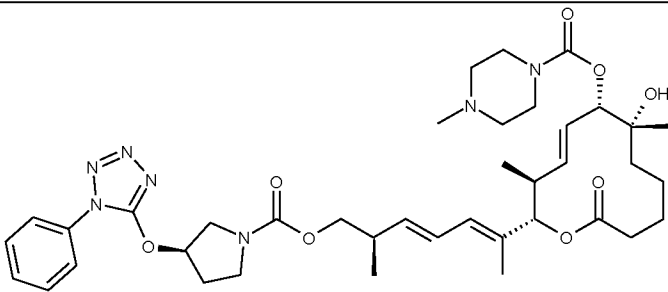
50 бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 135, 7 мг, 0,012 ммоль, 44 %).

55 ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,13-1,31 (m, 5 H) 1,35-1,53 (m, 2 H) 1,75-1,80 (m, 3 H) 1,82-1,94 (m, 5 H) 1,94-2,08 (m, 1 H) 2,39 (s, 2 H) 2,53-2,66 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,34-3,40 (m, 4 H) 3,70 (br. s., 4 H) 3,91-4,03 (m, 2 H) 4,93-4,99 (m, 1 H) 5,07-5,13 (m, 1 H) 5,55 (dd, J=15,12, 9,85 Гц, 1 H) 5,71 (m, J=9,79 Гц, 2 H) 6,13 (d, J=10,67 Гц, 1 H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 1,00 Гц, 1 H). MS (ES⁺) = 590,5 [M+H]⁺.

Сполуки 135-138

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 135 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксаціклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,89 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,13-1,31 (m, 5 H) 1,35-1,53 (m, 2 H) 1,75-1,80 (m, 3 H) 1,82-1,94 (m, 5 H) 1,94-2,08 (m, 1H) 2,39 (s, 2 H) 2,53-2,66 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,34-3,40 (m, 4 H) 3,70 (br. s., 4 H) 3,91-4,03 (m, 2 H) 4,93-4,99 (m, 1H) 5,07-5,13 (m, 1H) 5,55 (dd, J=15,12, 9,85 Гц, 1H) 5,71 (m, J=9,79 Гц, 2 H) 6,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,37 (ddd, J=15,12, 10,85, 1,00 Гц, 1H)	590,5
 136 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксаціклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,89 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,10 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,13-1,31 (m, 5 H) 1,35-1,53 (m, 2 H) 1,78 (s, 3 H) 1,81-2,08 (m, 6 H) 2,25-2,46 (m, 2 H) 2,52-2,62 (m, 1H) 2,64 (s, 3 H) 2,88 (d, J=2,01 Гц, 4 H) 3,36-3,45 (m, 2 H) 4,00 (d, J=7,15 Гц, 10 H) 4,95 (d, J=9,79 Гц, 1H) 5,10 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55 (dd, J=15,18, 9,91 Гц, 1H) 5,70 (m, J=3,14 Гц, 2 H) 6,11 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,00, 10,73 Гц, 1H)	620,5
 137 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксаціклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,89 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,90 Гц, 3 H) 1,21 (s, 5 H) 1,31 (s, 8 H) 1,78 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 1,80-2,09 (m, 5 H) 2,32 (s, 3 H) 2,42 (t, J=5,08 Гц, 6 H) 2,51-2,71 (m, 2 H) 3,41-3,75 (m, 8 H) 3,99 (m, J=6,71, 4,08 Гц, 2 H) 4,38 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,79 Гц, 1H) 5,10 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,54 (dd, J=15,18, 9,91 Гц, 1H) 5,70 (d, J=9,79 Гц, 2 H) 6,11 (d, J=10,16 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,06, 10,54 Гц, 1H)	606,5

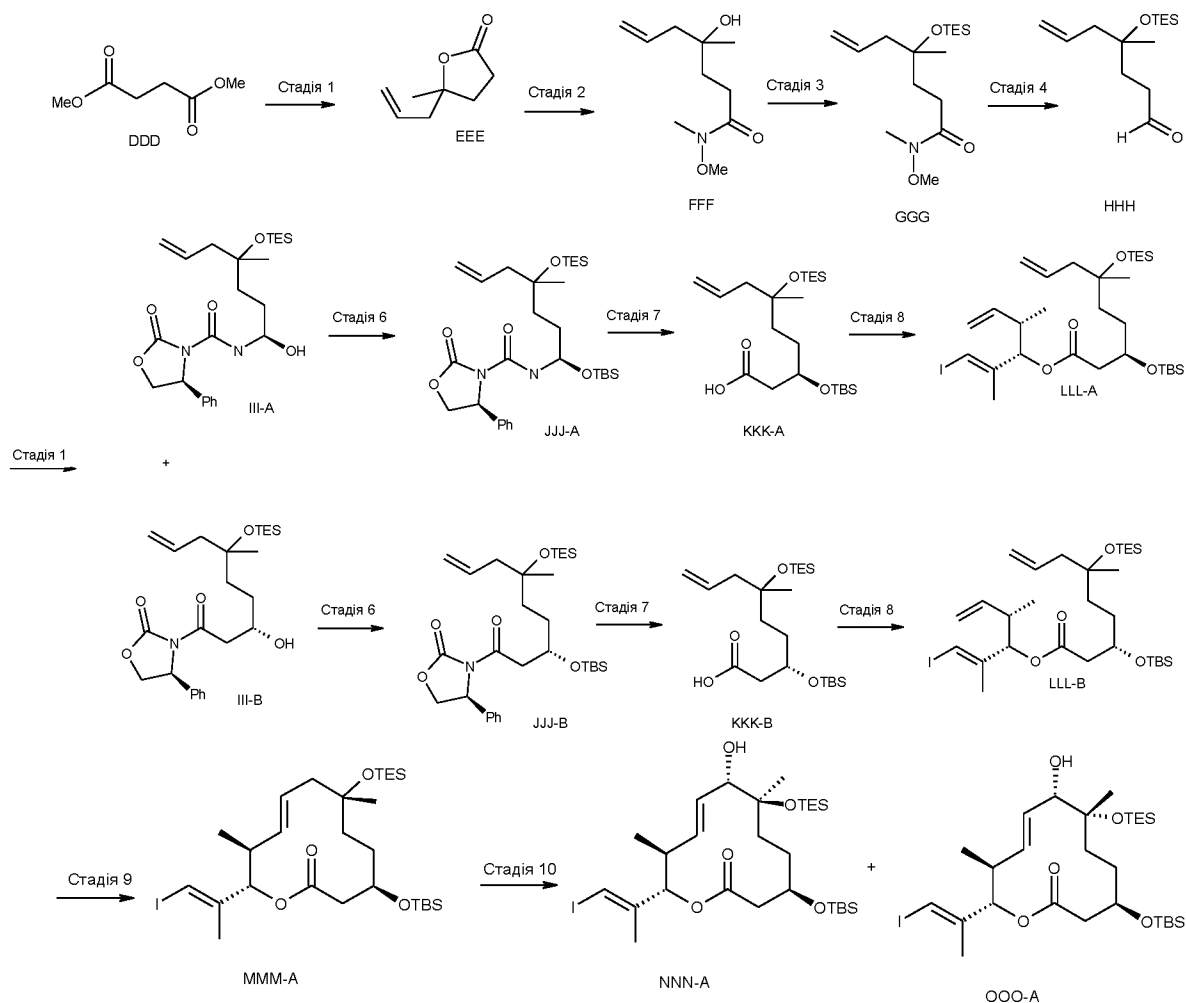
Сполуки 135-138

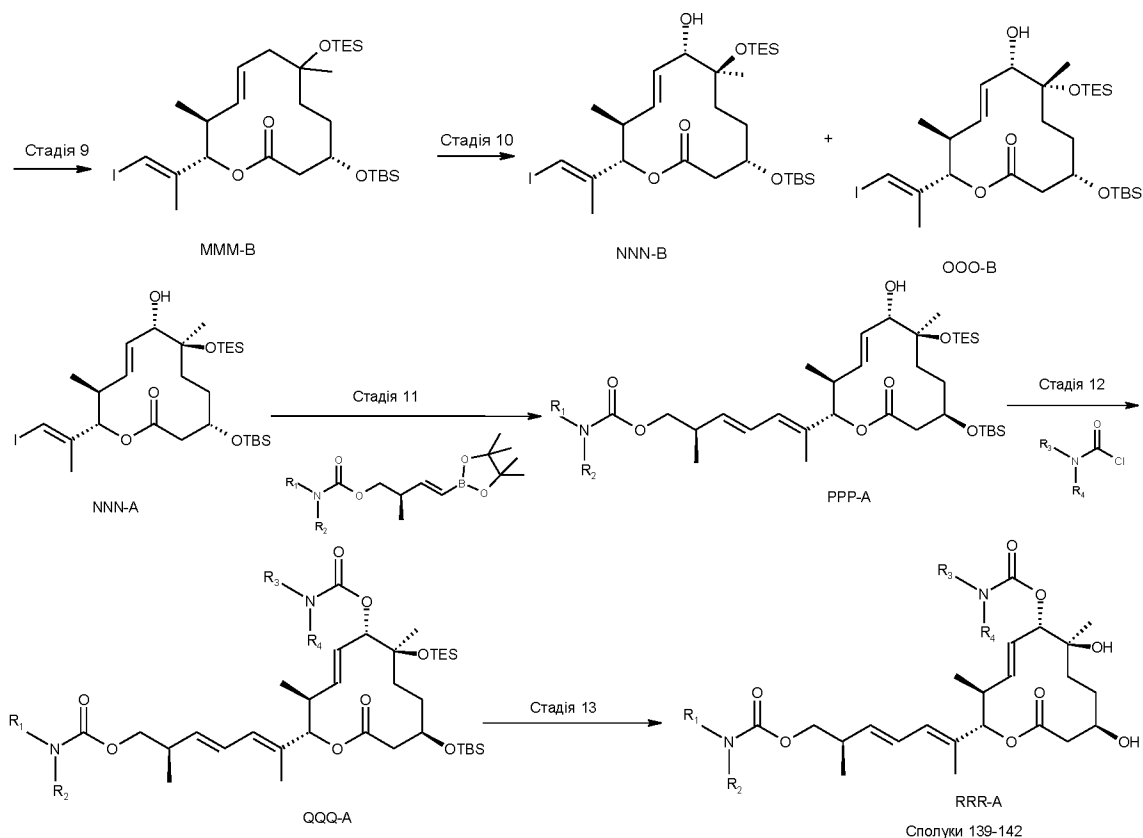
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 138 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[(3S)-3-(1-фенілтетразол-5-іл)окспіролідін-1-карбоніл]оксигепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,77-0,92 (m, 3 H) 1,07 (t, J=7,65 Гц, 3 H) 1,13-1,31 (m, 5 H) 1,33-1,52 (m, 2 H) 1,72 (s, 3 H) 1,80-1,91 (m, 1H) 1,92-2,07 (m, 1H) 2,22-2,46 (m, 4 H) 2,51 (s, 3 H) 2,55-2,65 (m, 1H) 2,69 (br. s., 4 H) 3,42-3,91 (m, 9 H) 3,99 (d, J=6,02 Гц, 2 H) 4,94 (d, J=9,79 Гц, 1H) 5,01-5,11 (m, 1H) 5,45-5,59 (m, 1H) 5,60-5,79 (m, 3 H) 5,97-6,14 (m, 1H) 6,35 (dd, J=14,81, 10,79 Гц, 1H) 7,50-7,66 (m, 3 H) 7,71 (d, J=7,53 Гц, 2 H)	750,5

Сполуки 139-142 одержували за допомогою способу зі схеми 7.

Схема 7

5





5 Загальний протокол синтезу сполук 139-142

Стадія 1. У розчин метил-4-оксопентаноату DDD (10,0 г, 76,8 ммоль, 1,0 екв.) та алілтриметилсилану (13,4 мл, 84,5 ммоль, 1,1 екв.) в атмосфері азоту в THF (13,4 мл, 6 М) за кімнатної температури додавали TBAF (1,0 г, 3,8 ммоль, 0,05 екв.) та 4-Å молекулярні сита (0,2 екв. ваг.). Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 36 годин.

10 Реакційну суміш фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (5-аліл-5-метилдигідрофуран-2(3H)-он) (EEE, 5,8 г, 21,7 ммоль, 28 %).

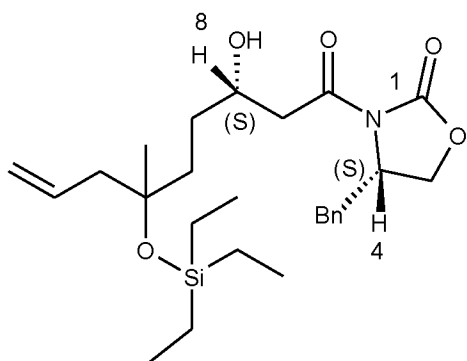
Стадія 2. В охолоджений розчин гідрохлориду N, O-диметилгідроксиламіну (1,7 г, 17,8 ммоль, 5,0 екв.) в THF (20,0 мл, 0,9 М) в атмосфері азоту при 0 °C додавали триметилалюміній (7,1 мл, 14,3 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Додавали розчин 5-аліл-5-метилдигідрофуран-2(3H)-ону, EEE (0,5 г, 3,6 ммоль, 1,0 екв.), в THF (5,0 мл) при 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в охолоджену суміш етилацетату та насиченого розчину тартрату калію і перемішували протягом 15 хв. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фракції висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo* з одержанням необхідного продукту, (4-гідрокси-N-метокси-N, 4-диметилгепт-6-енаміду FFF), який переносили неочищеним на наступну стадію.

Стадія 3. У розчин 4-гідрокси-N-метокси-N, 4-диметилгепт-6-енаміду FFF (1,0 екв.) в DMF (20,0 мл, 0,9 М) за кімнатної температури додавали 1H-імідазол (1,2 г, 17,8 ммоль, 5,0 екв.) і хлортриетилсилан (2,4 мл, 14,3 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли сольовим розчином та екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фракції висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержаний в результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (N-метокси-N, 4-диметил-4-((триетилсиліл)окси)гепт-6-енамід (GGG, 0,56 г, 1,8 ммоль, 50 %)).

Стадія 4. У розчин аміду GGG (0,25 г, 0,79 ммоль, 1,0 екв.) в THF (6,0 мл, 0,13 М) в атмосфері азоту при -78 °C додавали DIBAL-H (1,3 мл, 1,3 ммоль, 1,6 екв.) і перемішували протягом однієї години. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину хлористоводневої кислоти (1 М) і перемішували додатково протягом 15 хв. Реакційну суміш

екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні фракції концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (4-метил-4-((триетилсиліл)окси)гепт-6-еналь, ННН, 0,19 г, 0,74 ммоль, 93 %).

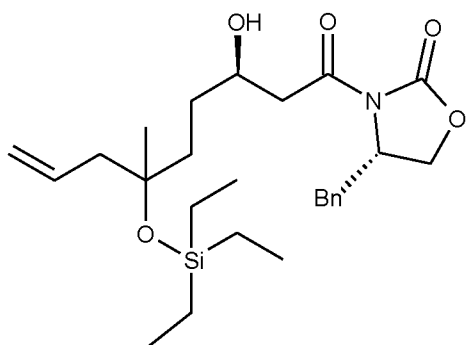
5 Стадія 5. У розчин (S)-3-ацетил-4-бензилоксазолідин-2-ону ННН (0,15 г, 0,68 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (3,0 мл, 0,2 М) в атмосфері азоту при -78°C додавали дибутил(((трифторметил)сульфоніл)окси)боран (0,75 мл, 0,75 ммоль, 1 М толуол, 1,1 екв.), після чого додавали діізопропілетиламін (0,15 мл, 0,89 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш послідовно перемішували при -78°C протягом 15 хв., при 0°C протягом 1 години та потім при -78°C протягом 30 хв. В охолоджену реакційну суміш додавали краплями 4-метил-4-((триетилсиліл)окси)гепт-6-еналь (0,17 г, 0,68 ммоль, 1,0 екв.), після чого перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції висушували над сульфатом натрію та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідних діастереомерних продуктів у вигляді розділюваної суміші (III-A і III-B). Стереохімія кожного діастереоізомеру була призначена відповідно до даних їхніх NOE і крос-піку між H4 та H8.



III-A

20 ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ : 7,09-7,28 (m, 2H), 5,74 (dd, $J=17,7, 9,2$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 1H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,15 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,20-1,49 (m, 4H), 1,10-1,16 (m, 1H), 0,68-0,91 (m, 7H), 0,47-0,56 (m, 2H).

25 ^{13}C ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ : 171,2, 153,5, 153,4, 135,4, 135,3, 135,2, 135,1, 135,0, 135,0, 129,4, 129,0, 129,0, 128,9, 127,4, 127,4, 127,3, 117,2, 117,2, 117,1, 117,1, 77,3, 76,4, 75,0, 74,9, 68,5, 66,3, 66,2, 66,2, 66,1, 55,2, 55,2, 55,1, 55,1, 47,3, 46,9, 38,0, 37,9, 37,8, 33,8, 31,2, 31,1, 31,0, 29,8, 27,8, 27,7, 27,6, 27,6, 26,6, 26,5, 26,5, 25,8, 25,5, 25,5, 25,3, 19,2, 19,1, 19,0, 18,9, 14,1, 14,0, 14,0, 13,9, 13,8, 13,8, 7,2, 6,9.



III-B

35 ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ : 7,27-7,37 (m, 6H), 7,22 (d, $J=6,8$ Гц, 4H), 5,78-5,87 (m, 1H), 5,03-5,09 (m, 3H), 4,66-4,74 (m, 2H), 4,06-4,25 (m, 6H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 3H), 2,79-2,83 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,20-2,29 (m, 3H), 1,59-1,70 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 6H), 0,93-1,00 (m, 15H), 0,57-0,64 (m, 9H).

^{13}C ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ : 172,8, 172,8, 171,1, 170,3, 153,7, 153,5, 135,3, 135,1, 135,0, 135,0, 129,4, 129,0, 129,0, 128,9, 127,4, 127,4, 117,2, 117,2, 76,8, 75,0, 75,0, 68,6, 68,5, 66,3, 66,1,

60,4, 55,1, 55,1, 55,0, 53,5, 47,3, 47,0, 42,9, 42,8, 38,0, 38,0, 37,8, 37,8, 31,1, 31,1, 30,7, 27,8, 27,6, 26,6, 25,5, 23,8, 21,0, 19,1, 14,2, 14,0, 13,9, 13,7, 7,2, 6,9, 6,8, 6,6.

Аналогічні протоколи застосовували для сполук III-A та III-B

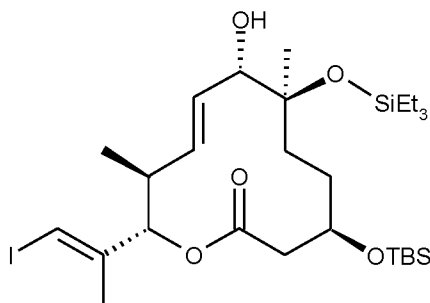
5 Стадія 6. У розчин спирту III-A (1,0 екв.) в DMF (0,09 M) за кімнатної температури додавали 1Н-імідазол (5,0 екв.) та трет-бутилхлордиметилсилан (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли сольовим розчином та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержаний в результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (JJJ-A).

10 Стадія 7. В охолоджений розчин JJJ-A (1,0 екв.) в THF (0,9 M) при 0 °C додавали пероксид водню (7,6 екв.), після чого додавали розчин гідроксиду літію (8,0 екв.) у воді (0,8 M). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години та потім за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою тіосульфату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, підкислювали до pH 3 та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідної кислоти (KKK-A).

20 Стадія 8. У розчин кислоти KKK-A (1,0 екв.) і щойно одержаного (3S, 4S, E)-1-йод-2,4-диметилгекса-1,5-дієн-3-олу (1,4 екв.) (для протоколів, що стосуються синтезу (3S, 4S, E)-1-йод-2,4-диметилгекса-1,5-дієн-3-олу, див.: Kumar, V. P.; Chandrasekhar, S. Org. Lett. 2013, 15, 3610-3613) у дихлорметані (0,08 M) за кімнатної температури додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (1,3 екв.) та DMAP (каталітична кількість). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин і завершення реакції визначали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного естеру (LLL-A).

30 Стадія 9. У дегазований розчин олефіну LLL-A (1,0 екв.) та бензохінону (0,05 екв.) у толуолі (0,01 M) в атмосфері азоту при 20 °C додавали каталізатор Ховейди-Граббса (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани як елюент) з одержанням необхідного продукту (MMM-A).

40 Стадія 10. У розчин розчину макроциклу MMM-A (1,0 екв.) у діоксані (0,1 M) в атмосфері азоту додавали діоксид селену (4,0 екв.) в атмосфері азоту за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани як елюент) з одержанням необхідних діастереоізомерних продуктів: розділюваної суміші (NNN-A) і (OOO-A). Стереохімію кожного діастереоізомеру призначали відповідно до їхніх даних COSY, HMBC, HMQC та NOESY.

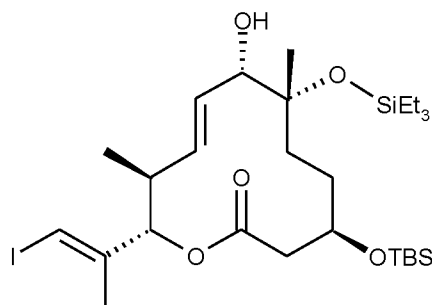


NNN-A

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0,03-0,03 (m, 4 H) 0,49-0,63 (m, 5 H) 0,80-0,94 (m, 15 H) 1,16-1,23 (m, 3 H) 1,25-1,45 (m, 3 H) 1,39-1,50 (m, 6 H) 1,63-1,86 (m, 3 H) 2,06 (s, 1H) 2,22-2,48 (m, 2 H) 3,73 (dd, J=8,16, 3,89 Гц, 1H) 3,92 (d, J=10,29 Гц, 1H) 3,88-3,96 (m, 1H) 5,06 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,33 (dd, J=15,06, 9,79 Гц, 1H) 5,49 (dd, J=15,06, 9,79 Гц, 1H) 6,40 (d, J=1,00 Гц,

¹H ЯМР (6,37-6,44 (m, 1H) 7,20 (s, 3 H).

¹³C ЯМР (100 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-4,9, -4,8, 6,8, 7,1, 16,5, 18,1, 19,3, 22,9, 25,8, 29,0, 36,9, 40,4, 40,6, 70,2, 76,7, 78,2, 79,3, 80,8, 83,8, 128,9, 138,4, 143,8, 168,7.



5

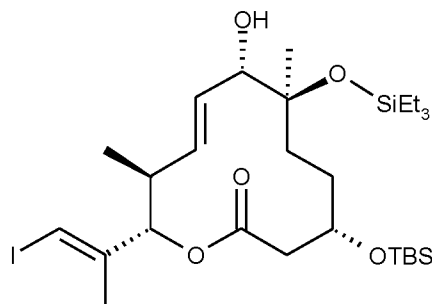
OOO-A

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0,03-0,02 (m, 6 H) 0,47-0,68 (m, 6 H) 0,78-0,95 (m, 21H) 1,15-1,35 (m, 6 H) 1,37-1,58 (m, 7 H) 1,66-1,80 (m, 3 H) 2,24-2,48 (m, 3 H) 2,56 (d, J=10,79 Гц, 1H) 3,49 (t, J=10,16 Гц, 1H) 3,64-3,80 (m, 1H) 5,05 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,29 (dd, J=15,31, 9,79 Гц, 1H) 5,53 (dd, J=15,31, 9,54 Гц, 1H) 6,38 (d, J=1,00 Гц, 1H) 7,19 (s, 3 H).

10

¹³C ЯМР (101 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-4,8, -4,7, 6,8, 7,1, 16,6, 18,1, 19,2, 24,6, 25,7, 25,8, 30,7, 37,8, 40,6, 41,0, 70,8, 77,2, 77,8, 77,9, 80,5, 83,6, 130,9, 135,6, 143,9, 168,6.

Виділяли NNN-B та OOO-B із застосуванням аналогічних процедур, починаючи з III-B.



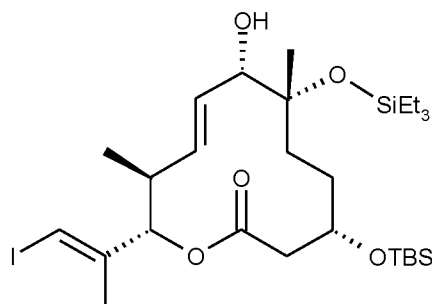
15

NNN-B

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0,06-0,04 (m, 6 H) -0,02-0,02 (m, 6 H) 0,48-0,66 (m, 6 H) 0,77-0,94 (m, 20 H) 1,16-1,25 (m, 4 H) 1,26-1,44 (m, 2 H) 1,50 (s, 2 H) 1,56-1,72 (m, 2 H) 1,74-1,80 (m, 3 H) 2,04 (s, 1H) 2,29-2,49 (m, 3 H) 2,40-2,50 (m, 1H) 3,80-4,02 (m, 1H) 4,24 (td, J=6,34, 2,64 Гц, 1H) 5,16 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,31-5,41 (m, 2 H) 6,39 (d, J=1,00 Гц, 1H) 7,20 (s, 1H).

20

¹³C ЯМР (100 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-5,2, -4,8, 6,7, 7,2, 16,5, 18,0, 19,2, 23,1, 25,8, 26,5, 32,1, 40,6, 40,9, 68,5, 77,2, 78,0, 79, 0, 80,0, 83,7, 129,5, 137,9, 143,8, 170,1.



25

OOO-B

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-0,03-0,04 (m, 6 H) 0,49-0,70 (m, 6 H) 0,78-0,98 (m, 21H) 1,13-1,35 (m, 7 H) 1,51 (s, 3 H), 1,55-1,67 (m, 1H) 1,69-1,88 (m, 4 H) 2,31-2,52 (m, 3 H) 2,60 (d, J=11,04 Гц, 1H) 3,45 (t, J=10,29 Гц, 1H) 4,16-4,32 (m, 1H) 5,05-5,25 (m, 2 H) 5,57 (dd, J=15,31, 9,79 Гц, 1H) 6,40 (d, J=1,00 Гц, 1H) 7,22 (s, 1H).

30

¹³C ЯМР (100 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm-4,90, 6,8, 6,9, 6,9, 7,1, 7,2, 16,4, 17,8, 19,1, 24,3, 25,6, 25,8, 28,1, 29,7, 31,6, 40,4, 41,2, 67,8, 77,2, 77,7, 78,0, 79,9, 83,6, 131,6, 134,6, 143,9, 170,0.

Стадія 11. У розчин сполуки NNN-A (1,0 екв.) в THF (0,1 М) за кімнатної температури

додавали відповідний 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (2,0 екв.), монооксид моносрібла(I), моносрібла(III) (5,0 екв.), трифеніларсин (1,2 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,15 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після

5 завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім суміш фільтрували крізь Celite®, промивали дихлорметаном та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (PPP-A).

10 Стадія 12. У розчин спирту PPP-A (1,0 екв.) у дихлорметані (0,1 M) за кімнатної температури додавали DMAP (0,5 екв.), після чого додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом трьох годин. Потім додавали відповідний амін (3,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш гасили водою, розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали

15 1 n. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (QQQ-A).

Стадія 13. У розчин силілового етеру QQQ-A (1 екв.) у метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що

20 реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (RRR-A).

25 Інші діастереоізомери (OOO-A, NNN-B та OOO-B) піддавали процедурам з одержанням сполук 139-142.

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 140

Стадії 1-5 є аналогічними до вказаних вище.

30 Стадія 6. У розчин спирту III-A (0,14 г, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (3,2 мл, 0,09 M) за кімнатної температури додавали 1H-імідазол (0,10 г, 1,5 ммоль, 5,0 екв.) та трет-бутилхлордиметилсилан (0,11 г, 0,75 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли сольовим розчином та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержаний в результаті залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як

35 елюент) з одержанням необхідного продукту (JJJ-A, 0,16 г, 0,27 ммоль, 92 %).

Стадія 7. В охолоджений розчин JJJ-A (0,16 г, 0,27 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,9 M) при 0 °C додавали пероксид водню (0,25 мл, 2,3 ммоль, 30 %, 7,6 екв.), після чого додавали розчин гідроксиду літію (0,06 г, 2,4 ммоль, 8,0 екв.) у воді (3,0 мл, 0,8 M). Реакційну суміш перемішували

40 при 0 °C протягом 1 години та потім за кімнатної температури протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою тіосульфату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, підкислювали до pH 3 та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням

45 необхідної кислоти (KKK-A, 0,10 г, 0,24 ммоль, 80 %).

Стадія 8. У розчин кислоти KKK-A (0,10 г, 0,24 ммоль, 1,0 екв.) і (3S, 4S, E)-1-йод-2,4-диметилгекса-1,5-дієн-3-олу (0,16 г, 0,45 ммоль, 1,9 екв.) у дихлорметані (3,0 мл, 0,08 M) за кімнатної температури додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (0,06 г, 0,31 ммоль, 1,3 екв.) та один кристал DMAP. Реакційну суміш перемішували за кімнатної

50 температури протягом 16 годин і завершення реакції визначали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували in vacuo і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного естеру (LLL-A, 0,17 г, 0,25 ммоль, >95 %).

Стадія 9. У дегазований розчин олефіну LLL-A (41,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 екв.) та бензохінону (0,4 мг, 0,003 ммоль, 0,05 екв.) у толуолі (6,0 мл, 0,01 M) в атмосфері азоту при 20 °C додавали каталізатор Ховеїди-Граббса (4,0 мг, 0,006 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при

60 50 °C протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений макроцикл (MMM-A) переносили на

наступну стадію без додаткового очищення.

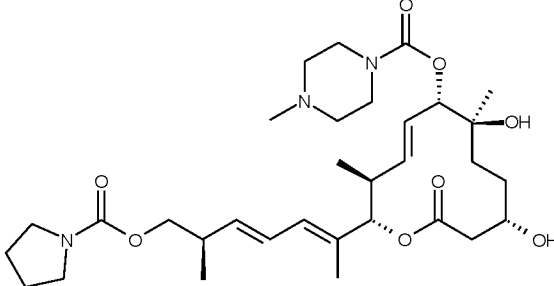
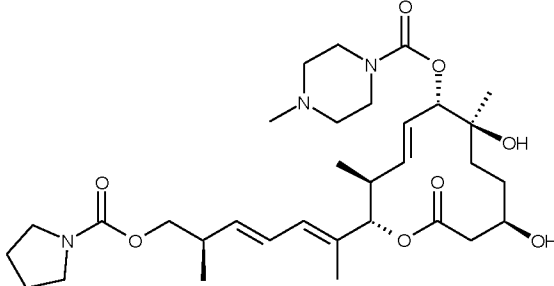
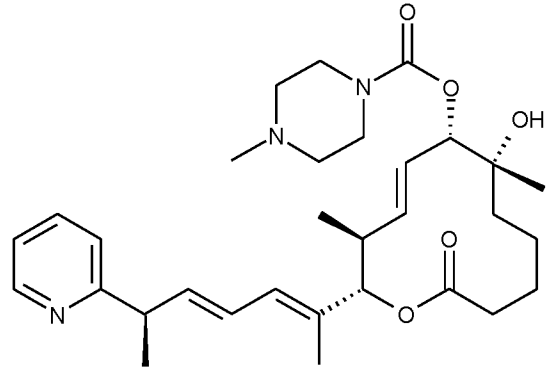
Стадія 10. У розчин макроциклу MMM-A (1,0 екв.) у діоксані (2 мл, 0,1 М) в атмосфері азоту додавали діоксид селену (30,0 мг, 0,25 ммоль, 4,0 екв.) в атмосфері азоту за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани як елюент) з одержанням необхідних розділюваних діастереоізомерних продуктів (NNN-A, 5,5 мг, 0,008 ммоль, 13 %) і (ООО-A, 6,4 мг, 0,010 ммоль, 16 %).

Стадія 11. У розчин NNN-A (10,0 мг, 0,015 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1,0 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали (R, E)-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бут-3-ен-1-ілпіролідін-1-карбоксилат (18,0 мг, 0,06 ммоль, 3,8 екв.), монооксид моносрібла(I), моносрібла(III) (14,2 мг, 0,06 ммоль, 4,0 екв.), трифеніларсин (5,6 мг, 0,02 ммоль, 1,2 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (2,1 мг, 0,002 ммоль, 0,15 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім суміш фільтрували крізь Celite®, промивали дихлорметаном та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (PPP-A, 5,3 мг, 0,006 ммоль, 80 %).

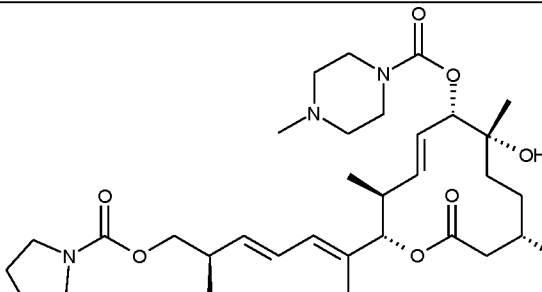
Стадія 12. У розчин спирту PPP-A (5,0 мг, 0,007 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,5 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали N,N-диметиламінопіридин (0,4 мг, 0,003 ммоль, 0,5 екв.), після чого додавали 4-нітрофенілхлорформіат (5,0 мг, 0,02 ммоль, 3,5 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом трьох годин. Потім додавали N-метилпіперазин (0,004 мл, 0,03 ммоль, 4,5 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш гасили водою, розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержаний у результаті неочищений карбамат (QQQ-A) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 13. У розчин карбамату QQQ-A (1,0 екв.) у метанолі (0,1 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (2,7 мг, 0,014 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 140, 2,7 мг, 0,005 ммоль, 63 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,00 (s, 1H) 0,06 (s, 1H) 0,65 (s, 1H) 0,74-0,96 (m, 3 H) 0,98-1,18 (m, 3 H) 1,18-1,45 (m, 5H) 1,61 (d, J=7,28 Гц, 1H) 1,68-1,81 (m, 2 H) 1,84 (br. s., 3 H) 2,05 (d, J=11,80 Гц, 2 H) 2,37 (s, 4 H) 2,44 (d, J=14,56 Гц, 2 H) 2,50-2,77 (m, 5 H) 3,13 (d, J=18,32 Гц, 1H) 3,24 (d, J=6,27 Гц, 1H) 3,26-3,42 (m, 3 H) 3,31 (br. s., 1H) 3,37 (br. s., 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,48-3,64 (m, 3H) 3,64 (br. s., 1H) 3,70 (d, J=2,26 Гц, 1H) 3,82-4,03 (m, 2 H) 5,16 (dd, J=10,04, 8,03 Гц, 2 H) 5,29 (s, 1H) 5,39 (dd, J=14,93, 10,16 Гц, 1H) 5,52-5,75 (m, 2 H) 6,09 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,17-6,40 (m, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,25 (s, 5 H) 7,51 (s, 1H).

Сполуки 139-142

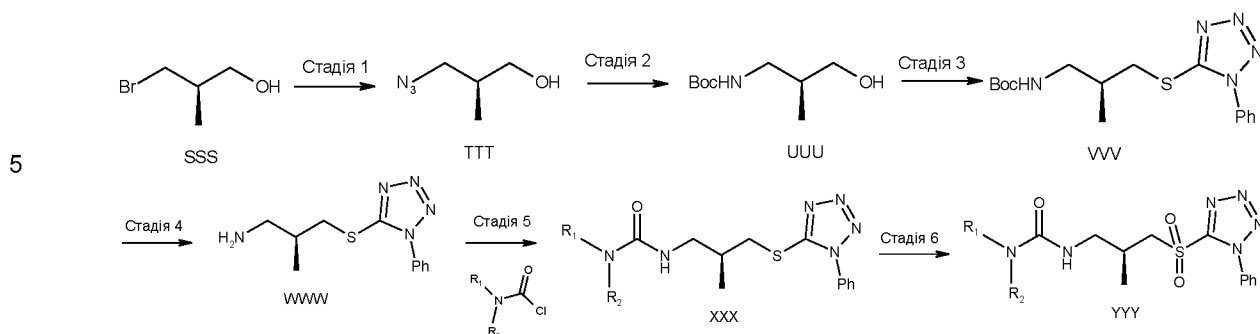
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 139 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,00 (s, 1H) 0,72-0,91 (m, 4 H) 0,92-1,09 (m, 4 H) 1,10-1,30 (m, 4 H) 1,34-1,56 (m, 3 H) 1,56-1,69 (m, 4 H) 1,72-1,81 (m, 4 H) 1,84 (br. s., 1H) 2,22-2,40 (m, 5 H) 2,40-2,57 (m, 7 H) 3,05 (s, 2 H) 3,09 (s, 1H) 3,19 (br. s., 1H) 3,22-3,28 (m, 2 H) 3,31 (br. s., 2 H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,64 (s, 1H) 3,78-4,01 (m, 2 H) 4,31 (br. s., 1H) 4,89-5,11 (m, 2 H) 5,35 (dd, J=15,31, 10,04 Гц, 1H) 5,51 (dd, J=14,81, 9,79 Гц, 1H) 5,62 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,03 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,20 (dd, J=14,93, 10,92 Гц, 1H) 7,19 (s, 2H)	
 140 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,00 (s, 1H) 0,06 (s, 1H) 0,65 (s, 1H) 0,74-0,96 (m, 3 H) 0,98-1,18 (m, 3 H) 1,18-1,45 (m, 5H) 1,61 (d, J=7,28 Гц, 1H) 1,68-1,81 (m, 2 H) 1,84 (br. s., 3 H) 2,05 (d, J=11,80 Гц, 2 H) 2,37 (s, 4 H) 2,44 (d, J=14,56 Гц, 2 H) 2,50-2,77 (m, 5 H) 3,13 (d, J=18,32 Гц, 1H) 3,24 (d, J=6,27 Гц, 1H) 3,26-3,42 (m, 3 H) 3,31 (br. s., 1H) 3,37 (br. s., 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,48-3,64 (m, 3H) 3,64 (br. s., 1H) 3,70 (d, J=2,26 Гц, 1H) 3,82-4,03 (m, 2 H) 5,16 (dd, J=10,04, 8,03 Гц, 2 H) 5,29 (s, 1H) 5,39 (dd, J=14,93, 10,16 Гц, 1H) 5,52-5,75 (m, 2 H) 6,09 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,17-6,40 (m, 1H) 6,98 (s, 1H) 7,25 (s, 5 H) 7,51 (s, 1H)	
 141 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,87 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,25 (m, 5 H) 1,45 (d, J=7,03 Гц, 5 H) 1,77 (s, 3 H) 1,81-1,91 (m, 1H) 1,92-2,10 (m, 1H) 2,26-2,38 (m, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,55-2,65 (m, 5 H) 3,43-3,85 (m, 5 H) 4,94 (d, J=9,79 Гц, 1H) 5,09 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,53 (dd, J=15,06, 9,91 Гц, 1H) 5,73 (m, J=9,66 Гц, 1H) 6,00 (dd, J=15,18, 7,53 Гц, 1H) 6,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 6,39 (dd, J=15,06, 10,79 Гц, 1H) 7,26-7,30 (m, 1H) 7,35 (d, J=7,91 Гц, 1H) 7,79 (td, J=7,72, 1,76 Гц, 1H) 8,46 (d, J=4,52 Гц, 1H)	562,3

Сполуки 139-142

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 142 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбонілокси)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,00 (s, 1H) 0,65-0,90 (m, 3 H) 0,91-1,07 (m, 3 H) 1,09-1,24 (m, 3 H) 1,28-1,45 (m, 2 H) 1,46-1,74 (m, 6 H) 1,78 (br. s., 4 H) 2,03 (br. s., 5 H) 2,35 (s, 4 H) 2,40-2,55 (m, 6 H) 2,82 (s, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,25 (d, J=5,27 Гц, 2 H) 3,31 (br. s., 2 H) 3,54 (br. s., 3 H) 3,89 (qd, J=10,71, 6,78 Гц, 2 H) 4,30 (br. s., 1H) 4,94 (dd, J=18,07, 10,04 Гц, 2 H) 5,48 (dd, J=15,31, 10,04 Гц, 1H) 5,55-5,83 (m, 2 H) 5,55-5,72 (m, 1H) 6,02 (d, J=11,29 Гц, 1H) 6,20 (dd, J=14,31, 11,04 Гц, 1H) 6,93 (s, 1H) 7,19 (s, 6 H) 7,45 (s, 1H)	

Синтез сульфових проміжних сполук для одержання сполук сечовини

Схема 8



Загальний протокол синтезу бічного ланцюга сульфосечовини

10 Стадія 1. У розчин R(-)-3-бром-2-метил-1-пропанолу SSS (4,0 г, 26,1 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (20,0 мл, 1,3 M) додавали азид натрію (5,1 г, 78,4 ммоль, 3,0 екв.). Суміш нагрівали до 100 °C і перемішували при 100 °C протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували з видаленням твердої речовини та охолодили дітиловим етером. Фільтрат суміш фільтрували з сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищену азидопохідну (TTT, 2,4 г, 20,8 ммоль, 78 %) застосовували на наступній стадії.

20 Стадія 2. У суміш (S)-3-азидо-2-метилпропан-1-олу TTT (2,4 г, 20,8 ммоль, 1,0 екв.) і ВОС-ангідриду (6,8 г, 31,3 ммоль, 1,5 екв.) в THF (100 мл, 0,2 M) в атмосфері азоту додавали Pd-C (2,2 г, 2,1 ммоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш продували і потім поміщали в атмосферу водню та перемішували протягом 16 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Атмосферу реакційної суміші замінювали на азот, а осад видаляли за допомогою фільтрації крізь Celite®. Celite® промивали за допомогою MeOH і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (UUU, 2,6 г, 13,8 ммоль, 66 %).

25 Стадія 3. У розчин ВОС-захищеного аміну UUU (2,6 г, 13,8 ммоль, 1,0 екв.), 1-феніл-1H-тетразол-5-тіолу (2,6 г, 14,5 ммоль, 1,05 екв.) і трифенілфосфіну (3,8 г, 14,5 ммоль, 1,05 екв.) в

THF (100 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали краплями DIAD (3,2 мл, 16,5 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш витримували при 0 °С та перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищений матеріал очищували за допомогою силікагелю (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (VVV, 4,3 г, 12,2 ммоль, 89 %).

Стадія 4. У розчин тетразолу VVV (0,4 г, 1,1 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (7,0 мл, 0,14 М) при 0 °С додавали трифтороцтову кислоту (3,5 мл, 45,4 ммоль, 40,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до 23 °С і її перемішували протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищений амін (WWW, 0,3 г, 1,0 ммоль, 90 %) застосовували на наступній стадії.

Стадія 5. У розчин аміну WWW (1,0 екв.) у дихлорметані (0,1 М) при 0 °С додавали діізопропілетиламін (4,0 екв.) та відповідний хлорангідрид карбамінової кислоти (2,0 екв.) і перемішували протягом 2 годин за такої ж температури. Після підтвердження завершення реакції за допомогою LCMS або TLC розчин розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали хлоридом амонію, бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Після висушування за допомогою сульфату натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищену речовину очищували за допомогою силікагелю (дихлорметан/метанол) з одержанням необхідної сечовини (XXX).

Стадія 6. У розчин сечовини XXX (1,0 екв.) в етанолі (0,1 М) при 0 °С додавали краплями попередньо змішаний жовтий розчин тетрагідрату молібдату амонію (0,3 екв.) в 33 % перексиді водню (10 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім додавали тіосульфат натрію при 0 °С і перемішували протягом 20 хвилин. Потім органічний шар промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол) з одержанням необхідного сульфону (YYY).

Ілюстративний протокол синтезу (S)-N-(2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропіл)піролідін-1-карбоксаміду

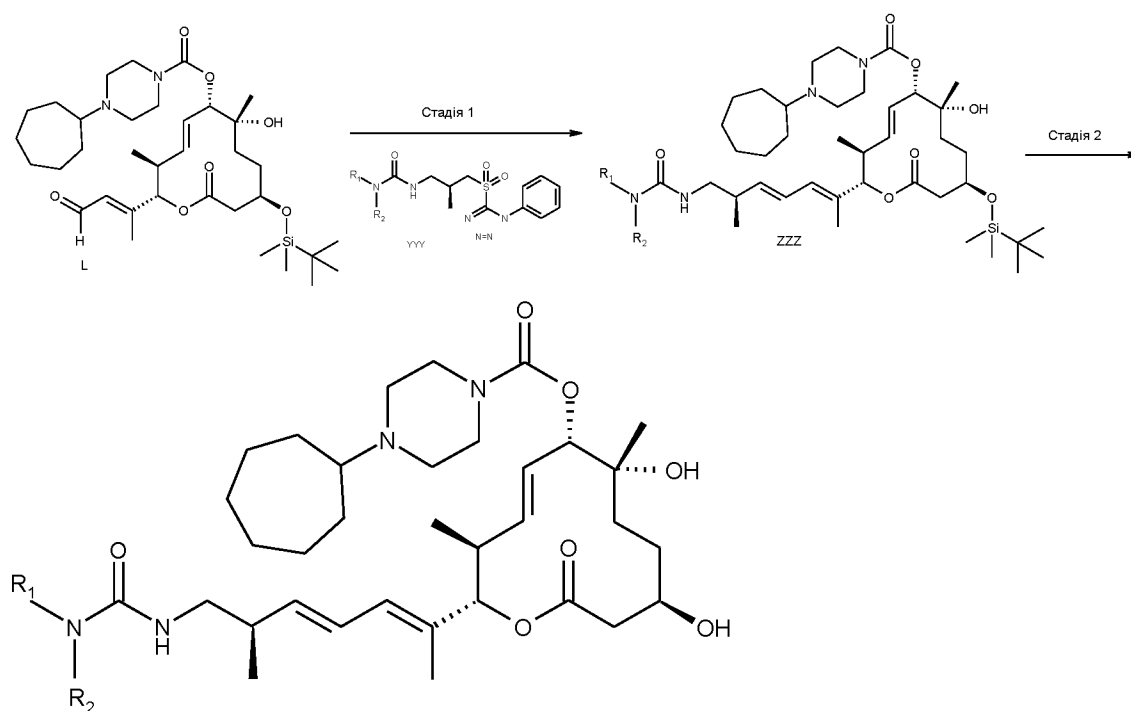
Стадії 1-4 є аналогічними до вказаних вище.

Стадія 5. У розчин аміну WWW (0,1 г, 0,4 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4,4 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали діізопропілетиламін (0,3 мл, 1,7 ммоль, 4 екв.) і піролідін-1-карбонілхлорид (0,1 мл, 0,8 ммоль, 2,0 екв.) та перемішували протягом додатково 2 годин за такої ж температури. Після підтвердження завершення реакції за допомогою LCMS або TLC розчин розбавляли дихлорметаном. Органічний шар промивали хлоридом амонію, бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Після висушування за допомогою сульфату натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищену речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол) з одержанням необхідної сечовини (XXX, 0,13 г, 0,4 ммоль, 91 %).

Стадія 6. У розчин продукту сечовини XXX (0,1 г, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (3,0 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали краплями попередньо змішаний жовтий розчин тетрагідрату молібдату амонію (0,1 г, 0,12 ммоль, 0,3 екв.) у 33 % перексиді водню (0,4 мл, 4,0 ммоль, 10 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і додавали тіосульфат натрію при 0 °С. Перемішування продовжували додатково протягом 20 хвилин. Потім органічний шар промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол) з одержанням необхідного сульфону, (S)-N-(2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропіл)піролідін-1-карбоксаміду (0,1 г, 0,28 ммоль, 68 %).

Сполуки 143 і 144 одержували із застосуванням сульфону YYY відповідно до схеми 9.

Схема 9



5

Загальний протокол синтезу сполук 143-144 на основі сечовини

Стадія 1. У розчин сульфону YYY (2,5 екв.) в THF (0,02 M) в атмосфері азоту при -78°C додавали краплями KHMDS (2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (1,0 екв.) в THF (0,5 M). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (ZZZ).

Стадія 2. У розчин продукту ZZZ (1,0 екв.) у метанолі (0,1 M) додавали п-толуолсульфонову кислоту (3,0 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполуки 143-144).

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 143 на основі сечовини

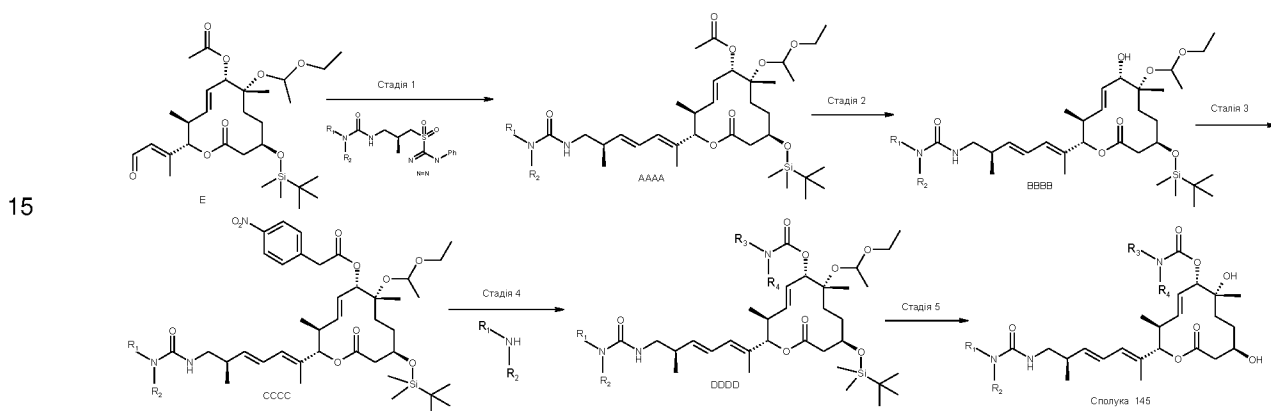
Стадія 1. У розчин (S)-N-(2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропіл)піролідин-1-карбоксаміду YYY (43,7 мг, 0,12 ммоль, 2,5 екв.) в THF (3,0 мл, 0,02 M) в атмосфері азоту при -78°C додавали краплями KHMDS (0,23 мл, 0,12 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (30,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) в THF. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (ZZZ, 23,3 мг, 0,03 ммоль, 63 %).

Стадія 2. У розчин продукту ZZZ (23,3 мг, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (3,0 мл, 0,1 M) додавали п-толуолсульфонову кислоту (16,6 мг, 0,09 ммоль, 3,0 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS

або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували *in vacuo*. Неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 143, 15,6 мг, 0,02 ммоль, 78 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 0,91 (d, $J=6,78$ Гц, 3 H) 0,99-1,08 (d, $J=6,65$ Гц, 3 H) 1,27 (d, $J=5,27$ Гц, 3 H) 1,30-1,61 (m, 17 H) 1,90 (s, 3 H) 1,60-2,06 (m, 3 H) 2,45-2,67 (m, 4 H) 2,70-2,84 (m, 5 H) 2,84-2,97 (m, 1H) 2,95-3,13 (m, 1H) 3,22-3,36 (m, 4 H) 3,61-3,71 (m, 4 H) 3,73-3,81 (m, 1H) 5,02 (d, $J=9,41$ Гц, 1H) 5,16 (d, $J=10,67$ Гц, 1H) 5,56-5,75 (m, 3 H) 6,06-6,12 (d, $J=10,92$ Гц, 1H) 6,27 (dd, $J=15,12, 11,11$ Гц, 1H). MS (ES $^{+}$) = 687,6 [M+H] $^{+}$.

Сполуку 145 одержували за допомогою способу зі схеми 10.

Схема 9



Ілюстративний протокол синтезу сполуки 145 на основі сечовини

20 Стадія 1. У розчин (S)-N-(2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропіл)піролідин-1-карбоксаміду (34,1 мг, 0,09 ммоль, 2,5 екв.) в THF (2,0 мл, 0,02 M) в атмосфері азоту при -78°C додавали краплями KHMDS (0,18 мл, 0,09 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід E (20,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 M). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (AAAA, 15,8 мг, 0,02 ммоль, 62 %).

30 Стадія 2. У розчин сечовини AAAA (25,2 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (3,0 мл, 0,01 M) додавали карбонат калію (14,8 мг, 0,11 ммоль, 3,0 екв.) і перемішували за кімнатної температури. Через 3 години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію при 0°C . Потім суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного вторинного спирту (BBBB, 26,0 мг, 0,04 ммоль, >95 %).

40 Стадія 3. У розчин спирту BBBB (26,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (2,0 мл, 0,1 M) додавали діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,27 ммоль, 7,0 екв.) і DMAP (1,4 мг, 0,01 ммоль, 0,3 екв.) при 0°C . Потім повільно додавали розчин 4-нітрофенілкарбонілхлориду (31,5 мг, 0,16 ммоль, 4,0 екв.) у дихлорметані (0,1 M). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували *in vacuo*. Неочищений захищений карбонат (CCCC) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

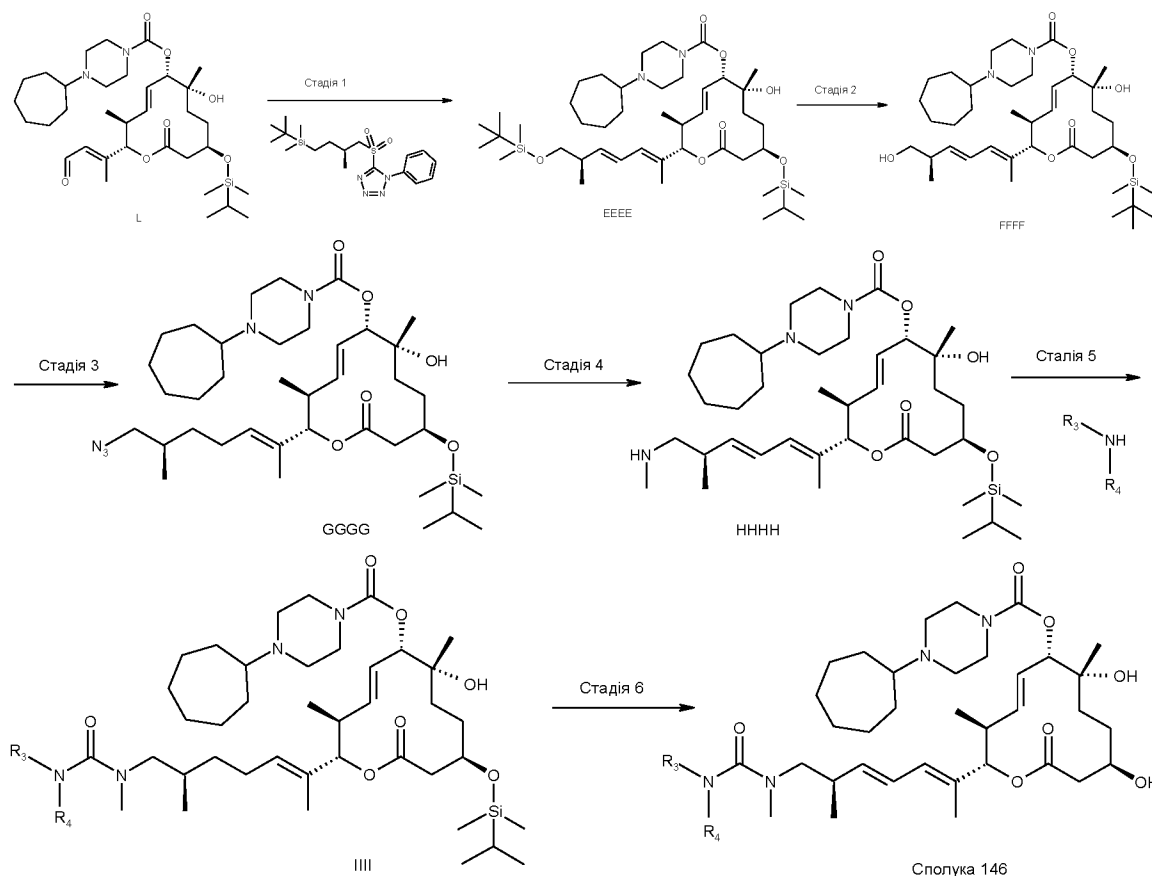
45 Стадія 4. У розчин карбонату CCCC (1,0 екв.) в THF (0,1 M) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (0,04 мл, 0,4 ммоль, 10,0 екв.) за кімнатної температури. Після

перемішування протягом однієї години або поки не визначили за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою та розбавляли етилацетатом, промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (DDDD, 15,1 мг, 0,02 ммоль, 49 %).

Стадія 5. У розчин карбамату DDDD (15,2 мг, 0,02 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2,0 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (11,0 мг, 0,06 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 145, 4,5 мг, 0,008 ммоль, 39 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,73-0,89 (m, 3 H) 0,90-1,04 (m, 3 H) 1,08-1,33 (m, 6 H) 1,40-1,58 (m, 2 H) 1,59-1,71 (m, 4 H) 1,75-1,90 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,31 (br. s., 3 H) 2,34-2,57 (m, 3 H) 2,90-3,16 (m, 1H) 3,16-3,30 (m, 4 H) 3,37-3,50 (m, 4 H) 3,53-3,77 (m, 1H) 4,13 (t, J=5,77 Гц, 1H) 4,95 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,49-5,67 (m, 2 H) 6,02 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,10-6,34 (m, 1H). MS (ES+) = 605,5 [M+H]⁺.

Сполуку 146 одержували за допомогою способу зі схеми 11.

Схема 11



Ілюстративний протокол синтезу сполуки 146 на основі сечовини

Стадія 1. У розчин (S)-5-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)сульфоніл)-1-феніл-1H-тетразолу (29,3 мг, 0,07 ммоль, 2,0 екв.) в THF (2,0 мл, 0,02 М) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,15 мл, 0,07 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (24,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 М). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

(гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного дієну (EEEE, 15,6 мг, 0,02 ммоль, 51,5 %).

Стадія 2. У розчин дієну EEEE (15,6 мг, 0,02 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2,0 мл, 0,02 M) додавали п-толуолсульфонову кислоту (2,3 мг, 0,01 ммоль, 0,6 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію. Суміш розбавляли етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного спирту (FFFF, 9,0 мг, 0,01 ммоль, 60 %).

Стадія 3. У розчин спирту FFFF (7,5 мг, 0,01 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,01 M) додавали DMAP (1,6 мг, 0,01 ммоль, 1,3 екв.) та тозилхлорид (2,0 мг, 0,01 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою і промивали сольовим розчином. Потім після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищений тозилат (1 екв.) розчиняли в DMF (1,0 мл, 0,01 M) і додавали азид натрію (2,7 мг, 0,04 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C та перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення надлишок розчинника видаляли і неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного азиду (GGGG, 6,0 мг, 0,01 ммоль, 96 %).

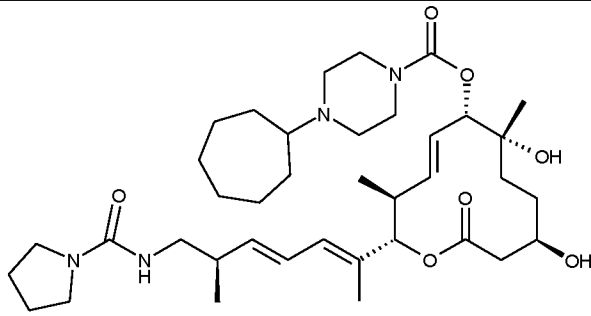
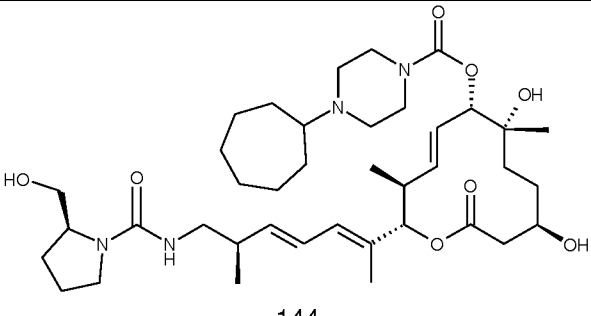
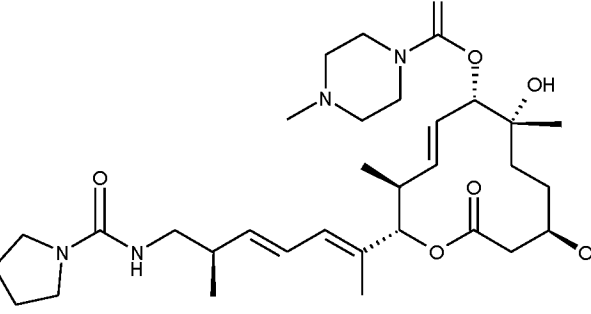
Стадія 4. У розчин дихлорметану (1,0 мл, 0,01 M), що містив азид GGGG (7,5 мг, 0,01 ммоль, 1,0 екв.), додавали триметилфосфін (0,02 мл, 0,02 ммоль, 2,0 екв.), розчин толуолу (1 M) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Додавали параформальдегід (1,5 мг, 0,05 ммоль, 5,0 екв.) за кімнатної температури і суміш перемішували протягом 5 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Додавали метанол (1 мл/1,0 екв. GGGG) і реакційну суміш охолоджували до 0 °C. Додавали борогідрид натрію (2,0 мг, 0,05 ммоль, 5,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, екстрагували дихлорметаном та висушували над сульфатом натрію. Після фільтрації та випарювання неочищений амін (NNNN, 7,4 мг, 0,01 ммоль, >95 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 5. У розчин аміну NNNN (7,0 мг, 0,01 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,01 M) додавали триетиламін (0,005 мл, 0,04 ммоль, 4,0 екв.) за кімнатної температури. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C і потім повільно додавали піролідин-1-карбонілхлорид (2,6 мг, 0,02 ммоль, 2,0 екв.). Після нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакції надлишок розчинника видаляли і потім неочищений матеріал очищували із застосуванням хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідної сечовини (IIII, 2,5 мг, 0,003 ммоль, 32 %).

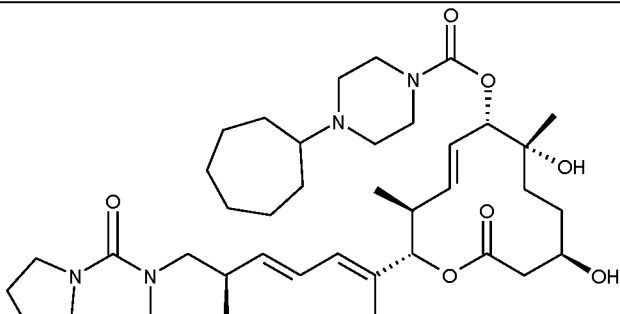
Стадія 6. У розчин сечовини IIII (2,5 мг, 0,003 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2,0 мл, 0,01 M) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (1,2 мг, 0,006 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 146, 1,8 мг, 0,003 ммоль, 84 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,84-1,08 (m, 10 H) 1,25-1,41 (m, 9 H) 1,44-1,68 (m, 8 H) 1,70-1,85 (m, 5 H) 1,88 - 2,05 (m, 3 H) 2,42-2,65 (m, 6 H) 2,80-2,95 (m, 6 H) 3,08-3,18 (m, 2 H) 3,54-3,73 (m, 5 H) 3,78 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,54-5,63 (m, 2 H) 5,66-5,77 (m, 1H) 6,08 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,31 (dd, J=14,87, 10,98 Гц, 1H), MS (ES+) = 701,4 [M+H]⁺.

Таблиця 7

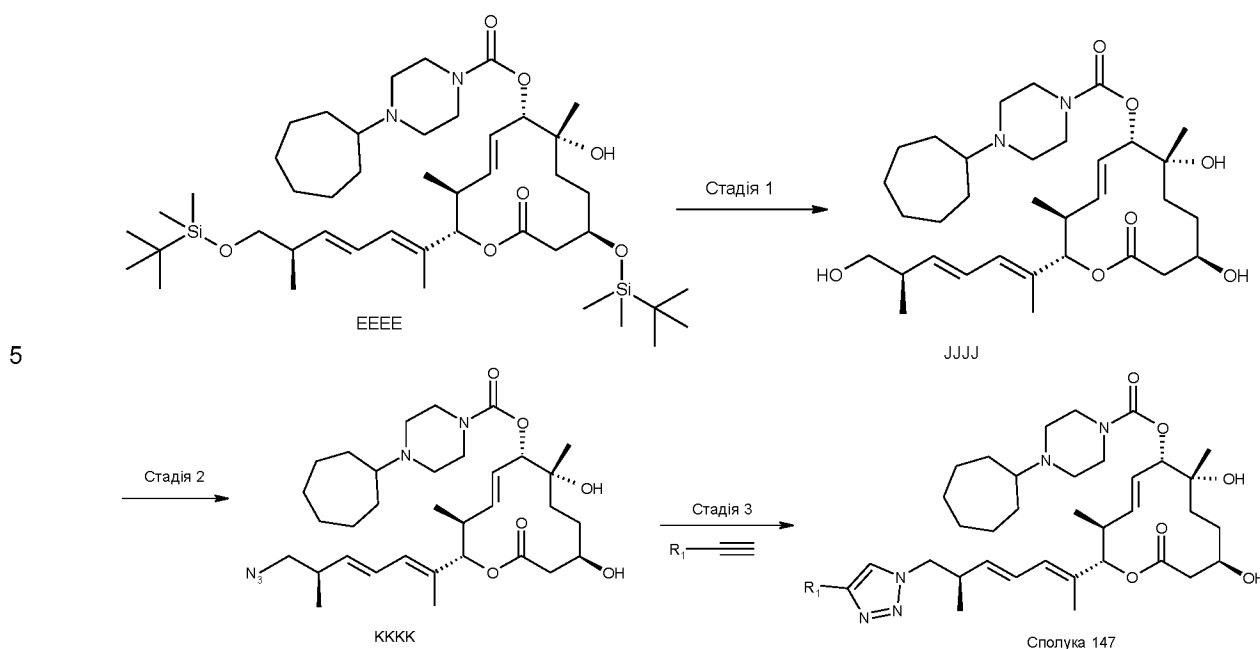
Сполуки 143-146

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 143 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбоніламіно)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,99-1,08 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,27 (d, J=5,27 Гц, 3 H) 1,30-1,61 (m, 17 H) 1,90 (s, 3 H) 1,60-2,06 (m, 3 H) 2,45-2,67 (m, 4 H) 2,70-2,84 (m, 5 H) 2,84-2,97 (m, 1 H) 2,95-3,13 (m, 1 H) 3,22-3,36 (m, 4 H) 3,61-3,71 (m, 4 H) 3,73-3,81 (m, 1 H) 5,02 (d, J=9,41 Гц, 1 H) 5,16 (d, J=10,67 Гц, 1 H) 5,56-5,75 (m, 3 H) 6,06-6,12 (d, J=10,92 Гц, 1 H) 6,27 (dd, J=15,12, 11,11 Гц, 1 H)	687,6
 144 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоніл]аміно]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,71-0,92 (m, 4 H) 0,93-1,13 (m, 4 H) 1,15-1,25 (m, 5 H) 1,27 (br. s., 1 H) 1,30-1,54 (m, 12 H) 1,56-1,67 (m, 7 H) 1,69-1,76 (m, 2 H) 1,80-1,95 (m, 3 H) 2,36-2,57 (m, 8 H) 2,98 (ddd, J=13,18, 8,03, 4,89 Гц, 1 H) 3,09 (s, 1 H) 3,14-3,33 (m, 3 H) 3,33-3,49 (m, 6 H) 3,57 (d, J=10,29 Гц, 1 H) 3,61-3,82 (m, 1 H) 3,86-4,13 (m, 1 H) 4,49 (br. s., 1 H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 2 H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1 H) 5,46-5,68 (m, 3 H) 6,02 (d, J=11,04 Гц, 1 H) 6,20 (dd, J=15,18, 10,67 Гц, 1 H)	717,7
 145 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-(піролідин-1-карбоніламіно)гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,73-0,89 (m, 3 H) 0,90-1,04 (m, 3 H) 1,08-1,33 (m, 6 H) 1,40-1,58 (m, 2 H) 1,59-1,71 (m, 4 H) 1,75-1,90 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,31 (br. s., 3 H) 2,34-2,57 (m, 3 H) 2,90-3,16 (m, 1 H) 3,16-3,30 (m, 4 H) 3,37-3,50 (m, 4 H) 3,53-3,77 (m, 1 H) 4,13 (t, J=5,77 Гц, 1 H) 4,95 (d, J=9,54 Гц, 1 H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1 H) 5,49-5,67 (m, 2 H) 6,02 (d, J=11,04 Гц, 1 H) 6,10-6,34 (m, 1 H)	605,5

Сполуки 143-146

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 146 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E,6R)-6-метил-7-[метил(піролідин-1-карбоніл)аміно]гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,84-1,08 (m, 10 H) 1,25-1,41 (m, 9 H) 1,44-1,68 (m, 8 H) 1,70-1,85 (m, 5 H) 1,88 - 2,05 (m, 3 H) 2,42-2,65 (m, 6 H) 2,80-2,95 (m, 6 H) 3,08-3,18 (m, 2 H) 3,54-3,73 (m, 5 H) 3,78 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,54-5,63 (m, 2 H) 5,66-5,77 (m, 1H) 6,08 (d, J=11,04 Гц, 1H) 6,31 (dd, J=14,87, 10,98 Гц, 1H)	701,4

Сполуку 147 одержували, як показано на схемі 12.
Схема 12



Протокол синтезу сполуки 147

- 10 Стадія 1. У розчин сполуки дієну EEEE (22,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2,0 мл, 0,01 М) додавали п-толуолсульфонову кислоту (15,5 мг, 0,08 ммоль, 3,0 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над
- 15 сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного діолу

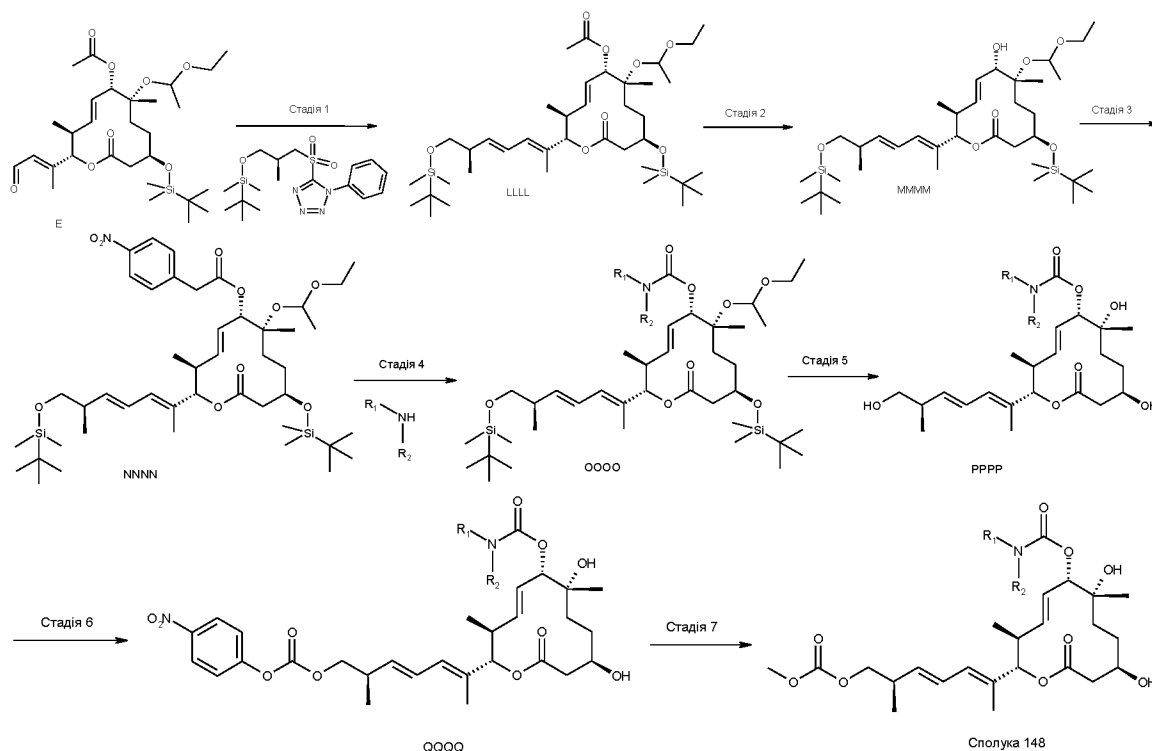
(JJJJ, 5,0 мг, 0,008 ммоль, 32 %).

Стадія 2. У розчин дієну JJJJ (6,0 мг, 0,01 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,01 М) додавали DMAP (1,6 мг, 1,3 екв.) і тозилхлорид (2,0 мг, 0,01 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою і промивали сольовим розчином. Потім після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника неочищений тозилат (1 екв.) розчиняли в DMF (1,0 мл, 0,01 М) і додавали азид натрію (2,6 мг, 0,04 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С та перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення надлишок розчинника видаляли і неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного азиду (KKKK, 6,0 мг, 0,01 ммоль, 96 %).

Стадія 3. У розчин продукту KKKK (5,0 мг, 0,008 ммоль, 1,0 екв.) у воді/трет-бутанолі/дихлорметані (0,1 М, 1/2/1, 0,25/0,5/0,25 мл) додавали етинільциклопропан (2,2 мг, 0,03 ммоль, 4,0 екв.), сульфат міді(II) (2,0 мг, 0,01 ммоль, 1,5 екв.) і (R)-5-((S)-1,2-дигідроксиетил)-4-гідрокси-2-оксо-2,5-дигідрофуран-3-олат натрію (3,2 мг, 0,02 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 7 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення надлишок розчинника видаляли і неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного триазолу (сполука 147, 2,5 мг, 0,004 ммоль, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 0,78-0,98 (m, 6 H) 0,99-1,06 (m, 3 H) 1,19-1,28 (m, 4 H) 1,28-1,43 (m, 2 H) 1,50-1,62 (m, 14 H) 1,63-1,75 (m, 6 H) 1,85-1,99 (m, 2 H) 2,41-2,68 (m, 7 H) 2,73-2,89 (m, 1H) 3,39-3,62 (m, 4 H) 3,75 (br. s., 2 H) 4,07-4,26 (m, 2 H) 5,01 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55-5,74 (m, 3 H) 6,01-6,07 (m, 1H) 6,10-6,20 (m, 1H), MS (ES⁺) = 683,5 [M+H]⁺.

Сполуку 148 одержували за допомогою способу зі схеми 13.

Схема 13



Протокол синтезу сполуки 148

Стадія 1. У розчин (S)-5-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)сульфоніл)-1-феніл-1H-тетразолу (104,0 мг, 0,26 ммоль, 2,5 екв.) в THF (10,0 мл, 0,01 М) в атмосфері азоту при -78 °С додавали краплями KHMDS (0,52 мл, 0,26 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід Е (58,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 М). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою

хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного дієну (LLLL, 45,0 мг, 0,06 ммоль, 59 %).

Стадія 2. У розчин дієну LLLL (40,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (4,0 мл, 0,01 М) додавали карбонат калію (19,1 мг, 0,14 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури. Через 3 години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію при 0 °С. Потім суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного вторинного спирту (MMMM, 40,0 мг, 0,06 ммоль, >95 %).

Стадія 3. У розчин спирту MMMM (40,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (6,0 мл, 0,01 М) додавали триетиламін (0,06 мл, 0,4 ммоль, 7,0 екв.) та DMAP (2,1 мг, 0,02 ммоль, 0,3 екв.) при 0 °С. Потім повільно додавали розчин 4-нітрофенілкарбонілхлориду (47,2 мг, 0,23 ммоль, 4,0 екв.) у дихлорметані (0,1 М). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений захищений карбонат (NNNN) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

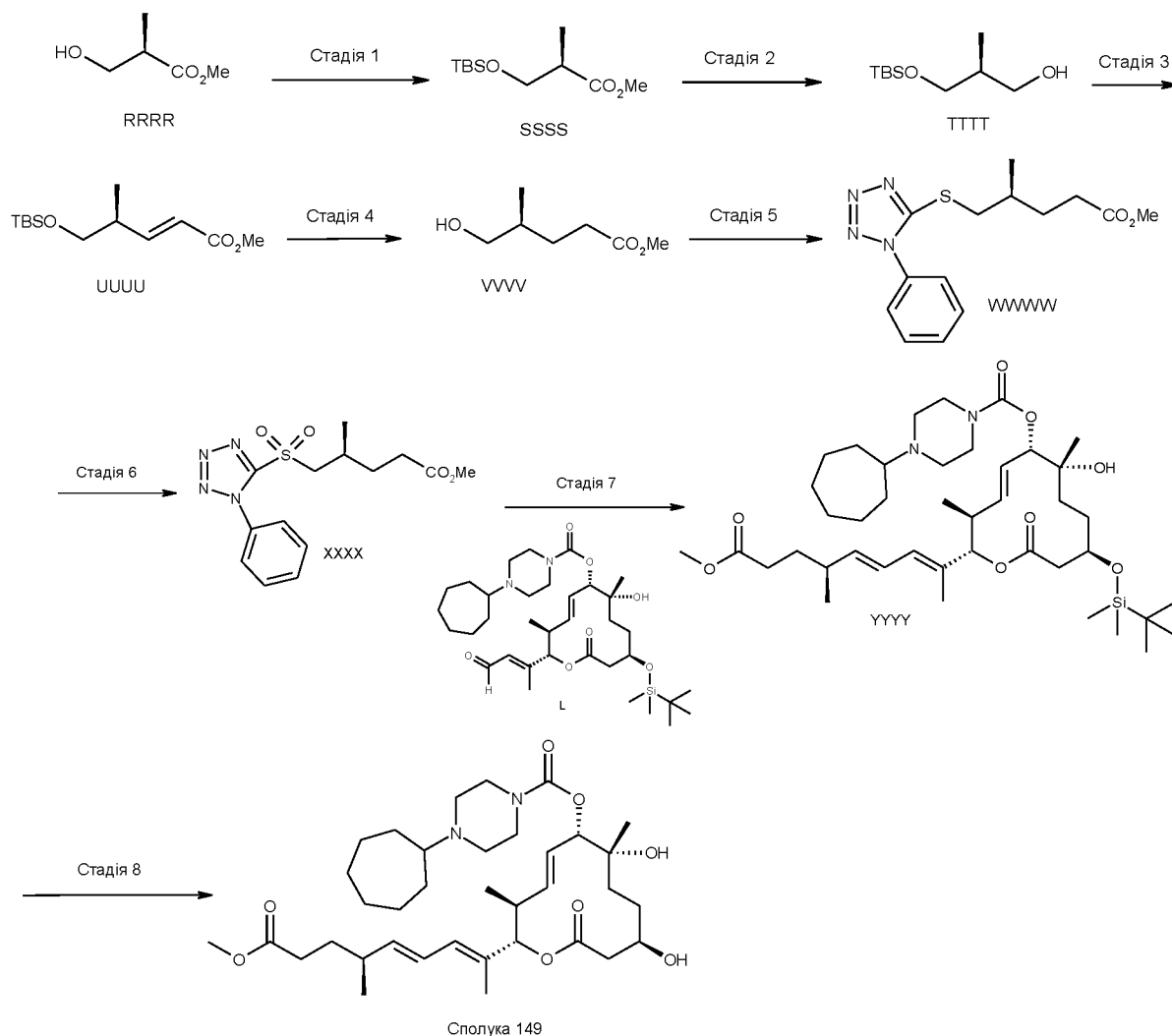
Стадія 4. У розчин карбамату NNNN (1,0 екв.) в THF (6,0 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (0,07 мл, 0,58 ммоль, 10,0 екв.). Після перемішування протягом однієї години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою і розбавляли за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію і органічний шар концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного карбамату (OOOO, 37,0 мг, 0,04 ммоль, 78 %).

Стадія 5. У розчин карбамату OOOO (37,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (4,0 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (19,1 мг, 0,1 ммоль, 2,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного спирту (PPPP, 18,5 мг, 0,04 ммоль, 80 %).

Стадія 6. У розчин спирту PPPP (45,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,08 М) додавали триетиламін (0,15 мл, 0,9 ммоль, 10,0 екв.) та DMAP (2,2 мг, 0,02 ммоль, 0,2 екв.) при 0 °С. Потім повільно додавали розчин 4-нітрофенілкарбонілхлориду (26,7 мг, 0,13 ммоль, 1,5 екв.) у дихлорметані (0,1 М). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений карбонат (QQQQ) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 7. У розчин карбонату QQQQ (1,0 екв.) у дихлорметані (1,0 мл, 0,03 М) за кімнатної температури додавали необхідний амін (5,0 екв.) за кімнатної температури. Після перемішування протягом однієї години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, суміш концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням відповідного карбамату та необхідного карбонату як другорядного побічного продукту (сполука 148, 1,0 мг, 0,002 ммоль, 4,7 %). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: 0,91 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,11-1,19 (m, 1H) 1,23 (s, 3 H) 1,30-1,46 (m, 3 H) 1,50-1,69 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,46-2,71 (m, 7 H) 3,41-3,70 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 3,78-3,84 (m, 1H) 3,92-4,09 (m, 2 H) 4,96 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,53-5,81 (m, 3 H) 6,11 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,00, 10,85 Гц, 1H), MS (ES⁺) = 566,5 [M+H]⁺.

Сполуку 149 одержували відповідно до схеми 14.
Схема 14



Протокол синтезу сполуки 149

Стадія 1. У розчин (R)-метил-3-гідрокси-2-метилпропаноату RRRR (5,0 г, 42,3 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (125 мл, 0,3 М) додавали імідазол (4,3 г, 63,5 ммоль, 1,5 екв.) з подальшим додаванням TBS-Cl (6,2 г, 63,5 ммоль, 1,2 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою. Потім органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після фільтрації розчинник видаляли *in vacuo* і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту, з одержанням необхідного захищеного естеру (SSSS, 7,0 г, 30,1 ммоль, 71 %).

Стадія 2. У перемішуваний розчин TBS-захищеного естеру SSSS (7,0 г, 30,1 ммоль, 1,0 екв.) у сухому дихлорметані (80 мл, 0,2 М) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ додавали DIBAL-H (1,0 М розчин у толуолі, 75,3 мл, 75,3 ммоль, 2,5 екв.) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин та забезпечували її нагрівання до кімнатної температури і її додатково перемішували додатково протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після розкладання надлишку DIBAL-H за допомогою надлишку метанолу суміш виливали у розчин тартрату калію-натрію (10 г в 100 мл води) під час енергійного перемішування до розділення шарів. Водний шар екстрагували діетиловим етером і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (TTTT, 4,8 г, 23,5 ммоль, 78 %).

Стадія 3. У розчин TBS-захищеного спирту TTTT (1,0 г, 4,9 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (20 мл, 0,1 М) додавали бікарбонат натрію (0,8 г, 9,8 ммоль, 2,0 екв.) за кімнатної температури. Потім додавали краплями розчин DMP (3,1 г, 7,3 ммоль, 1,5 екв.) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Розчинник видаляли і потім неочищений альдегід швидко очищували на шарі діоксиду кремнію (гексан/етилацетат як елюент). Потім розчиняли альдегід в бензолі (25 мл, 0,1 М) і в реакційну суміш додавали метил(трифенілфосфораніліден)ацетат (1,6 г, 4,9 ммоль, 1,0 екв.) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 10 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після концентрування залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного естеру (UUUU, 400 мг, 1,6 ммоль, 32 %).

Стадія 4. У розчин естеру UUUU (200 мг, 0,77 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (7 мл, 0,1 М) додавали паладій на вугіллі (10 %, 82 мг, 0,77 ммоль Pd, 0,1 екв.) в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш поміщали в атмосферу водню та перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення атмосферу водню замінювали на атмосферу азоту, а потім паладій на вугіллі відфільтровували за допомогою шару Celite® і надлишок розчинника видаляли з одержанням необхідного продукту (VVVV, 101 мг, 0,691 ммоль, 89 %).

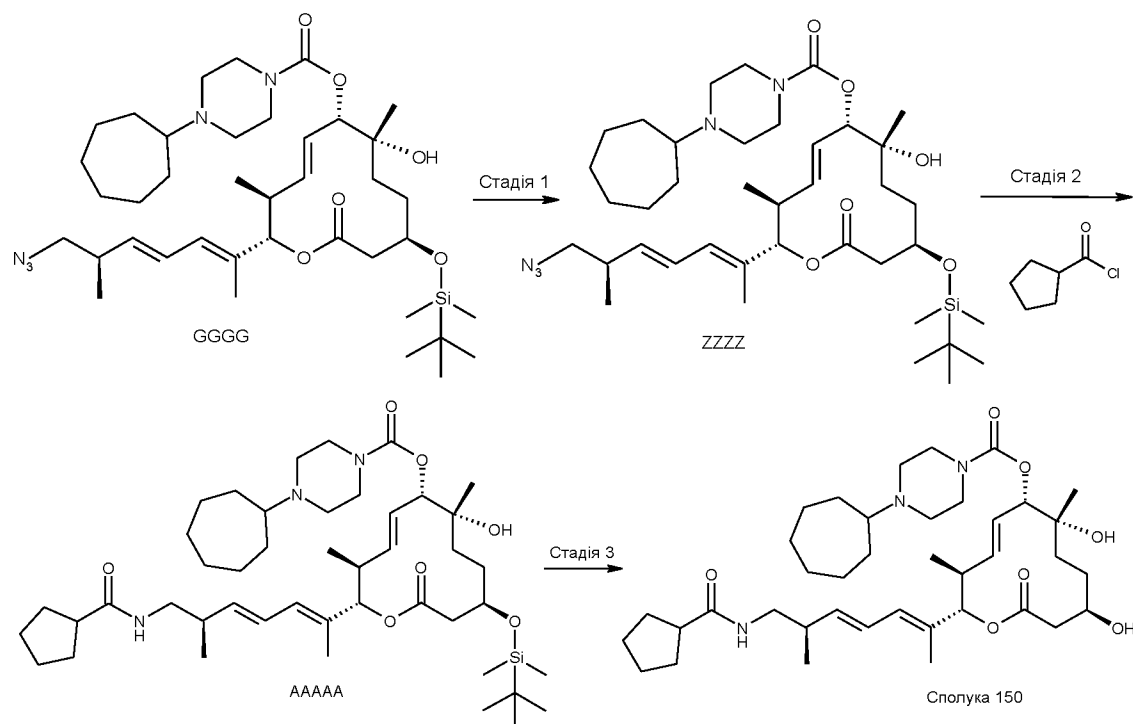
Стадія 5. У розчин естеру VVVV (100 мг, 0,68 ммоль, 1,0 екв.) в THF (4 мл, 0,1 М) додавали трифенілфосфін (206 мг, 0,79 ммоль, 1,15 екв.), після чого додавали 1-феніл-1Н-тетразол-5-тіол (134 мг, 0,75 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш дегазували азотом і повільно додавали розчин DIAD (180 мг, 0,89 ммоль, 1,3 екв.) в THF (2 мл). Потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Розчинник видаляли. Потім неочищений залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (WWWW, 110 мг, 0,36 ммоль, 53 %).

Стадія 6. У розчин сульфиду WWWW (25 мг, 0,082 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (1 мл, 0,1 М) при 0 °C додавали краплями попередньо змішаний жовтий розчин тетрагідрату молібдату амонію (20 мг, 0,016 ммоль, 0,2 екв.) у пероксиді водню (33 % у воді, 0,084 мл, 0,82 ммоль, 10,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім додавали тіосульфат натрію при 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім органічний шар промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного сульфону (XXXX, 17 мг, 0,050 ммоль, 62 %).

Стадія 7. У розчин сульфону XXXX (23 мг, 0,069 ммоль, 1,5 екв.) в THF (1 мл, 0,02 М) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,5 М у толуолі, 0,19 мл, 0,092 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (30 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.) (див. схему 2) у THF (1 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (YYYY, 12 мг, 0,016 ммоль, 34 %).

Стадія 8. У розчин естеру YYYY (11 мг, 0,014 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (1,5 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (8,3 мг, 0,043 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 149, 6 мг, 0,0093 ммоль, 64 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,19 (s, 4H), 6,04-6,30 (m, 1H), 5,83-6,04 (m, 1H), 5,45-5,71 (m, 3H), 5,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,59 (s, 2H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,08-3,36 (m, 2H), 2,37-2,62 (m, 6H), 2,09-2,37 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,87 (br. s., 1H), 1,38-1,67 (m, 15H), 1,10-1,37 (m, 8H), 0,88-1,00 (m, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ES+) = 647,5.

Сполуку 150 одержували, як показано на схемі 15.
Схема 15



5

Протокол синтезу сполуки 150

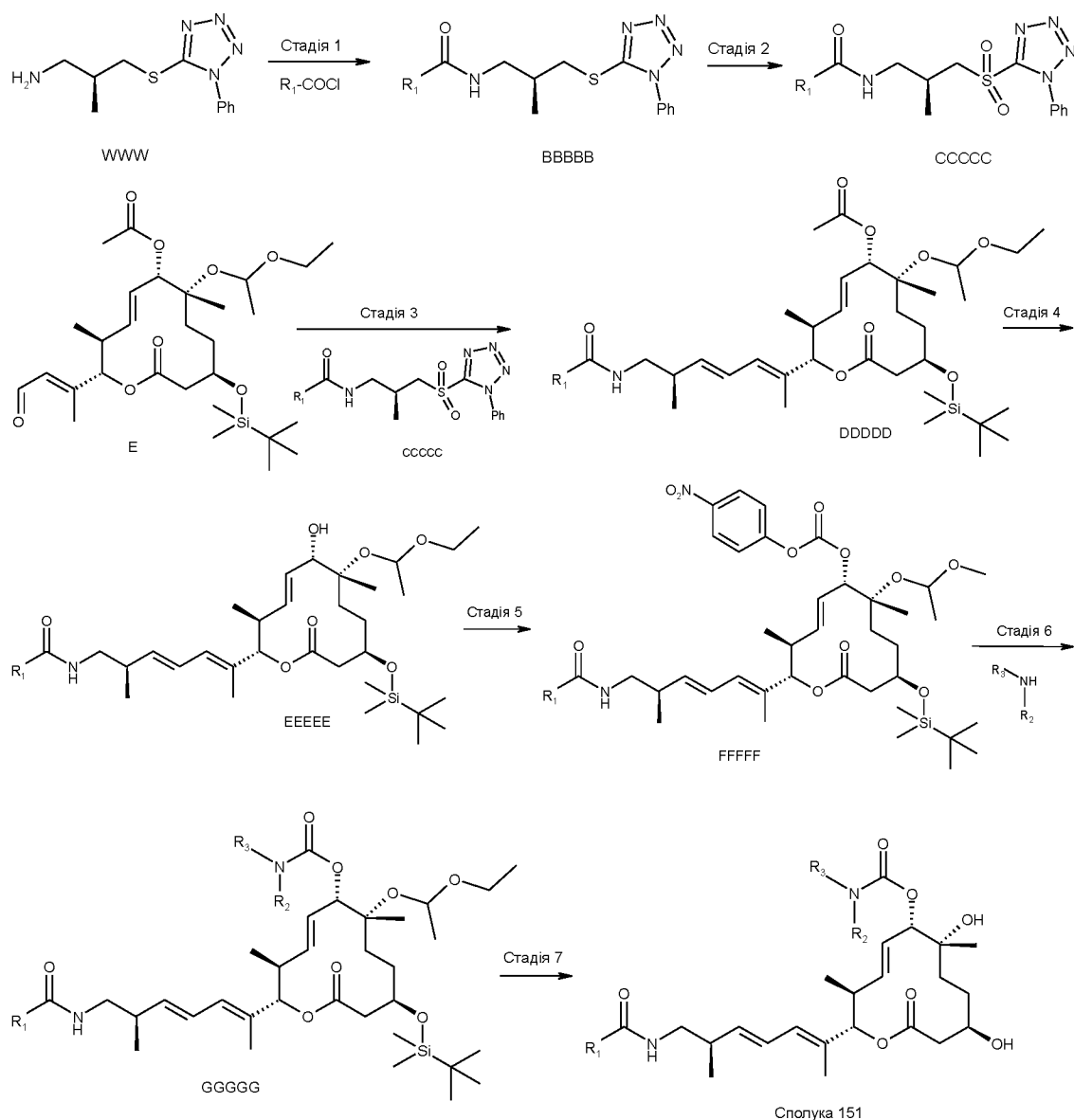
Стадія 1. У розчин азиду GGGG (8 мг, 0,013 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1 мл, 0,02 М) додавали триметилфосфін (1,0-молярний розчин, 0,026 мл, 0,026 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Додавали воду (1,0 мл, 4,0 екв.) і реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Розчинник видаляли з одержанням неочищеного аміну ZZZZ (7,5 мг, 0,013 ммоль, 98 %).

Стадія 2. У розчин аміну ZZZZ (4,0 мг, 0,0068 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,5 мл, 0,01 М) додавали триетиламін (0,005 мл, 0,029 ммоль, 4,0 екв.) за кімнатної температури. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і потім повільно додавали циклопентанкарбонілхлорид (0,0015 мл, 0,014 ммоль, 2,0 екв.). Після нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакції надлишок розчинника видаляли і потім неочищений матеріал очищували із застосуванням хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного аміду (AAAAA, 2,42 мг, 0,0035 ммоль, 52 %).

Стадія 3. У розчин аміду AAAAA (21 мг, 0,026 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (1 мл, 0,25 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (12,5 мг, 0,066 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 150, 12,9 мг, 0,019 ммоль, 72 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,04 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,27 (s, 3 H) 1,20-1,62 (m, 18 H) 1,65-1,78 (m, 5 H) 1,79-1,87 (m, 2 H) 1,90-2,01 (m, 2 H) 2,37-2,67 (m, 5 H) 2,72-2,84 (br.s., 4 H) 2,87-2,98 (m, 1H) 3,04-3,14 (m, 1H) 3,25-3,36 (m, 1H) 3,66 (br. s., 4 H) 3,71-3,80 (m, 1H) 5,02 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,16 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,43 (t, J=5,34 Гц, 1H) 5,55-5,66 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,06, 9,29 Гц, 1H) 6,09 (d, J=11,17 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,00, 10,85 Гц, 1H). MS (ES⁺) = 686,6 [M+H]⁺.

Сполуку 151 одержували відповідно до способу зі схеми 16.

Схема 16



5

Протокол синтезу сполуки 151

Стадія 1. У розчин аміну WWW (95 мг, 0,38 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (4 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали триетиламін (0,21 мл, 1,52 ммоль, 4 екв.), після чого додавали циклопентанкарбонільхлорид (101 мг, 0,76 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 10 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш концентрували і потім неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного аміду (BBBBB, 49 мг, 0,14 ммоль, 37 %).

Стадія 2. У розчин продукту BBBBB (49 мг, 0,14 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (4 мл, 0,03 М) при 0 °С додавали краплями попередньо змішаний жовтий розчин тетрагідрату молібдату амонію (33 мг, 0,028 ммоль, 0,3 екв.) у пероксиді водню (0,15 мл, 1,4 ммоль, 10 екв., 33 %). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, потім додавали тиосульфат натрію при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім органічний шар промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного сульфону CCCCC (49 мг, 0,13 ммоль, 92 %).

Стадія 3. У розчин сульфону CCCCC (13,6 мг, 0,36 ммоль, 2,0 екв.) в THF (15 мл, 0,01 М) в атмосфері азоту при -78 °С додавали краплями KHMDS (0,5 М у толуолі, 0,14 мл, 0,072 ммоль,

4,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід Е (10 мг, 0,018 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 М). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 90 хвилин і потім забезпечували її нагрівання до -20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (DDDDD, 4 мг, 0,0057 ммоль, 31 %).

Стадія 4. У розчин продукту DDDDD (4 мг, 0,0057 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (0,5 мл, 0,01 М) додавали карбонат калію (1,6 мг, 0,011 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури. Через 3 години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію при 0°C . Потім суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного вторинного спирту (EEEE, 4 мг, 0,0048 ммоль, 85 %).

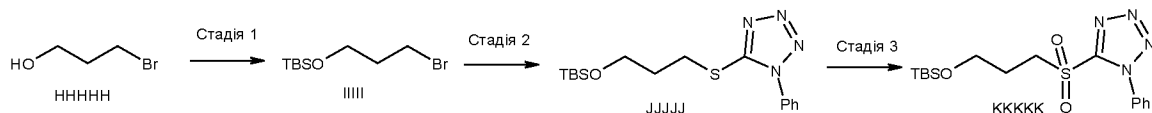
Стадія 5. У розчин спирту EEEEE (4 мг, 0,006 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,7 мл, 0,006 М) додавали триетиламін (0,0086 мкл, 0,06 ммоль, 10,0 екв.) і DMAP (1,4 мг, 0,012 ммоль, 2,0 екв.) при 0°C . Потім повільно додавали розчин 4-нітрофенілкарбонілхлориду (4,86 мг, 0,024 ммоль, 4,0 екв.) у дихлорметані (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений захищений карбонат (FFFFF) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

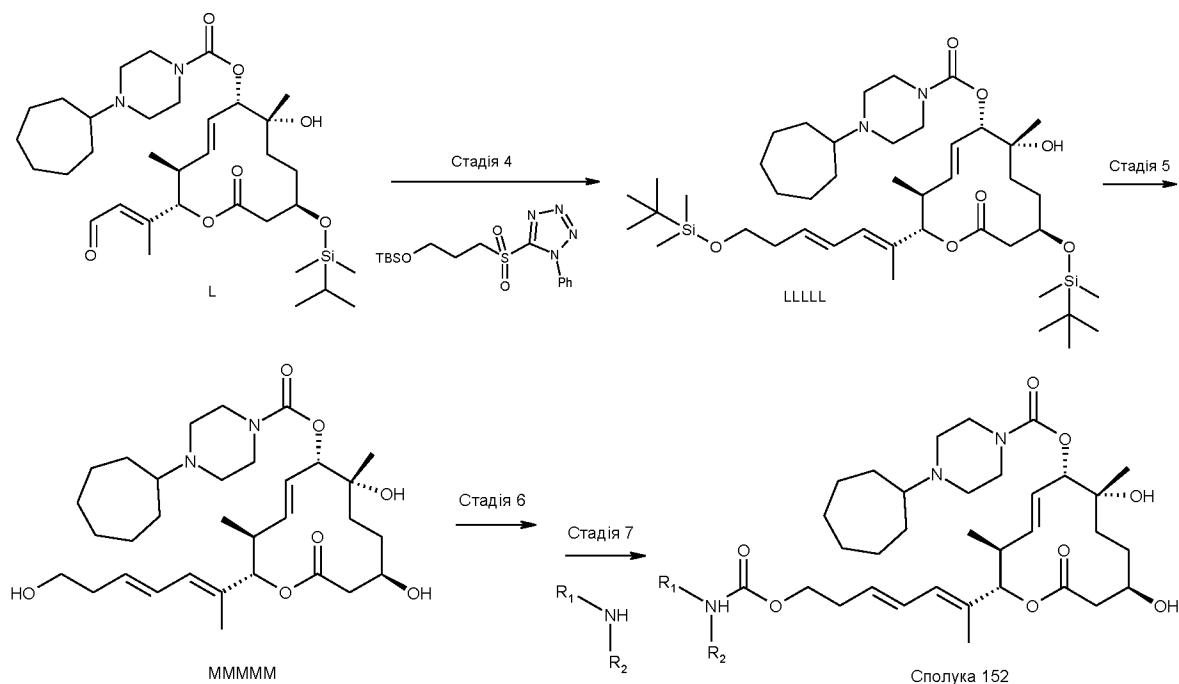
Стадія 6. У розчин карбонату FFFFF (1,0 екв.) в THF (1,0 мл, 0,06 М) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (0,0067 мкл, 10,0 екв.). Після перемішування протягом однієї години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію та концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (GGGGG, 3 мг, 0,0038 ммоль, 63 %).

Стадія 7. У розчин карбамату GGGGG (3,0 мг, 0,0038 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (1 мл, 0,004 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (1,4 мг, 0,0076 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 151, 1,5 мг, 0,0022 ммоль, 58 %). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,02 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (m, 3 H) 1,27-1,44 (m, 6 H) 1,53-1,72 (m, 6 H) 1,74 (s, 3 H) 1,76-1,84 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,41-2,63 (m, 10 H) 3,05-3,17 (m, 2 H) 3,54 (br.s., 1H) 3,79 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,54-5,64 (m, 2 H) 5,65-5,77 (m, 1H) 6,02-6,13 (m, 1H) 6,22-6,34 (m, 1H) 7,78-7,86 (m, 1H), MS (ES+) = 604,4 [M+H]⁺.

Сполуку 152 одержували відповідно до способу зі схеми 17.

Схема 17





Протокол синтезу сполуки 152

- 5 Стадія 1. У розчин 3-бромпропан-1-олу ННННН (2,0 г, 14,4 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (40 мл, 0,3 М) додавали імідазол (1,47 г, 21,6 ммоль, 1,5 екв.), після чого додавали TBS-Cl (3,3 г, 21,6 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою. Потім водний шар екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та висушували над сульфатом натрію. Після фільтрації розчинник видаляли *in vacuo* і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного захищеного спирту (IIII, 2,91 г, 10,9 ммоль, 76 %).
- 10 Стадія 2. У суспензію гідриду натрію (55 % суспензія в мінеральному маслі, 0,32 г, 7,9 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (15 мл, 0,5 М) додавали 1-феніл-1Н-тетразол-5-тіол (1,4 г, 7,9 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 1 години. Потім у реакційну суміш додавали розчин (3-бромпропокс)(трет-бутил)диметилсилану IIIII (2,0 г, 7,9 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С та витримували за такої температури протягом 10 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою. Надлишок DMF видаляли *in vacuo*. Потім залишок розбавляли в сольовому розчині та екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄, фільтрували і розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного тетразолу JJJJJ (2,5 г, 7,2 ммоль, 91 %).
- 25 Стадія 3. У розчин тетразолу JJJJJ (2,5 г, 7,2 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (45 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали краплями попередньо змішаний жовтий розчин тетрагідрату молібдату амонію (0,89 г, 0,72 ммоль, 0,1 екв.) у пероксиді водню (7,3 мл, 72 ммоль, 10 екв., 33 %). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували протягом 4 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали тіосульфат натрію при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім органічний шар промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного сульфону KKKKK (1,7 г, 4,4 ммоль, 62 %).
- 30 Стадія 4. У розчин сульфону KKKKK (74 мг, 0,19 ммоль, 2,5 екв.) в THF (4 мл, 0,02 М) в атмосфері азоту при -78 °С додавали краплями KHMDS (0,5 М у толуолі, 0,39 мл, 0,19 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (50 мг, 0,077 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар
- 40

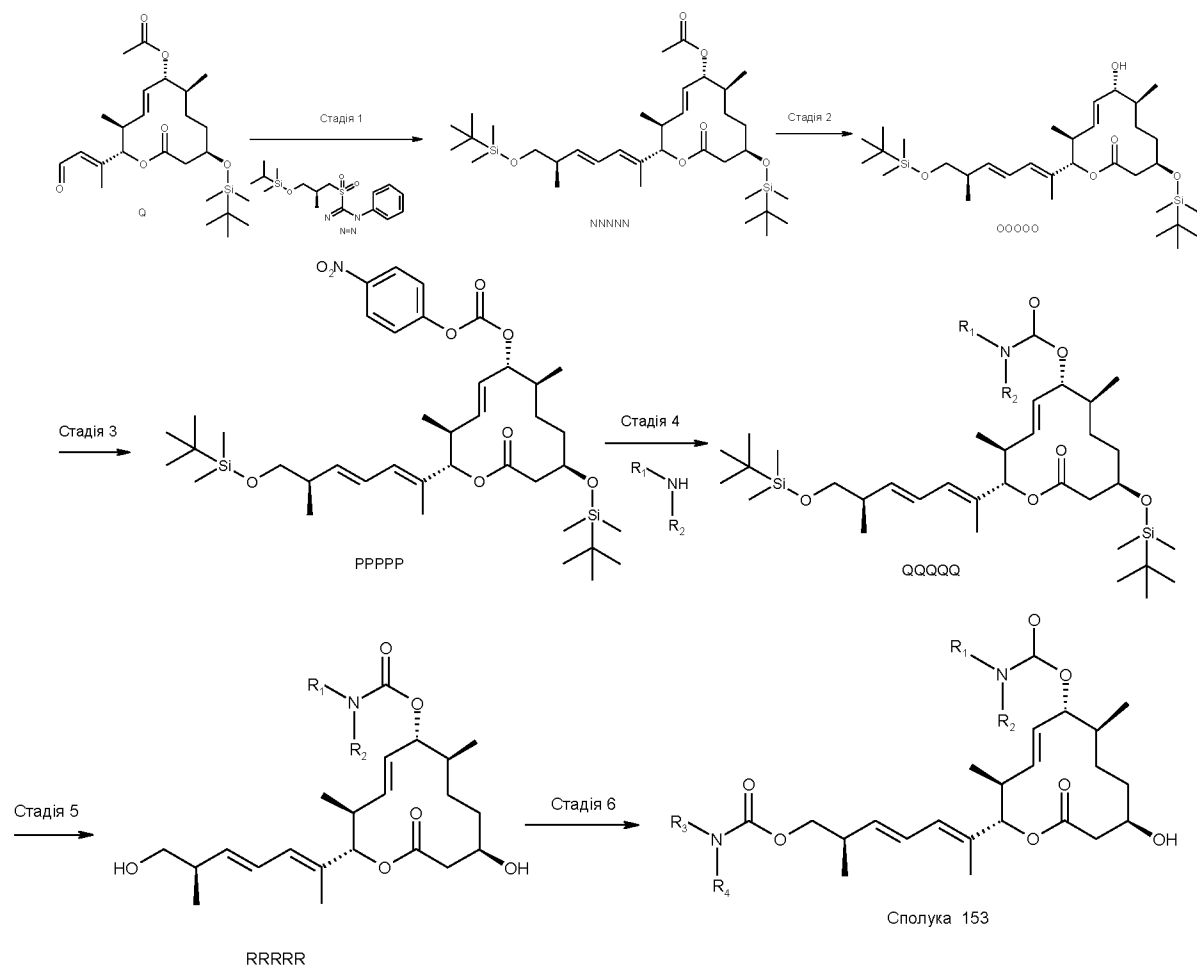
промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (LLLLL, 30,6 мг, 0,038 ммоль, 49 %).

Стадія 5. У розчин продукту LLLLL (30,6 мг, 0,038 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (3 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (7,2 мг, 0,038 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом та промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (MMMMM, 10,7 мг, 0,019 ммоль, 49 %).

Стадії 6 і 7. У перемішуваний розчин продукту MMMMM (6,2 мг, 0,011 ммоль, 1,0 екв.) у 1,2-дихлорметані (1 мл, 0,01 М) при 23 °C додавали DMAP (0,66 мг, 0,054 ммоль, 0,5 екв.) і DIPEA (0,019 мл, 0,107 ммоль, 10,0 екв.). Потім у суміш додавали 4-нітрофенілхлорформіат (6,5 мг, 0,032 ммоль, 3,0 екв.). Через 16 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, додавали піролідін (7,7 мг, 0,11 ммоль, 10,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом ще 4 годин. У реакційну суміш додавали дихлорметан. Потім органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням необхідного продукту (сполука 152, 2,67 мг, 0,0040 ммоль, 37 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,71-0,88 (m, 6 H) 0,98-1,06 (m, 1H) 1,13-1,27 (m, 13 H) 1,29-1,52 (m, 10 H) 1,56 (br. s., 9 H) 1,61-1,70 (m, 4 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,34-2,59 (m, 7 H) 3,41 (d, J=5,27 Гц, 4 H) 3,65-3,78 (m, 2 H) 4,11 (t, J=6,78 Гц, 2 H) 4,88-5,02 (m, 1H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,43-5,68 (m, 3 H) 6,01 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,06, 11,04 Гц, 1H), MS (ES⁺) = 674,3 [M+H]⁺.

Сполуку 153 одержували відповідно до способу зі схеми 18.

Схема 18



Протокол синтезу сполуки 153

Стадія 1. У розчин (S)-5-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)сульфоніл)-1-феніл-1H-тетразолу (212 мг, 0,54 ммоль, 2,5 екв.) у THF (3 мл, 0,04 М) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,5 М у толуолі, 1,1 мл, 0,54 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід Q (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (NNNNN, 105 мг, 0,17 ммоль, 77 %).

Стадія 2. У розчин продукту NNNNN (101 мг, 0,16 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (4 мл, 0,04 М) додавали карбонат калію (55 мг, 0,40 ммоль, 2,5 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури. Через 3 години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію при 0 °C. Потім суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного вторинного спирту (OOOOO, 52 мг, 0,087 ммоль, 55 %).

Стадія 3. У розчин спирту OOOOO (20 мг, 0,034 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (4 мл, 0,01 М) додавали триетиламін (0,033 мл, 0,24 ммоль, 7,0 екв.) та DMAP (1,2 мг, 0,01 ммоль, 0,3 екв.) при 0 °C. Потім повільно додавали розчин 4-нітрофенілкарбонілхлориду (27,1 мг, 0,13 ммоль, 4,0 екв.) у дихлорметані (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Неочищений захищений карбонат (PPPPP) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4. У розчин карбонату PPPPP (1,0 екв.) в THF (4 мл, 0,01 М) за кімнатної температури додавали N-метилпіперазин (34 мг, 0,34 ммоль, 10,0 екв.). Після перемішування протягом однієї години або коли визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію, концентрували. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (QQQQQ, 24 мг, 0,033 ммоль, 99 %).

Стадія 5. У розчин продукту QQQQQ (24 мг, 0,033 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2 мл, 0,02 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (9,5 мг, 0,05 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (RRRRR, 14,0 мг, 0,028 ммоль, 85 %).

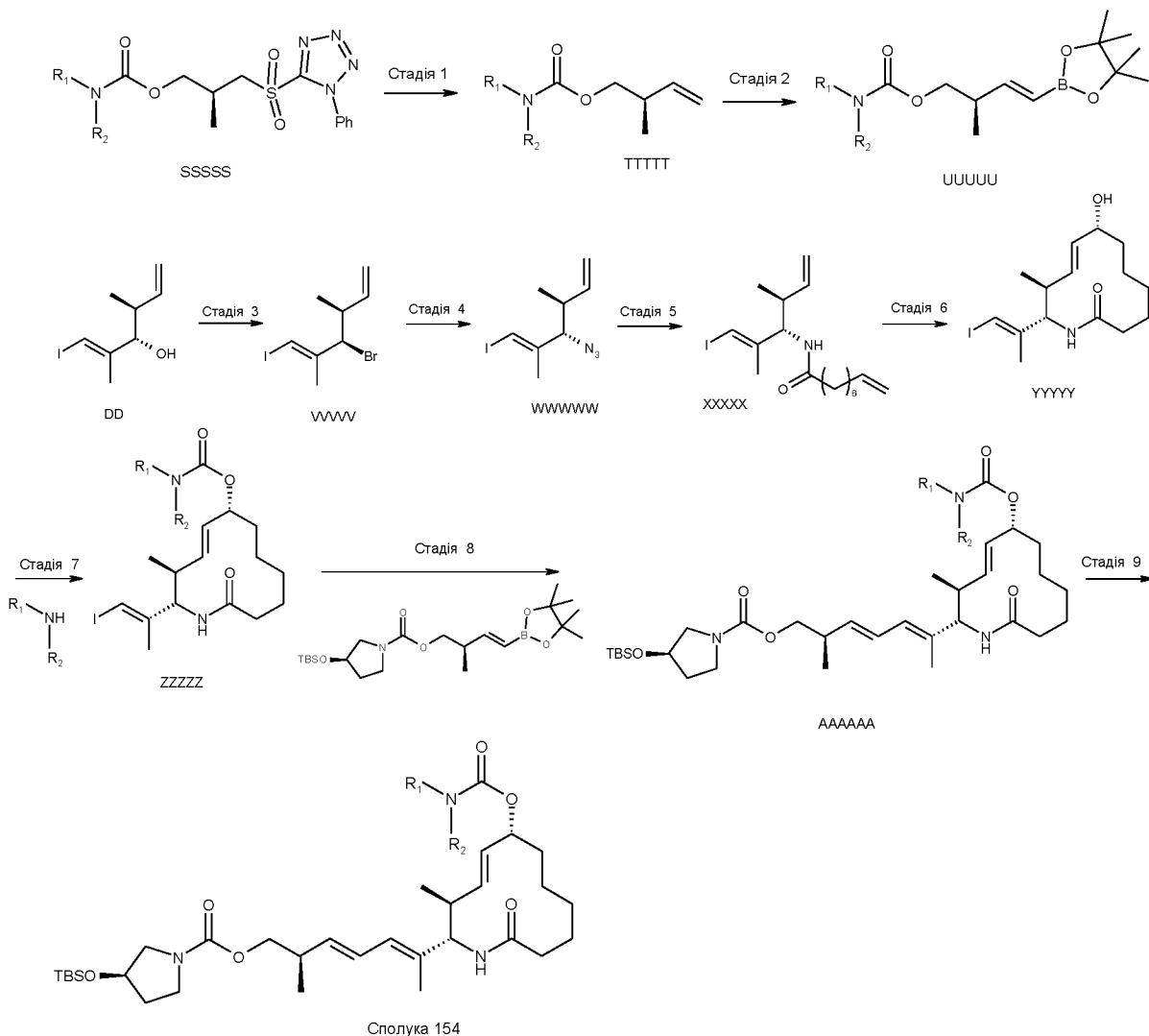
Стадія 6. У перемішуваний розчин продукту RRRRR (4,0 мг, 0,008 ммоль, 1,0 екв.) у 1,2-дихлорметані (1,0 мл, 0,01 М) при 23 °C додавали DMAP (0,2 мг, 0,0016 ммоль, 0,2 екв.) і DIPEA (0,01 мл, 0,057 ммоль, 7,0 екв.). Потім у суміш додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,5 мг, 0,012 ммоль, 1,5 екв.). Через 12 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, додавали (R)-піролідин-3-ол х (4,0 мг, 0,032 ммоль, 4,0 екв.) і перемішували протягом ще 4 годин. У реакційну суміш додавали дихлорметан. Потім органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 153, 3,2 мг, 0,0081 ммоль, 65 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,97-1,03 (m, 6 H) 1,44-1,55 (m, 2 H) 1,67-1,85 (m, 5 H) 1,86-2,01 (m, 2 H) 2,37-2,62 (m, 11H) 3,02 (br. s., 1H) 3,20-3,32 (m, 1H) 3,38-3,63 (m, 9 H) 3,68-3,75 (m, 2 H) 3,79-4,10 (m, 2 H) 4,40-4,48 (m, 1H) 4,86 (t, J=10,10 Гц, 1H) 5,14 (dd, J=10,48, 5,58 Гц, 1H) 5,28-5,41 (m, 2 H) 5,55 (dd, J=14,93, 9,91

Гц, 1H) 6,20 (t, J=11,23 Гц, 1H) 6,36 (br. d, J=11,17 Гц, 1H). MS (ES⁺) = 606,5 [M+H]⁺.

Сполуку 154 одержували відповідно до способу зі схеми 19.

Схема 19

5



10 Протокол синтезу сполуки 154

Стадія 1. У розчин (R)-(S)-2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропіл-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідин-1-карбоксилату SSSSS (100,0 мг, 0,20 ммоль, 1,0 екв.) в THF (4 мл, 0,04 M) повільно додавали біс(триметилсиліл)амід калію (0,5 M у толуолі, 1,2 мл, 0,59 ммоль, 3 екв.) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і додавали (1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)метанол (58,5 мг, 0,39 ммоль, 2,0 екв.) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -78 °C та нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo. Потім неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного алкену з кінцевим подвійним зв'язком (TTTTT, 40 мг, 0,13 ммоль, 65 %).

Стадія 2. У розчин алкену TTTTT (40 мг, 0,13 ммоль, 1,0 екв.) у 1,2-дихлоретані (2,0 мл, 0,1 M) додавали 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (39,3 мг, 0,26 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш продували азотом і додавали каталізатор Ховейди-Габбса II покоління (8,0 мг, 0,013 ммоль, 0,1 екв.) і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 16 годин. Суміш фільтрували крізь Celite®, Celite® промивали дихлорметаном і фільтрат концентрували in vacuo. Потім неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (UUUUU, 31 мг, 0,063 ммоль, 50 %).

Стадія 3. У розчин (3S, 4S, E)-1-йод-2,4-диметилгекса-1,5-дієн-3-олу DD (240 мг, 0,95 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (7 мл, 0,2 М) додавали трифенілфосфін (400 мг, 1,5 ммоль, 1,6 екв.) і розчин NBS (288 мг, 1,6 ммоль, 1,7 екв.) у дихлорметані (1 мл, 0,1 М) із застосуванням шприцевого насосу при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена, після чого гасили за допомогою розчину сульфату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали бікарбонатом натрію, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника in vacuo неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідної бром-похідної (VVVVV, 270 мг, 0,86 ммоль, 90 %).

Стадія 4. У розчин бром-похідної VVVVV (270 мг, 0,86 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (5 мл, 0,2 М) додавали азид натрію (23 мг, 3,4 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С та витримували за такої температури протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури; потім суміш фільтрували крізь шар силікагелю (етилацетат). Після концентрування азидопохідну (WWWWW, 200 мг, 0,722 ммоль, 84 %) застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 5. У розчин азидопохідної WWWWW (22 мг, 0,079 ммоль, 1,0 екв.) в THF (2 мл, 0,04 М) додавали триметилфосфін (1,0 М, 0,16 мл, 0,6 ммоль, 2,0 екв.) при -10 °С. Потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували за кімнатної температури протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім додавали воду (4,3 мл, 0,24 ммоль, 3,0 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення додавали нон-8-єнову кислоту (25 мг, 0,16 ммоль, 2,0 екв.), HOBt (13 мг, 0,087 ммоль, 1,1 екв.), основу Хуніга (0,047 мл, 0,32 ммоль, 4,0 екв.) і EDCI (16,7 мг, 0,087 ммоль, 1,1 екв.) і суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім розчинник випарювали in vacuo, додавали етилацетат і органічний шар екстрагували бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію, фільтрації та випарювання розчинника in vacuo неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного аміду (XXXXX, 11 мг, 0,028 ммоль, 36 %).

Стадія 6. У дегазований розчин аміду XXXXX (18 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.) та бензохінону (0,25 мг, 0,002 ммоль, 0,05 екв.) у толуолі (4,6 мл, 0,01 М) додавали каталізатор Ховейди-Граббса II покоління (2,9 мг, 0,0046 ммоль, 0,1 екв.). Суміш перемішували на масляній бані при 65 °С в атмосфері азоту протягом 12 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь Celite® та шар силікагелю. Потім розчинник видаляли і неочищений матеріал розчиняли у діоксані (1 мл, 0,05 М) і додавали діоксид селену (15,4 мг, 0,14 ммоль, 3,0 екв.). Суміш нагрівали та витримували при 80 °С протягом 5 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли in vacuo і неочищений макроцикл застосовували на наступній стадії без додаткового очищення (YYYYY, 18 мг, 0,048 ммоль).

Стадія 7. У розчин макроциклу YYYYY (17 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.) в 1,2-дихлоретані (2 мл, 0,02 М) додавали нітрофенілхлорформіат (23,2 мг, 0,12 ммоль, 2,5 екв.), триетиламін (0,045 мл, 0,322 ммоль, 7,0 екв.) та DMAP (5,6 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім додавали N-метилпіперазин (14 мг, 0,14 ммоль, 3,0 екв.) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім суміш безпосередньо піддавали очищенню за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного карбамату (ZZZZZ, 15 мг, 0,029 ммоль, 63 %).

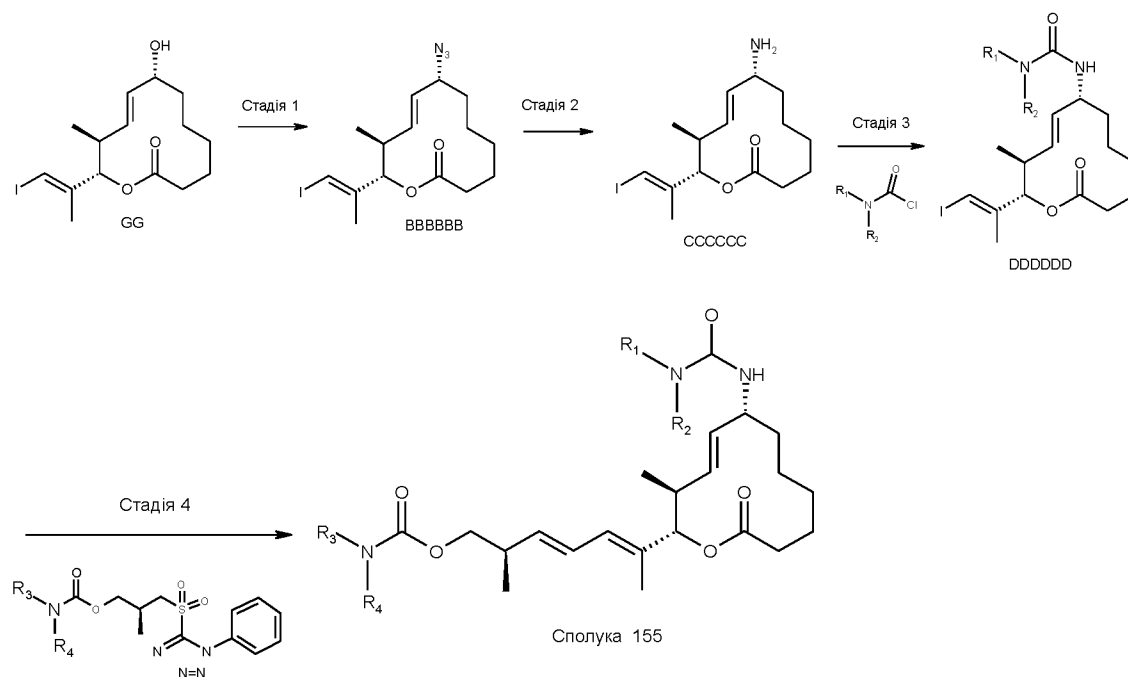
Стадія 8. У розчин карбамату ZZZZZ (7 мг, 0,014 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали (R)-(R, E)-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бут-3-єн-1-іл-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піролідін-1-карбоксилат UUUUU (8 мг, 0,018 ммоль, 1,3 екв.), монооксид моносрібла(I), моносрібла(III) (16 мг, 0,07 ммоль, 5,0 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,8 мг, 0,007 ммоль, 0,05 екв.). Реакційну суміш нагрівали та витримували при 60 °С протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури, фільтрували крізь Celite®, промивали дихлорметаном та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (AAAAAA, 3,0 мг, 0,0044 ммоль, 31 %).

Стадія 8-2. У розчин карбамату AAAAAA (3,0 мг, 0,0044 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (1 мл, 0,004 М) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (4,1 мг, 0,022 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 154, 2,4 мг, 0,0042 ммоль, 96 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,97 (d, J=6,53 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,31-1,70 (m, 7 H) 1,71 (s, 3 H) 1,80-2,06 (m, 3 H) 2,21-2,32 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (br. s., 4 H) 2,56-2,64 (m, 1H) 3,42-3,59 (m, 6 H) 3,91-4,02 (m, 2 H) 4,15-4,26 (m, 1H) 4,45-4,50 (m, 1H) 5,14 (td, J=10,04, 5,14 Гц, 1H) 5,26-5,40 (m, 2 H) 5,58 (dd, J=15,06, 10,04 Гц, 1H) 5,65 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,06 (d, J=10,41 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,62, 11,23 Гц, 1H). MS (ES+) = 575,4 [M+H]⁺.

Сполуку 155 одержували відповідно до способу зі схеми 20.

Схема 20



Протокол синтезу сполуки 155

Стадія 1. У розчин макроциклу (8R, 11S, 12S, E)-8-гідрокси-12-((E)-1-йодпроп-1-ен-2-іл)-11-метилоксациклододец-9-ен-2-ону GG (0,20 г, 0,53 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (5,3 мл, 0,1 М) додавали PPh₃ (0,28 г, 1,0 ммоль, 2,0 екв.) і СВГ₄ (0,35 г, 1,0 ммоль, 2,0 екв.) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш гасили водою і водний шар екстрагували дихлорметаном. Потім об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄ та фільтрували. Розчинник видаляли *in vacuo* і потім залишок розбавляли в DMF (5,3 мл, 0,1 М). Додавали азид натрію (0,14 г, 2,1 ммоль, 4,0 екв.) і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 12 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення розчинник видаляли і неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного азиду (BBBBBB, 0,17 г, 0,20 ммоль, 39 %).

Стадія 2. У розчин азиду BBBBBB (0,16 г, 0,20 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,1 М) додавали триметилфосфін (0,035 мл, 0,40 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена.

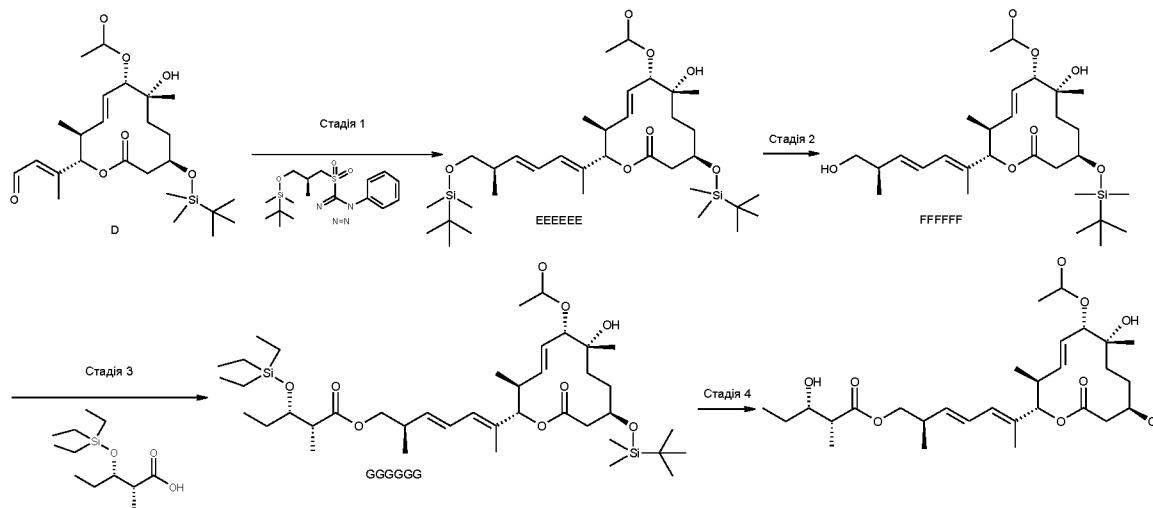
Додавали воду (0,014 мл, 0,8 ммоль, 4,0 екв.) і реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Розчинник видаляли і неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного аміну (CCCCC, 0,06 г, 0,16 ммоль, 79 %).

Стадія 3. У розчин аміну CCCCC (0,08 г, 0,21 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (2,0 мл, 0,1 M) при 0 °С додавали триетиламін (0,12 мл, 0,85 ммоль, 4,0 екв.), DMAP (26,1 мг, 0,21 ммоль, 1,0 екв.), після чого додавали 4-метилпіперазин-1-карбонілхлорид (0,07 г, 0,43 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 7 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Після висушування над сульфатом натрію та фільтрації розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідної сечовини (DDDDD, 0,069 г, 0,14 ммоль, 65 %).

Стадія 4. У розчин сполуки DDDDDD (3,0 мг, 0,006 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,5 мл, 0,1 M) за кімнатної температури додавали (R, E)-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бут-3-ен-1-ілпіролідін-1-карбоксилат SSSSS (3,7 мг, 0,012 ммоль, 2,0 екв.), монооксид моносрібла(I), моносрібла(III) (6,9 мг, 0,03 ммоль, 5,0 екв.), трифеніларсин (2,2 мг, 0,007 ммоль, 1,2 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,82 мг, 0,009, 0,15 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім суміш фільтрували крізь Celite®, Celite® промивали дихлорметаном та концентрували *in vacuo*. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 155, 2,7 мг, 0,0048 ммоль, 81 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,78-0,97 (m, 6 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,39 (m, 4 H) 1,43-1,61 (m, 2 H) 1,76-1,87 (m, 2 H) 2,22-2,47 (m, 7 H) 2,55-2,64 (m, 1H) 3,30-3,41 (m, 8 H) 3,90-4,00 (m, 2 H) 4,15-4,28 (m, 4 H) 5,02 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,14-5,30 (m, 3 H) 5,35-5,45 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,10 (d, J=11,42 Гц, 1H) 6,23-6,30 (m, 1H) 6,45 (d, J=0,88 Гц, 1H), MS (ES+) = 559,5 [M+H]⁺.

Сполуку 156 одержували відповідно до способу зі схеми 21.

Схема 21



Протокол синтезу сполуки 156

Стадія 1. У розчин (S)-5-((3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-метилпропіл)сульфоніл)-1-феніл-1Н-тетразолу (0,066 г, 0,17 ммоль, 2,0 екв.) в THF (2,0 мл, 0,04 M) в атмосфері азоту при -78 °С додавали краплями KHMDS (0,33 мл, 0,17 ммоль, 2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід D (0,040 г, 0,08 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °С протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (EEEEEE, 0,036 г, 0,06

ммоль, 68 %).

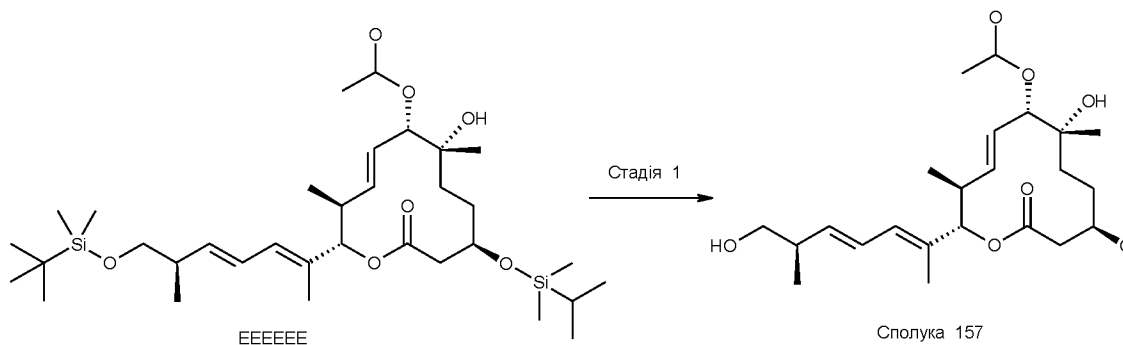
Стадія 2. У розчин сполуки EEEEEEE (0,037 г, 0,06 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (2,0 мл, 0,03 M) за кімнатної температури додавали п-толуолсульфонат піридинію (0,015 г, 0,06 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного первинного спирту (FFFFFFF, 0,02 г, 0,04 ммоль, 68 %).

Стадія 3. У розчин первинного спирту FFFFFFFF (5,0 мг, 0,009 ммоль, 1,0 екв.) та кислоти, (2R,3S)-2-метил-3-((триетилсиліл)окси)пентанової кислоти (3,5 мг, 0,014 ммоль, 1,5 екв.), у дихлорметані (0,3 мл, 0,03 M) додавали діізопропілетиламін (0,003 мл, 0,02 ммоль, 2,0 екв.), DMAP (1,1 мг, 0,009 ммоль, 1,0 екв.) та COMU (6,0 мг, 0,014 ммоль, 1,5 екв.) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Після завершення реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію. Після фільтрації та випарювання неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного естеру GGGGGG (5,0 мг, 0,006 ммоль, 70 %).

Стадія 4. У розчин естеру GGGGGG (4,0 мг, 0,005 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (0,1 мл, 0,005 M) за кімнатної температури додавали п-метокситолуолсульфонову кислоту (1,0 мг, 0,005 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 156, 1,2 мг, 0,002 ммоль, 40 %). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ, d₄) δ: 6,60 (dd, J=15,1, 11,0 Гц, 1H), 6,17 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,86 (dt, J=15,2, 6,3 Гц, 1H), 5,66-5,78 (m, 1H), 4,96-5,19 (m, 2H), 4,67 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 3,73 (ddd, J=8,3, 5,8, 4,5 Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44-2,67 (m, 3H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,37-1,55 (m, 3H), 1,15-1,24 (m, 4H), 0,82-1,07 (m, 5H), MS (ES⁺) = 561,3 [M+Na]⁺.

Сполуку 157 одержували за допомогою способу зі схеми 22.

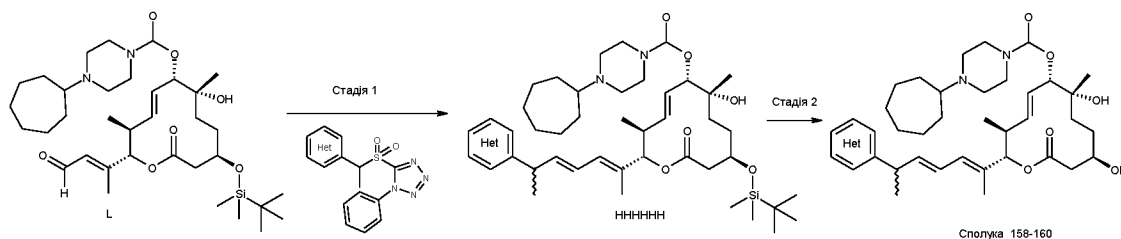
Схема 22



Стадія 1. Розчиняли проміжну сполуку EEEEEEE (40,6 мг, 0,062 ммоль, 1,0 екв.) в EtOH (2 мл) і додавали PPTS (1,562 мг, 6,217 мкмоль, 0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за к. т. Потім розчинник видаляли. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 25 до 80 % EtOAc/гексани) з одержанням необхідного продукту (сполука 157, 2,7 мг, 6,36 мкмоль, 10 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,72-0,89 (m, 3 H) 0,97 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,11-1,35 (m, 7 H) 1,42-1,56 (m, 2 H) 1,56-1,71 (m, 4 H) 2,02 (s, 3 H) 2,34-2,58 (m, 3 H) 3,32-3,54 (m, 3 H) 3,56-3,83 (m, 1H) 5,01 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,09 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,50-5,65 (m, 3 H) 6,03 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,25 (ddd, J=15,06, 10,79, 1,00 Гц, 1H). MS(ES⁺): 425,30 [M+H]⁺.

Сполуки 158-160 одержували за допомогою способу зі схеми 23.

Схема 23



Загальний протокол синтезу сполук 158-160

Стадія 1. У розчин відповідного сульфону (2,5 екв.) в THF (0,02 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (2,5 екв.) і перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (1,0 екв.) в THF (0,5 M). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (НННННН).

Стадія 2. У розчин карбамату НННННН (1,0 екв.) в метанолі (0,1 M) за кімнатної температури додавали п-толуолсульфонат піридинію (5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного карбамату (сполуки 158-160). Два діастереоізомери могли бути виділені після здійснення препаративної HPLC. Колонка: Waters Xbridge C18, 5 мкм OBD, 19 × 150 мм. Рухома фаза А: 0,1 % NH₄OH у воді (pH 10), рухома фаза В: 0,1 % NH₄OH в 100 % ацетонітрилі. Умови рухомої фази: ізократичний режим, 45 % В за 10 хв., 30 мл/хв.

Ілюстративний протокол синтезу сполуки 90 і розділення двох епімерів, сполуки 159 та сполуки 160

Стадія 1. У розчин 3-(1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридину (0,15 г, 0,45 ммоль, 2,1 екв.) в THF (4,8 мл, 0,04 M) в атмосфері азоту при -78 °C додавали краплями KHMDS (0,46 мл, 0,46 ммоль, 2,2 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями альдегід L (0,13 г, 0,21 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин і потім забезпечували її нагрівання до -20 °C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (НННННН, 0,08 г, 0,11 ммоль, 53 %).

Стадія 2. У розчин карбамату НННННН (0,08 г, 0,11 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (1,0 мл, 0,1 M) за кімнатної температури додавали п-толуолсульфонат піридинію (0,1 г, 0,55 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного карбамату (сполука 90, 0,015 г, 0,02 ммоль, 22 %) у вигляді суміші епімерів за атомом C16. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,70-0,93 (m, 4 H) 1,00 (d, J=6,78 Гц, 1H) 1,12-1,21 (m, 5 H) 1,24-1,50 (m, 14H) 1,55-1,76 (m, 11H) 1,90 (br. s., 2 H) 2,14 (s, 1H) 2,36-2,57 (m, 7 H) 3,22-3,43 (m, 5 H) 3,43-3,59 (m, 1H) 3,68 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,08 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,44-5,72 (m, 2 H) 5,82 (dd, J=15,43, 6,90 Гц, 1H) 6,03 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,09-6,25 (m, 1H) 7,16-7,21 (m, 3 H) 7,44 (d, J=7,28 Гц, 1H) 8,41 (br. s., 2 H), MS (ES⁺) = 638,8 [M+H]⁺.

Потім суміш піддавали розділенню за допомогою препаративної HPLC із застосуванням наступних параметрів: Колонка: Waters Xbridge C18, 5 мкм OBD, 19 × 150 мм. Рухома фаза А: 0,1 % NH₄OH у воді (pH 10), рухома фаза В: 0,1 % NH₄OH в 100 % ацетонітрилі. Умови рухомої фази: ізократичний режим, 45 % В за 10 хв., 30 мл/хв., фракція 1, Rt=5,9 хв., фракція 2, Rt=6,9 хв.

Сполука 159 (фракція 1, WiDr, $GI_{50}=13,3$ нМ, Panc05.04, $GI_{50}=15,0$ нМ)

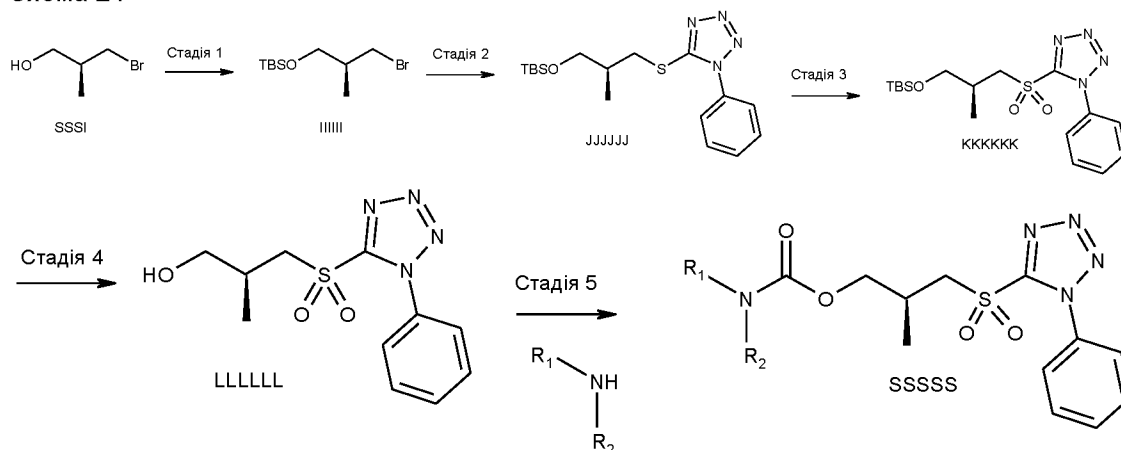
^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,82-1,00 (m, 3 H) 1,24-1,31 (m, 4 H) 1,34-1,60 (m, 12 H) 1,65-1,88 (m, 8 H) 1,96-2,12 (m, 1H) 2,45-2,67 (m, 7 H) 3,50 (br. s., 4 H) 3,59 (t, $J=7,03$ Гц, 1H) 3,68-3,88 (m, 1H) 4,95-5,10 (m, 1H) 5,17 (d, $J=10,54$ Гц, 1H) 5,54-5,79 (m, 2 H) 5,90 (dd, $J=15,06, 7,03$ Гц, 1H) 6,12 (d, $J=10,79$ Гц, 1H) 6,27 (ddd, $J=15,06, 10,79, 1,25$ Гц, 1H) 7,26 (d, $J=4,77$ Гц, 1H) 7,54 (dt, $J=4,51$ Гц, 1H) 8,41-8,58 (m, 2 H).

Сполука 160 (фракція 2, WiDr, $GI_{50}=29,5$ нМ, Panc05.04, $GI_{50}=15,8$ нМ)

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87-0,97 (m, 3 H) 1,23-1,30 (m, 4 H) 1,32-1,60 (m, 12 H) 1,64-1,78 (m, 7 H) 1,78-1,93 (m, 2 H) 1,99 (br. s., 1H) 2,42-2,68 (m, 6 H) 3,37-3,64 (m, 5 H) 3,76 (d, $J=6,53$ Гц, 1H) 5,03 (d, $J=9,54$ Гц, 1H) 5,17 (d, $J=10,54$ Гц, 1H) 5,54-5,78 (m, 2 H) 5,91 (dd, $J=14,93, 6,90$ Гц, 1H) 6,12 (d, $J=11,54$ Гц, 1H) 6,18-6,40 (m, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,41-7,66 (m, 1H) 8,40-8,60 (m, 2 H).

Синтез карбаматних (схема 24) і гетероциклічних (схема 25) фрагментів з бічним ланцюгом, одержаних у результаті реакції Жюліа

Схема 24



Загальний протокол синтезу карбаматного фрагмента, одержаного в результаті реакції Жюліа

Стадія 1. У розчин (S)-3-бром-2-метилпропанолу SSS (10,0 г, 65,3 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (300 мл, 0,1 M) при 0 °C додавали імідазол (6,7 г, 98,0 ммоль, 1,5 екв.), після чого додавали TBSCl (11,8 г, 78,4 ммоль, 1,2 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш фільтрували. Фільтрат промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням необхідного захищеного спирту (IIIII, 13,5 г, 50,5 ммоль, 77 %).

Стадія 2. У розчин NaH (2,4 г, 60,6 ммоль, 1,2 екв.) в DMF (200 мл, 0,2 M) при 0 °C додавали 1-феніл-1H-тетразол-5-тіол (9,9 г, 55,6 ммоль, 1,1 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Потім додавали розчин броміду IIIII (13,5 г, 50,5 ммоль, 1,0 екв.) при 0 °C і реакційну суміш поступово нагрівали до 80 °C протягом десяти годин. Коли визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена, реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили водою. Реакційну суміш концентрували і одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (JJJJJ, 15,6 г, 42,8 ммоль, 85 %).

Стадія 3. У розчин тетразолу JJJJJ (2,4 г, 6,5 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (60 мл, 0,1 M) при 0 °C додавали тетрагідрат молібдату амонію (0,8 г, 0,65 ммоль, 0,1 екв.) і пероксид водню (6,6 мл, 64,7 ммоль, 10,0 екв., 30 % розчин у воді). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом чотирьох годин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного сульфону (KKKKKK, 2,2 г, 5,4 ммоль,

84 %).

Стадія 4. У розчин сульфону KKKKKK (1,0 г, 2,5 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (25,0 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали п-толуолсульфонову кислоту (0,1 г, 0,5 ммоль, 0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою водного розчину бікарбонату натрію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт (LLLLLL, 0,7 г, 2,5 ммоль, 100 %) переносили без додаткового очищення.

Стадія 5. У розчин спирту LLLLLL (1,0 екв.) у дихлорметані (0,1 М) при -10°C додавали DMAP (1,1 екв.), DIEA (1,1 екв.) та 4-нітрофенілхлорформіат (1,1 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом ночі або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали відповідний амін. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом п'яти годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного сульфону (SSSSS).

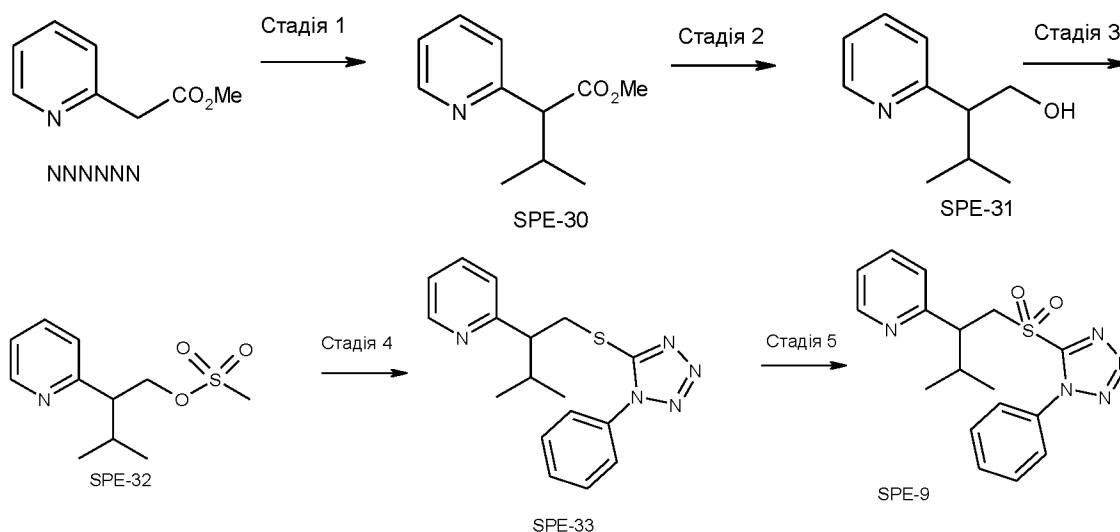
Ілюстративний протокол синтезу (S)-2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропілпіролідин-1-карбоксилату

Стадії 1-4 є аналогічними до вказаних вище.

Стадія 5. У розчин спирту LLLLLL (0,25 г, 0,89 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (1,5 мл, 0,5 М) при -10°C додавали DMAP (0,16 г, 1,3 ммоль, 1,5 екв.), DIEA (1,2 мл, 7,09 ммоль, 8,0 екв.) і 4-нітрофенілхлорформіат (0,7 г, 3,5 ммоль, 4,0 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом ночі або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали піролідин (0,37 мл, 4,4 ммоль, 5 екв.). Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і її перемішували за кімнатної температури протягом п'яти годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту, (S)-2-метил-3-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропілпіролідин-1-карбоксилату (0,32 г, 0,84 ммоль, 95 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 -d) δ : 7,67-7,77 (m, 2H), 7,59-7,67 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=14,7, 4,3$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=11,0, 7,0$ Гц, 1H), 3,58 (dd, $J=14,7, 8,2$ Гц, 1H), 3,34-3,46 (m, 4H), 2,61-2,74 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 4H), 1,23 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Протокол синтезу 2-(3-метил-1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)бутан-2-іл)піридину

Схема 25



Стадія 1. Розчиняли сполуку NNNNNN (704 мг, 4,657 ммоль, 1 екв.) в THF (22,100 мл) при 0°C і додавали трет-бутоксид натрію (470 мг, 4,89 ммоль, 1,05 екв.). Даний реакційний розчин

ставав яскраво-жовтим, і його перемішували протягом 30 хв. за даної температури. Потім додавали 2-йодпропан (0,931 мл, 9,314 ммоль, 2 екв.) і реакційний розчин перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш гасили за допомогою насич. водн. розчину хлориду амонію і випарювали THF за допомогою роторного випарника. Водний шар, що залишився, двічі екстрагували за допомогою EtOAc і об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням необхідного неочищеного продукту (SPE-30, 477,5 мг, 2,471 ммоль, 53,1 %).

Стадія 2. Розчиняли сполуку SPE-30 (477,5 мг, 2,471 ммоль, 1 екв.) в THF (25,300 мл) при 0 °C і додавали краплями алюмогідрид літію (2,97 мл, 2,965 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до к. т. протягом 30 хв., потім перемішували за к. т. Реакційну суміш обережно гасили водою, за допомогою гідроксиду натрію та водою, потім перемішували протягом 30 хв. Осад відфільтровували і розчинник випарювали. Залишок екстрагували етером і об'єднані органічні речовини промивали водою та сольовим розчином, потім висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного необхідного продукту (SPE-31, 238 мг, 1,441 ммоль, 58 %).

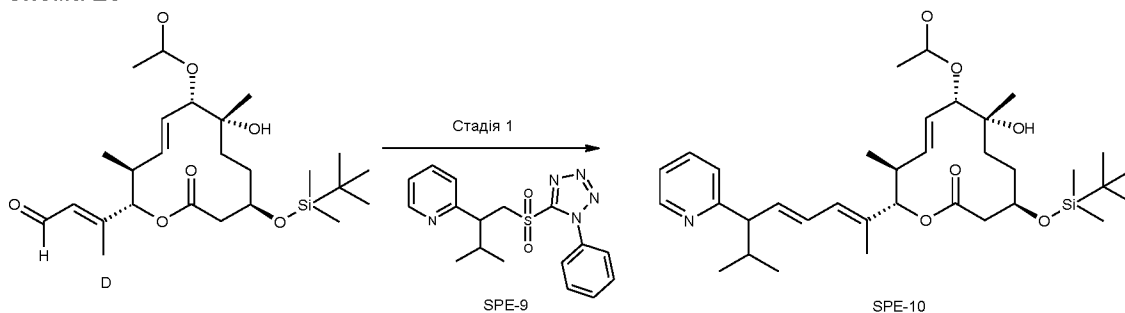
Стадія 3. Розчиняли сполуку SPE-31 (238 мг, 1,44 ммоль, 1 екв.) в DCM (8805 мкл) при 0 °C і додавали триетиламін (221 мкл, 1,584 ммоль, 1,1 екв.). Додавали краплями мезилхлорид (118 мкл, 1,512 ммоль, 1,05 екв.) і реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили за допомогою насич. водн. розчину бікарбонату натрію і водний шар повторно екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного необхідного продукту (SPE-32, 202 мг, 0,830 ммоль, 57,6 %).

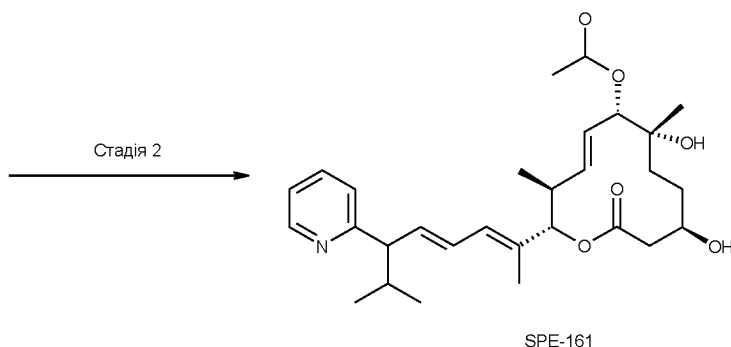
Стадія 4. Розчиняли сполуку SPE-32 (202 мг, 0,83 ммоль, 1 екв.) в DMF (8035 мкл) за к. т. і додавали карбонат цезію (379 мг, 1,162 ммоль, 1,4 екв.), після чого додавали 1-феніл-1H-тетразол-5-тіол (178 мг, 0,996 ммоль, 1,2 екв.). Суміш перемішували при 50 °C протягом 72 год. Додавали сольовий розчин і водний шар 3 рази екстрагували етером. Об'єднані органічні речовини промивали водою та сольовим розчином, потім висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc/гексани) одержували необхідний продукт (SPE-33, 130,3 мг, 0,400 ммоль, 48,2 %).

Стадія 5. Суспендували сполуку SPE-33 (130,3 мг, 0,40 ммоль, 1 екв.) в EtOH (2922 мкл) при -10 °C і додавали тетрагідрат молібдату амонію (24,74 мг, 0,02 ммоль, 0,05 екв.), після чого додавали пероксид водню (204 мкл, 2,002 ммоль, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували за даної температури протягом 3 год. Потім додавали 3 мл THF і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 36 год. Суміш гасили водою та за допомогою водн. розчину метабісульфіту натрію. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, шари розділяли, потім органічні речовини промивали водн. розчином тіосульфату натрію та водою. Органічні речовини висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc/гексани) одержували необхідний продукт (SPE-9, 92 мг, 0,257 ммоль, вихід 64,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,78-0,88 (m, 3 H) 0,93-1,02 (m, 3 H) 2,02-2,17 (m, 1H) 3,29-3,44 (m, 1H) 3,94-4,06 (m, 1H) 4,59-4,72 (m, 1H) 7,10-7,19 (m, 2 H) 7,60 (s, 6 H) 8,38-8,47 (m, 1H). MS(ES⁺): 358,30 [M+H]⁺.

Протокол синтезу сполуки 161

Схема 26



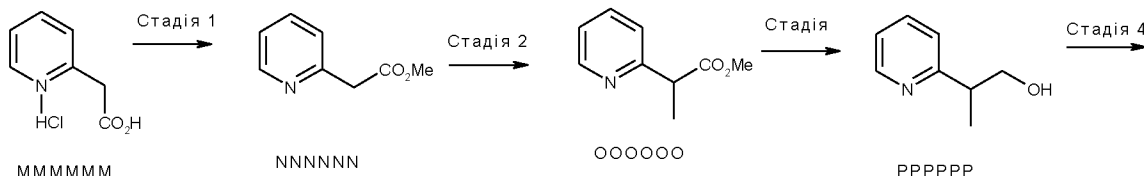


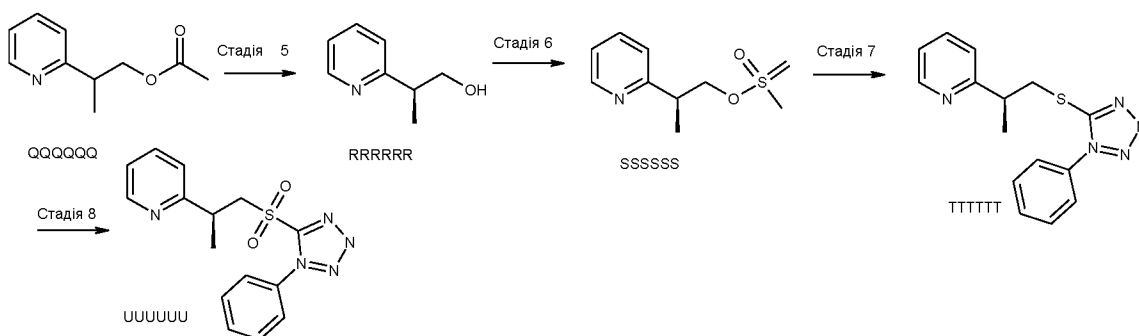
Стадія 1. У розчин сполуки SPE-9 (93 мг, 0,261 ммоль, 1,8 екв.) в DMF (247 мкл)/THF (998 мкл) 1:4 при -78°C повільно додавали 0,6 M NaHMDS (375 мкл, 0,225 ммоль, 1,55 M) у такий спосіб, щоб підтримувати температуру реакційної суміші нижче -70°C . Її перемішували протягом 30 хв. за даної температури. У даний охолоджений розчин жовтого кольору повільно додавали краплями розчин альдегіду D (70 мг, 0,145 ммоль, 1 екв.) в THF (198 мкл). Температуру реакції підтримували на рівні нижче -65°C . Ємність із альдегідом промивали за допомогою THF і вміст додавали краплями в охолоджену реакційну суміш. Потім її перемішували за температури від -70 до -60°C протягом 1 год. (температуру контуру для криогенної рідини встановлювали на рівні -65°C). Потім температуру контуру для криогенної рідини встановлювали на рівні -50°C і забезпечували перемішування реакційної суміші за даної температури протягом ночі. Реакційну суміш нагрівали до -40°C і додавали твердий хлорид амонію (33,9 мг, 0,634 ммоль, 4,37 екв.). Реакційну суміш додатково нагрівали до 0°C і додавали воду, після чого додавали толуол. Водний шар відділяли і потім органічний шар промивали сольовим розчином. Органічні речовини висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 40 % MTBE/гексани з тривалим утриманням 40 % MTBE/гексанів для елюювання продукту) одержували необхідний продукт (SPE-10, 29 мг, 0,047 ммоль, 32,6 %).

Стадія 2. Розчиняли сполуку SPE-10 (29 мг, 0,047 ммоль, 1 екв.) в THF (240 мкл) і додавали TBAF (94 мкл, 0,094 ммоль, 2 екв.). Розчин перемішували за к. т. протягом ночі. Розчин розбавляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Потім органічні речовини промивали сольовим розчином і органічні речовини висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc/гексани) одержували необхідний продукт (сполука 161, 14,4 мг, 0,028 ммоль, 61 %). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : ppm 0,76 (dd, $J=6,59$, 1,32 Гц, 3 H) 0,78-0,87 (m, 1H) 0,91 (d, $J=6,65$ Гц, 2 H) 0,99 (d, $J=6,78$ Гц, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,33-1,43 (m, 2 H) 1,55-1,65 (m, 2 H) 1,70-1,79 (m, 3 H) 2,00-2,04 (m, 1H) 2,05-2,19 (m, 4 H) 2,53 (br dd, $J=15,75$, 3,33 Гц, 3 H) 3,11-3,22 (m, 1H) 3,73-3,85 (m, 1H) 5,03-5,09 (m, 2 H) 5,51-5,63 (m, 1H) 5,66-5,76 (m, 1H) 5,99 (dd, $J=15,00$, 9,60 Гц, 1H) 6,13 (br d, $J=10,79$ Гц, 1H) 6,32-6,43 (m, 1H) 7,23-7,38 (m, 2 H) 7,72-7,83 (m, 1H) 8,41-8,52 (m, 1H). MS(ES $^{+}$): 500,58 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Загальний протокол синтезу (S)-2-(1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридину

Схема 27





Стадія 1. У розчин гідрохлоридної солі M M M M M M 2-(піридин-2-іл)оцтової кислоти (50,0 г, 288,0 ммоль, 1,0 екв.) у метанолі (500 мл, 0,5 М) при 0 °С додавали краплями тіонілхлорид (31,5 мл, 432,0 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш обережно гасили за допомогою карбонату натрію і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержаний продукт (N N N N N N, 41,5 г, 275,0 ммоль, 95 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2. У розчин естеру N N N N N N (41,5 г, 275,0 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1500 мл, 0,2 М) при 0 °С додавали 2-метилпропан-2-олат натрію (28,6 г, 288,3 ммоль, 1,05 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, після чого додавали йодметан (34,3 мл, 549,1 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і надлишок розчинника видаляли *in vacuo*. Потім неочищений матеріал екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Після фільтрації та випарювання розчинника суміш концентрували *in vacuo*. Одержаний у результаті метиловий естер (O O O O O O, 41,3 г, 250 ммоль, 91 %) переносили без очищення.

Стадія 3. У розчин метилового естеру O O O O O O (43,0 г, 260,3 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1500 мл, 0,1 М) при 0 °С додавали краплями алюмогідрид літію (312 мл, 312,4 ммоль, 1,2 екв., розчин у THF). Забезпечували поступове нагрівання реакційної суміші до 0 °С протягом 30 хвилин та потім до кімнатної температури протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш обережно гасили водою, за допомогою гідроксиду натрію та водою. Після перемішування суміші протягом 30 хвилин білий осад відфільтровували і розчинник видаляли *in vacuo*. Потім реакційну суміш екстрагували діетиловим етером і об'єднані органічні фракції промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержаний у результаті спирт (P P P P P P, 30,0 г, 219,0 ммоль, 84 %) переносили без очищення.

Стадія 4. У розчин спирту P P P P P P (30,0 г, 219,0 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (700 мл, 0,3 М) при 0 °С додавали триетиламін (61,5 мл, 437,4 ммоль, 2,0 екв.) та DMAP (2,7 г, 21,9 ммоль, 0,1 екв.). Додавали оцтовий ангідрид (24,8 мл, 262,4 ммоль, 1,2 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та фільтрували. Потім одержаний у результаті розчин випарювали і неочищений ацетат (Q Q Q Q Q Q, 37,0 г, 206,0 ммоль, 94 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 5. Розчиняли розчин ацетату Q Q Q Q Q Q (39,4 г, 219,8 ммоль, 1,0 екв.) в діетиловому етері (100 мл) і потім додавали 118 г силікагелю. Надлишок етеру видаляли *in vacuo* і неочищену тверду речовину потім розбавляли у водному буфері з pH 7 (1970 мл, 0,1 М) (гідроксид натрію / одноосновний фосфат натрію / вода). Потім додавали панкреатичну ліпазу II типу свині (3,3 г (15 мг/ммоль)) і реакційну суміш перемішували при 37 °С протягом чотирьох годин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. (Через чотири години перетворення досягало 40 % відповідно до ELSD, і енантімерний надлишок визначали за допомогою хіральної SFC, і було продемонстровано, що енантімерне співвідношення S:R становило 13:1). Силікагель відфільтровували і водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували. Продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани:етилацетат як елюент) з одержанням

необхідного спирту (RRRRRR, 12,5 г, 91 ммоль, 41 %).

Стадія 6. У розчин спирту RRRRRR (12,5 г, 91,0 ммоль, 1,00 екв.) у дихлорметані (570 мл, 0,16 М) за кімнатної температури додавали триетиламін (13,9 мл, 100,1 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і потім додавали метансульфонілхлорид (7,44 мл, 95,5 ммоль, 1,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою бікарбонату натрію і шари розділяли. Потім водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували *in vacuo*. Одержаний у результаті сульфонат SSSSSS (19,2 г, 89 ммоль, 98 %) переносили без додаткового очищення.

Стадія 7. У розчин сульфонату SSSSSS (19,2 г, 89 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (120 мл, 0,1 М) за кімнатної температури додавали карбонат цезію (40,7 г, 125,0 ммоль, 1,4 екв.) та 1-феніл-1Н-тетразол-5-тіол (19,1 г, 107,1 ммоль, 1,2 екв.). Одержану в результаті суміш перемішували при 50 °С протягом 48 годин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Після охолодження суміші до кімнатної температури додавали сольовий розчин і водний шар три рази екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином і висушували над сульфатом магнію. Після фільтрації розчинник видаляли *in vacuo* і залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат) з одержанням необхідного продукту (TTTTTT, 28,9 г, 88 ммоль, 99 %).

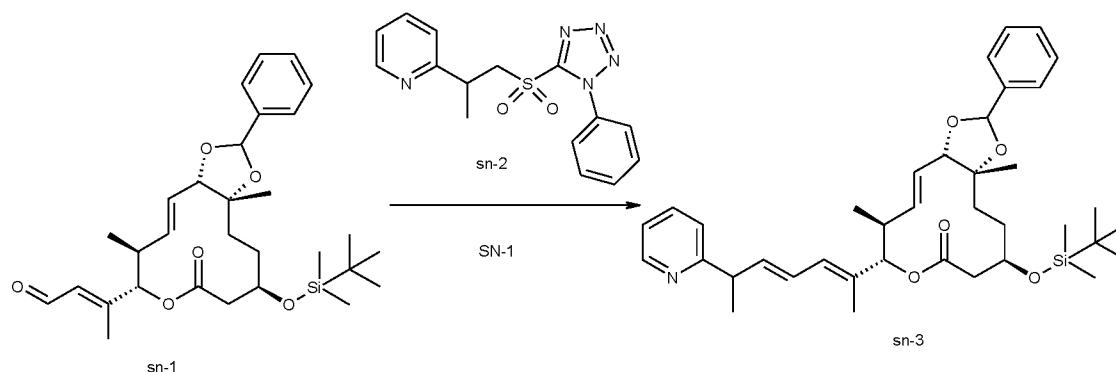
Стадія 8. У розчин сульфіді TTTTTT (31,5 г, 105,9 ммоль, 1,0 екв.) в EtOH (700 мл, 0,1 М) при -10 °С додавали тетрагідрат молібдату амонію (6,5 г, 5,3 ммоль, 0,05 екв.) і пероксид водню (108 мл, 1060 ммоль, 5,0 екв., 33 % водний розчин). Реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом чотирьох годин або поки не визначали за допомогою TLC або LCMS, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили водою та за допомогою розчину метабісульфіту натрію. Неочищений продукт збирали за допомогою фільтрації та очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексани:етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (UUUUUU, 23,2 г, 70,4 ммоль, 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 1,50 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,66 (br. s., 1H) 3,75 (quind, 1H) 3,94 (dd, J=14,81, 5,02Hz, 1H) 4,55 (dd, J=14,68, 7,91 Гц, 1H) 7,14-7,22 (m, 2 H) 7,29 (s, 1H) 7,57-7,70 (m, 6 H) 8,44-8,49 (m, 1H).

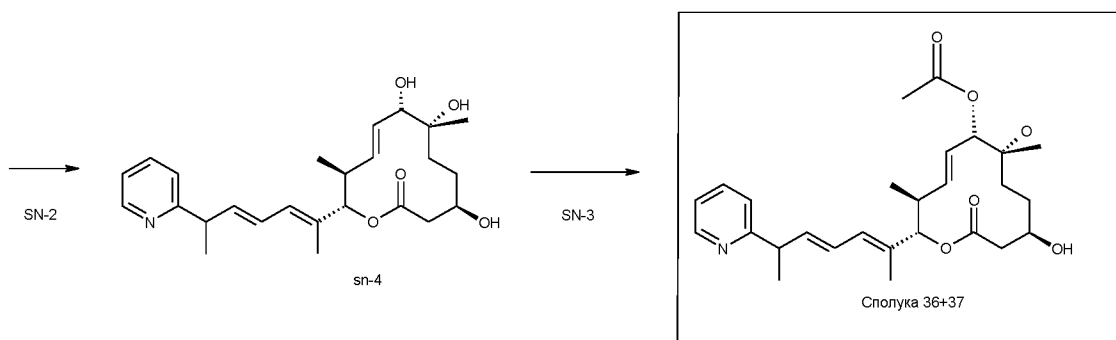
Рацемічний 2-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридин міг бути одержаний із застосуванням стратегії синтезу, аналогічної до описаної на схемі 23, за умови пропускання стадій 5 і 6 (розділення із застосуванням ліпази).

Інші гетероциклічні фрагменти, одержувані в результаті реакції Жюліа, в тому числі (3-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридин, 4-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридин, 4-(2-метил-3-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піримідин та 3-(1-((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)сульфоніл)пропан-2-іл)піридазин, одержували в аналогічний спосіб (стадії 5 та 6 (розділення із застосуванням ліпази) були пропущені, щоб одержати суміш, рацемічну за атомом C16), починаючи з відповідного гетероциклу.

Одержання рацемічних сполук 36 та 37

Схема 28





Стадія SN-1. У перемішуваний розчин сполуки sn-2 (2,55 екв.) в THF (30 мл) при -78°C в атмосфері N_2 повільно додавали KHMDs (2,55 екв., 0,5 М розчин у толуолі). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Потім повільно додавали альдегід sn-1 (1 г, 1,89 ммоль, 1,0 екв.) в THF (10 мл, кінцева конц. 0,047 М) при -78°C і реакційну суміш перемішували протягом 3,5 години за такої ж температури або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату і об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту sn-3 (1,08 г, 90 %).

Дані LCMS (ES+) $\text{M}+\text{Na}$ 654,4.

Стадія SN-2. Нагрівали перемішуваний розчин захищеного макролідіду sn-3 (530 мг, 0,837 ммоль, 1,0 екв.) у суміші оцтова кислота/вода (4:1) (0,042 М) при 80°C протягом 8 годин в атмосфері N_2 . Реакційну суміш випарювали і одержаний у результаті залишок розчиняли у воді та етилацетаті. Регулювали pH водного розчину до $\text{pH}=9$ шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 . Одержаний у результаті водний шар екстрагували за допомогою додаткової кількості етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту sn-4 (127 мг, 35 %).

Дані LCMS (ES+) $\text{M}+\text{Na}$ 430,2.

Стадія SN-3. У перемішуваний розчин триолу sn-4 (127 мг, 0,296 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,05 М) при 0°C в атмосфері N_2 додавали триетиламін (2 екв.), оцтовий ангідрид (1 екв.) і 4-диметиламінопіридин (0,2 екв.). Одержану в результаті суміш перемішували при 0°C протягом 1 години або поки не визначали за допомогою LCMS або TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 і додавали етилацетат. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням суміші сполук 36 і 37 (112 мг, 80 %).

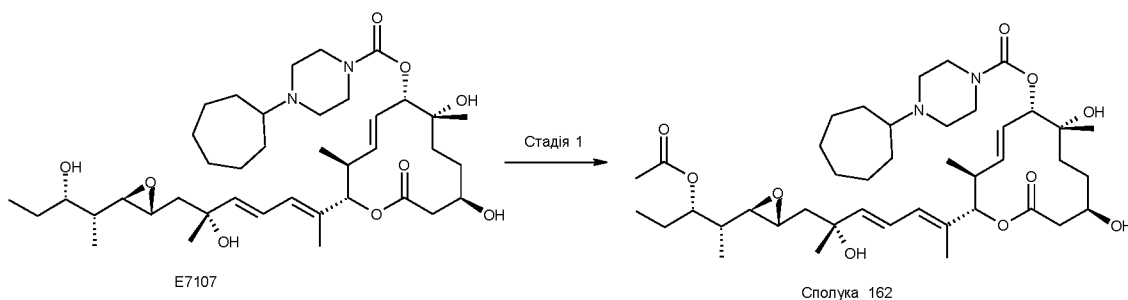
^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 0,83-0,96 (m, 3 H) 1,17-1,82 (m, 13 H) 2,08 (s, 3 H) 2,43-2,70 (m, 3 H) 3,40-3,83 (m, 3 H) 5,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H) 5,14 (d, $J=10,8$ Гц, 1H) 5,53-5,73 (m, 2 H) 5,92-6,05 (m, 1H) 6,07-6,18 (m, 1H) 6,25-6,38 (m, 1H) 7,06-7,21 (m, 2 H) 7,56-7,69 (m, 1H) 8,48 - 8,60 (m, 1H).

Дані LCMS (ES+) $\text{M}+\text{Na}$ 494,1.

Проміжну сполуку макролідного альдегіду sn-1 одержували, як вказано раніше (R. M. Kanada and D. Ito et. al., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4350-4355), і sn-2 одержували в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23.

Протокол синтезу сполуки 162

Схема 29



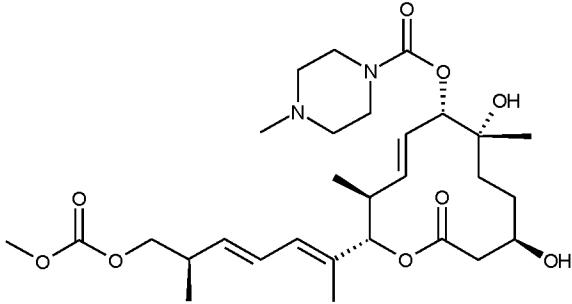
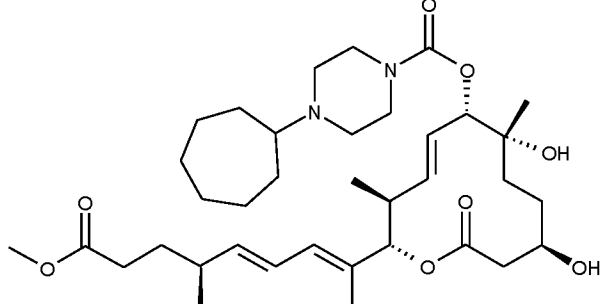
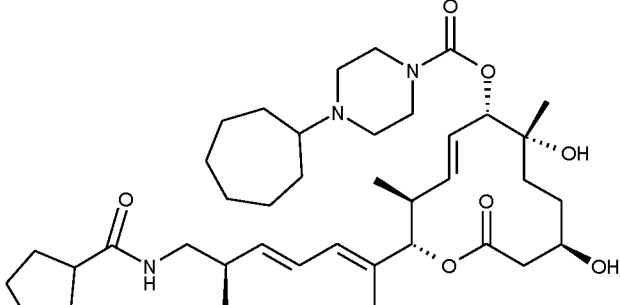
5 Стадія 1. У розчин сполуки E7107 (30 мг, 0,042 ммоль, 1,0 екв.) в DCE (1 мл) додавали DMAP (1,020 мг, 8,34 мкмоль, 0,2 екв.), основу Хуніга (0,037 мл, 0,209 ммоль, 5,0 екв.) та оцтовий ангідрид (4,72 мкл, 0,05 ммоль, 1,2 екв.). Через 2 год. реакційну суміш випарювали. В результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 10 % MeOH/DCM) одержували необхідний продукт (сполука 162, 24 мг, 0,032 ммоль, 76 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,01 (d, J=4,52 Гц, 6 H) 0,76-0,88 (m, 14 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,14 (s, 3 H) 1,18-1,25 (m, 3 H) 1,31-1,59 (m, 8 H) 1,63 (d, J=0,75 Гц, 4 H) 2,03 (s, 4 H) 2,27-2,58 (m, 4 H) 10 2,71-2,86 (m, 3 H) 3,10-3,24 (m, 2 H) 3,71-3,82 (m, 1H) 3,89 (d, J=6,78 Гц, 2 H) 4,89 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,01 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,50-5,65 (m, 3 H) 6,05 (s, 1H) 6,12-6,28 (m, 1H). MS(ES⁺): 761,73 [M+H]⁺.

Таблиця 8

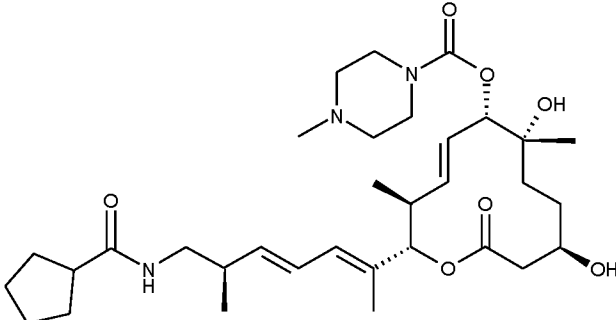
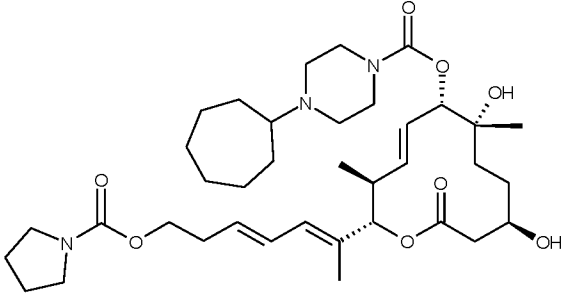
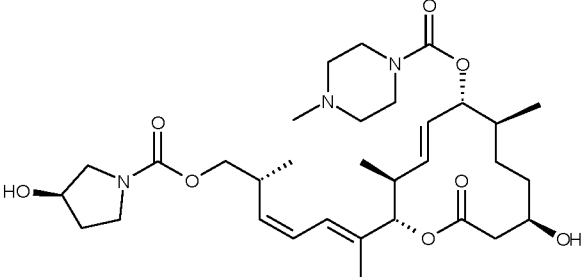
Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES ⁺)
147 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(4-Циклопропілтриазол-1-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) 0,78-0,98 (m, 6 H) 0,99-1,06 (m, 3 H) 1,19-1,28 (m, 4 H) 1,28-1,43 (m, 2 H) 1,50-1,62 (m, 14 H) 1,63-1,75 (m, 6 H) 1,85-1,99 (m, 2 H) 2,41-2,68 (m, 7 H) 2,73-2,89 (m, 1H) 3,39-3,62 (m, 4 H) 3,75 (br. s., 2 H) 4,07-4,26 (m, 2 H) 5,01 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,13 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55-5,74 (m, 3 H) 6,01-6,07 (m, 1H) 6,10-6,20 (m, 1H)	683,5

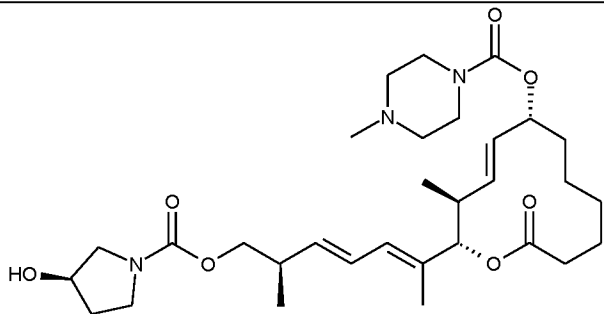
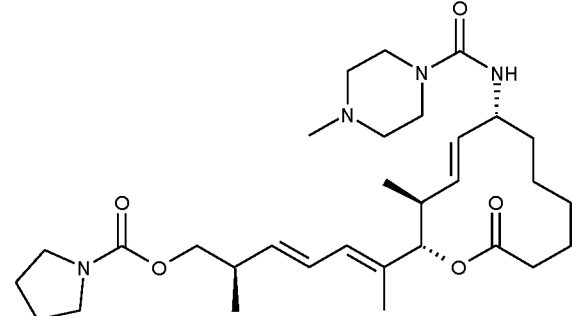
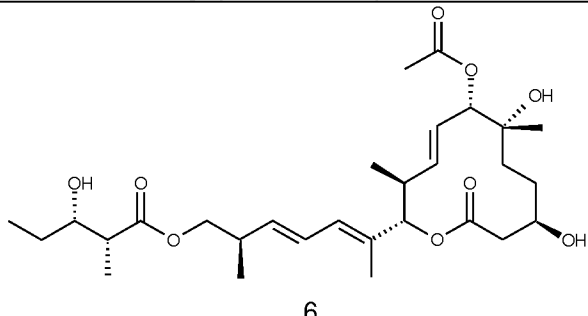
Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 148 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6S)-7-метоксикарбонілокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 0,91 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,09 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,11-1,19 (m, 1H) 1,23 (s, 3 H) 1,30-1,46 (m, 3 H) 1,50-1,69 (m, 2 H) 1,77 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,46-2,71 (m, 7 H) 3,41-3,70 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 3,78-3,84 (m, 1H) 3,92-4,09 (m, 2 H) 4,96 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,07 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,53-5,81 (m, 3 H) 6,11 (d, J=10,54 Гц, 1H) 6,38 (dd, J=15,00, 10,85 Гц, 1H)	566,5
 149 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-9-метокси-6-метил-9-оксонона-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7,19 (s, 4H), 6,04-6,30 (m, 1H), 5,83-6,04 (m, 1H), 5,45-5,71 (m, 3H), 5,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,59 (s, 2H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,08-3,36 (m, 2H), 2,37-2,62 (m, 6H), 2,09-2,37 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,87 (br. s., 1H), 1,38-1,67 (m, 15H), 1,10-1,37 (m, 8H), 0,88-1,00 (m, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Гц, 3H)	647,5
 150 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(Циклопентанкарбоніламіно)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,04 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,27 (s, 3 H) 1,20-1,62 (m, 18 H) 1,65-1,78 (m, 5 H) 1,79-1,87 (m, 2 H) 1,90-2,01 (m, 2 H) 2,37-2,67 (m, 5 H) 2,72-2,84 (br.s., 4 H) 2,87-2,98 (m, 1H) 3,04-3,14 (m, 1H) 3,25-3,36 (m, 1H) 3,66 (br. s., 4 H) 3,71-3,80 (m, 1H) 5,02 (d, J=9,41 Гц, 1H) 5,16 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,43 (t, J=5,34 Гц, 1H) 5,55-5,66 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,06, 9,29 Гц, 1H) 6,09 (d, J=11,17 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,00, 10,85 Гц, 1H)	686,6

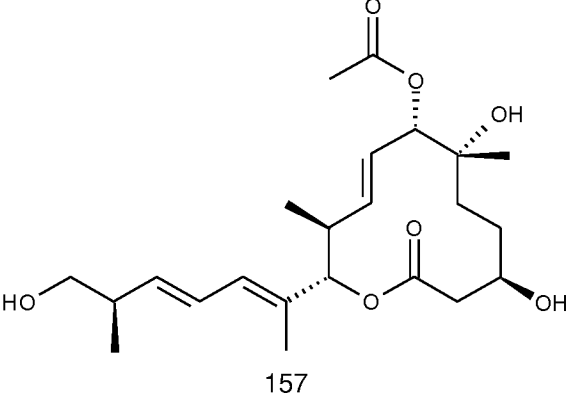
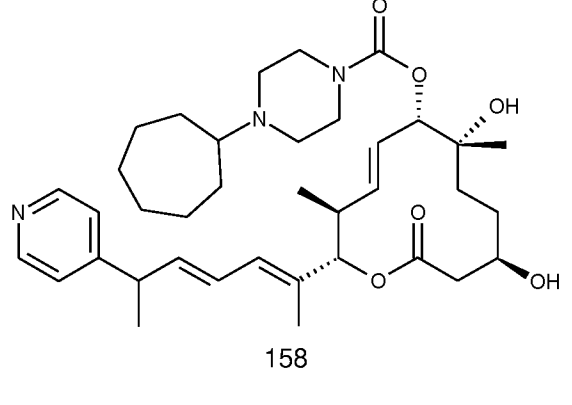
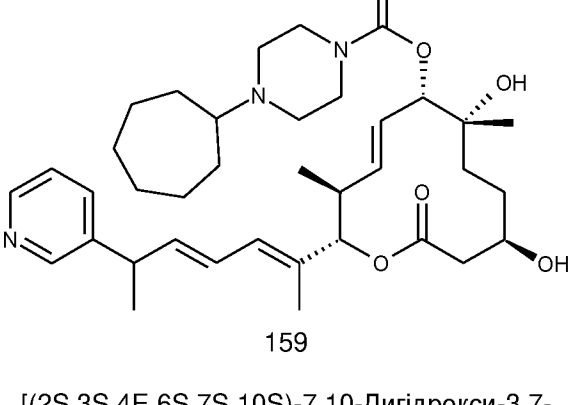
Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 151 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6R)-7-(Циклопентанкарбоніламіно)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 0,88 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,02 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,21 (m, 3 H) 1,27-1,44 (m, 6 H) 1,53-1,72 (m, 6 H) 1,74 (s, 3 H) 1,76-1,84 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,41-2,63 (m, 10 H) 3,05-3,17 (m, 2 H) 3,54 (br.s., 1H) 3,79 (br. s., 1H) 4,94 (d, J=9,66 Гц, 1H) 5,04 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,54-5,64 (m, 2 H) 5,65-5,77 (m, 1H) 6,02-6,13 (m, 1H) 6,22-6,34 (m, 1H) 7,78-7,86 (m, 1H)	604,4
 152 Естер [(2R,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-7-[оксо(1-піролідинил)метокси]гепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептил-1-піперазинкарбонової кислоти	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,71-0,88 (m, 6 H) 0,98-1,06 (m, 1H) 1,13-1,27 (m, 13 H) 1,29-1,52 (m, 10 H) 1,56 (br. s., 9 H) 1,61-1,70 (m, 4 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,34-2,59 (m, 7 H) 3,41 (d, J=5,27 Гц, 4 H) 3,65-3,78 (m, 2 H) 4,11 (t, J=6,78 Гц, 2 H) 4,88-5,02 (m, 1H) 5,08 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,43-5,68 (m, 3 H) 6,01 (d, J=10,29 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,06, 11,04 Гц, 1H)	674,3
 153 [(2S,3S,4E,6R,7R,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 0,97-1,03 (m, 6 H) 1,44-1,55 (m, 2 H) 1,67-1,85 (m, 5 H) 1,86-2,01 (m, 2 H) 2,37-2,62 (m, 11H) 3,02 (br. s., 1H) 3,20-3,32 (m, 1H) 3,38-3,63 (m, 9 H) 3,68-3,75 (m, 2 H) 3,79-4,10 (m, 2 H) 4,40-4,48 (m, 1H) 4,86 (t, J=10,10 Гц, 1H) 5,14 (dd, J=10,48, 5,58 Гц, 1H) 5,28-5,41 (m, 2 H) 5,55 (dd, J=14,93, 9,91 Гц, 1H) 6,20 (t, J=11,23 Гц, 1H) 6,36 (br. d, J=11,17 Гц, 1H)	606,5

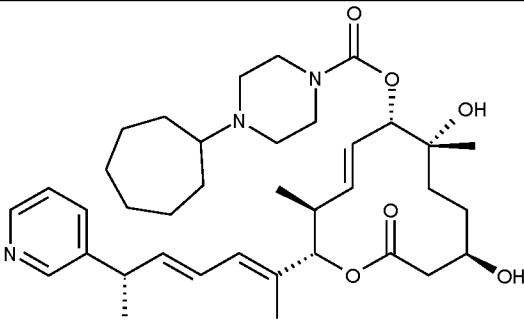
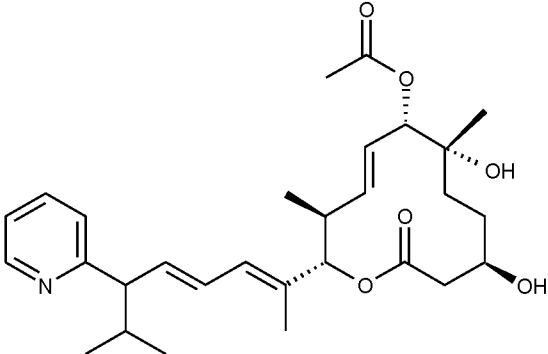
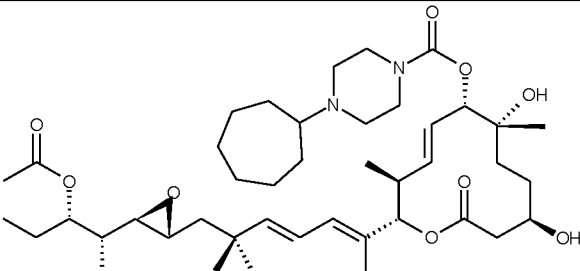
Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 154 [(2S,3S,4E,6R)-2-[(2E,4E,6R)-7-[(3R)-3-Гідроксипіролідин-1-карбоніл]окси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3-метил-12-оксо-1-азациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,97 (d, J=6,53 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,31-1,70 (m, 7 H) 1,71 (s, 3 H) 1,80-2,06 (m, 3 H) 2,21-2,32 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (br. s., 4 H) 2,56-2,64 (m, 1H) 3,42-3,59 (m, 6 H) 3,91-4,02 (m, 2 H) 4,15-4,26 (m, 1H) 4,45-4,50 (m, 1H) 5,14 (td, J=10,04, 5,14 Гц, 1H) 5,26-5,40 (m, 2 H) 5,58 (dd, J=15,06, 10,04 Гц, 1H) 5,65 (dd, J=15,12, 7,47 Гц, 1H) 6,06 (d, J=10,41 Гц, 1H) 6,27 (dd, J=14,62, 11,23 Гц, 1H)	575,4
 155 [(2R,3E,5E)-2-Метил-6-[(2S,3S,4E,6R)-3-метил-6-[(4-метилпіперазин-1-карбоніл)аміно]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]гепта-3,5-дієніл]піролідин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,78-0,97 (m, 6 H) 1,06 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,16-1,39 (m, 4 H) 1,43-1,61 (m, 2 H) 1,76-1,87 (m, 2 H) 2,22-2,47 (m, 7 H) 2,55-2,64 (m, 1H) 3,30-3,41 (m, 8 H) 3,90-4,00 (m, 2 H) 4,15-4,28 (m, 4 H) 5,02 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,14-5,30 (m, 3 H) 5,35-5,45 (m, 2 H) 5,67 (dd, J=15,06, 7,53 Гц, 1H) 6,10 (d, J=11,42 Гц, 1H) 6,23-6,30 (m, 1H) 6,45 (d, J=0,88 Гц, 1H)	559,5
 6 [(2S,3E,5E)-6-[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-2-іл]-2-метилгепта-3,5-дієніл]-(2R,3R)-3-гідрокси-2-метилпентаноат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 0,79 (d, J=6,8 Гц, 2H) 0,84 (t, J=7,5 Гц, 1H) 0,97 (d, J=6,78 Гц, 1H) 1,05-1,09 (m, 2 H) 1,14-1,32 (m, 5 H) 1,36 (dt, J=7,84, 3,98 Гц, 1H) 1,44-1,59 (m, 1H) 1,65 (d, J=1,00 Гц, 2 H) 1,96 (s, 2 H) 2,16-2,39 (m, 3 H) 3,03 (dt, J=3,51, 2,01 Гц, 2 H) 3,38 (dt, J=3,26, 1,63 Гц, 1H) 3,46-3,63 (m, 1H) 3,69 (br. s., 1H) 3,78-4,04 (m, 1H) 4,46 (br. s., 1H) 4,67 (s, 1H) 4,95 (d, J=10,04 Гц, 2 H) 5,46-5,65 (m, 2 H) 5,99 (d, J=12,05 Гц, 1H) 6,25 (dd, J=15,94, 10,92 Гц, 1H)	(M+Na) 561,3

Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 157 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,72-0,89 (m, 3 H) 0,97 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,11-1,35 (m, 7 H) 1,42-1,56 (m, 2 H) 1,56-1,71 (m, 4 H) 2,02 (s, 3 H) 2,34-2,58 (m, 3 H) 3,32-3,54 (m, 3 H) 3,56-3,83 (m, 1H) 5,01 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,09 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,50-5,65 (m, 3 H) 6,03 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,25 (ddd, J=15,06, 10,79, 1,00 Гц, 1H)	425,30
 158 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-4-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d₂) δ: 8,48 (d, J=3,6 Гц, 2H), 7,14 (d, J=4,6 Гц, 2H), 6,31 (dddd, J=15,2, 10,8, 4,5, 1,3 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=10,8, 1,0 Гц, 1H), 5,87 (dd, J=15,0, 7,5 Гц, 1H), 5,63-5,74 (m, J=9,7 Гц, 1H), 5,55 (ddd, J=15,4, 10,2, 1,8 Гц, 1H), 5,13 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,97 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,53 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 3,41 (br. s., 4H), 3,31 (br. d, J=7,2 Гц, 1H), 2,55 (d, J=3,5 Гц, 3H), 2,46 (br. s., 4H), 1,74 (d, J=1,3 Гц, 4H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,59-1,70 (m, 3H), 1,39 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,34-1,58 (m, 11H), 1,25-1,34 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,88 (dd, J=8,2, 6,9 Гц, 3H)	638,5
 159 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,82-1,00 (m, 3 H) 1,24-1,31 (m, 4 H) 1,34-1,60 (m, 12 H) 1,65-1,88 (m, 8 H) 1,96-2,12 (m, 1H) 2,45-2,67 (m, 7 H) 3,50 (br. s., 4 H) 3,59 (t, J=7,03 Гц, 1H) 3,68-3,88 (m, 1H) 4,95-5,10 (m, 1H) 5,17 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,54-5,79 (m, 2 H) 5,90 (dd, J=15,06, 7,03 Гц, 1H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,27 (ddd, J=15,06, 10,79, 1,25 Гц, 1H) 7,26 (d, J=4,77 Гц, 1H) 7,54 (dt, J=4,51 Гц, 1H) 8,41-8,58 (m, 2 H)	638,5

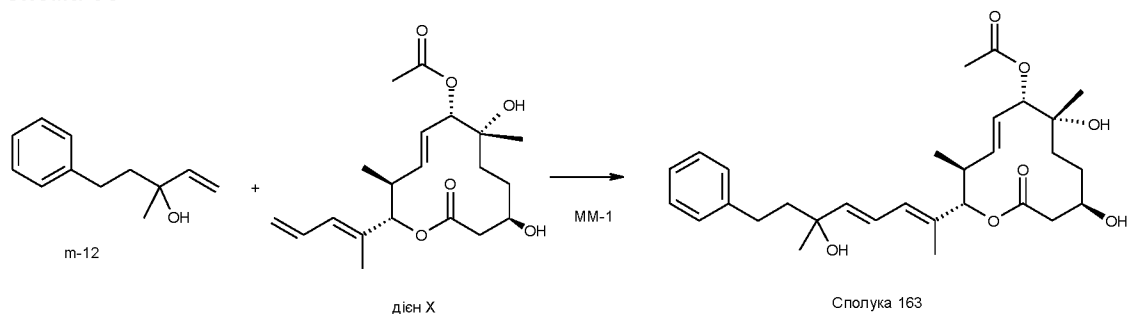
Сполуки 147-162

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 160 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,87-0,97 (m, 3 H) 1,23-1,30 (m, 4 H) 1,32-1,60 (m, 12 H) 1,64-1,78 (m, 7 H) 1,78-1,93 (m, 2 H) 1,99 (br. s., 1H) 2,42-2,68 (m, 6 H) 3,37-3,64 (m, 5 H) 3,76 (d, J=6,53 Гц, 1H) 5,03 (d, J=9,54 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,54-5,78 (m, 2 H) 5,91 (dd, J=14,93, 6,90 Гц, 1H) 6,12 (d, J=11,54 Гц, 1H) 6,18-6,40 (m, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,41-7,66 (m, 1H) 8,40-8,60 (m, 2 H)	638,4
 161 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-7-метил-6-піридин-2-ілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ : ppm 0,76 (dd, J=6,59, 1,32 Гц, 3 H) 0,78-0,87 (m, 1H) 0,91 (d, J=6,65 Гц, 2 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,33-1,43 (m, 2 H) 1,55-1,65 (m, 2 H) 1,70-1,79 (m, 3 H) 2,00-2,04 (m, 1H) 2,05-2,19 (m, 4 H) 2,53 (br dd, J=15,75, 3,33 Гц, 3 H) 3,11-3,22 (m, 1H) 3,73-3,85 (m, 1H) 5,03-5,09 (m, 2 H) 5,51-5,63 (m, 1H) 5,66-5,76 (m, 1H) 5,99 (dd, J=15,00, 9,60 Гц, 1H) 6,13 (br d, J=10,79 Гц, 1H) 6,32-6,43 (m, 1H) 7,23-7,38 (m, 2 H) 7,72-7,83 (m, 1H) 8,41-8,52 (m, 1H)	500,58
 162 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E,6S)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-Ацетилоксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : ppm 0,01 (d, J=4,52 Гц, 6 H) 0,76-0,88 (m, 14 H) 0,99 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,14 (s, 3 H) 1,18-1,25 (m, 3 H) 1,31-1,59 (m, 8 H) 1,63 (d, J=0,75 Гц, 4 H) 2,03 (s, 4 H) 2,27-2,58 (m, 4 H) 2,71-2,86 (m, 3 H) 3,10-3,24 (m, 2 H) 3,71-3,82 (m, 1H) 3,89 (d, J=6,78 Гц, 2 H) 4,89 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,01 (d, J=9,29 Гц, 1H) 5,50-5,65 (m, 3 H) 6,05 (s, 1H) 6,12-6,28 (m, 1H)	761,73

Синтез сполук 163-174

Синтез сполуки 163

Схема 30



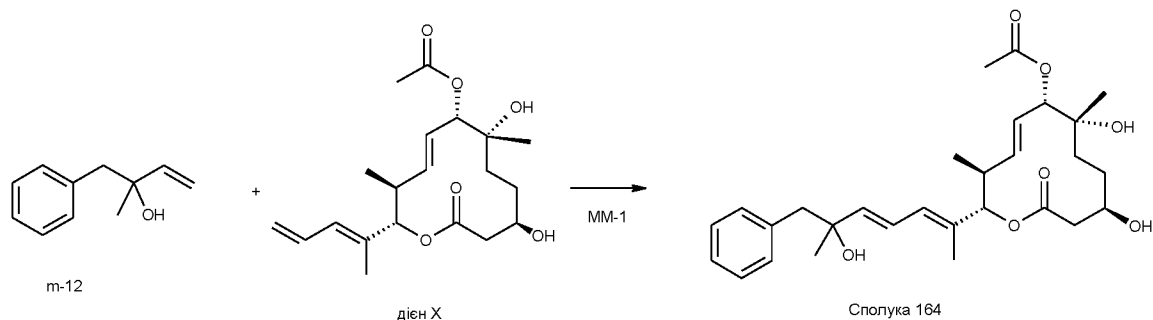
Стадія MM-1. У суміш макролідного дієну **x** (15 мг, 0,041 ммоль, 1,0 екв.) і комерційно доступного алілового спирту **m-12** (3,0 екв.) у дихлорметані (0,014 М) додавали каталізатор Ховейди-Граббса II покоління (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1 години або поки не визначали за допомогою TLC, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан:етилацетат як елюент) з одержанням указаної в заголовку сполуки **163** (12,6 мг, 59 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ: 0,90(d, J=6,4 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,23-1,47(m, 5 H) 1,48-1,74(m, 4 H) 1,77(s, 3 H) 1,79-1,94(m, 2 H) 2,10(s, 3 H) 2,47-2,74(m, 5 H) 3,54(d, J=10,4 Гц, 1H) 3,75(br. s., 1H) 5,09(d, J=8,8 Гц, 1H) 5,18(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,72(m, 2 H) 5,86(d, J=15,2 Гц, 1H) 6,13(d, J=10,8 Гц, 1H) 6,48(dd, J=15,2, 10,8 Гц, 1H) 7,10-7,22(m, 3 H) 7,23-7,31(m, 2 H).

Дані LCMS (ES+) M+Na 537,3.

Проміжний дієн **х** одержували, як вказано раніше (R. M. Kanada and D. Ito et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4350-4355).

Синтез сполуки 164

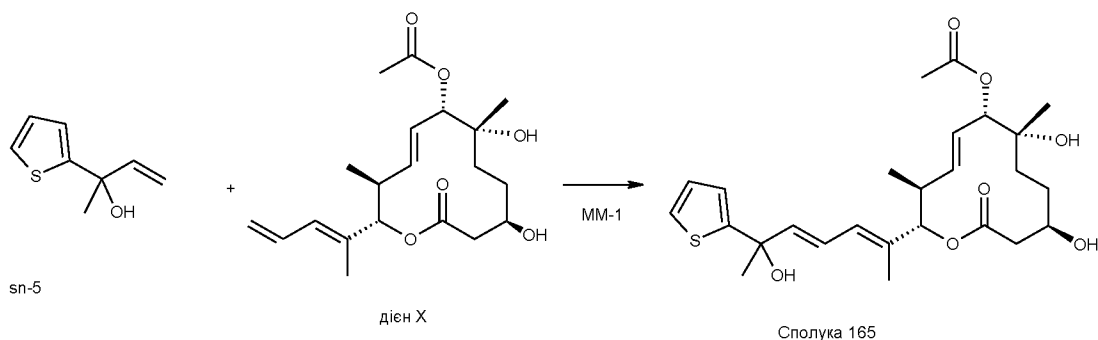
Схема 31



Указану в заголовку сполуку 164 (6,8 мг, 61 %) одержували із комерційно доступного алілового спирту m-12 (6,0 екв.) і макролідного дієну x (8,4 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії MM-1. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,80-0,95(m, 3 H) 1,15-1,46(m, 5 H) 1,60-1,78(m, 9 H) 1,90 (s, 1H) 2,10 (s, 3 H) 2,45-2,67 (m, 3 H) 3,51 (d, J=10,8 Гц, 1H) 3,76 (br. s., 1H) 5,09 (d, J=8,8 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,4 Гц, 1H) 5,57-5,71 (m, 2 H) 6,06 (d, J=14,8 Гц, 1H) 6,14 (d, J=10,0 Гц, 1H) 6,50 (ddd, J=15,2, 10,8, 8,4 Гц, 1H) 7,21-7,30 (m, 1H) 7,31-7,39 (m, 2 H) 7,40-7,49 (m, 2 H). Дані LCMS (ES+) M+Na 509,3.

Синтез сполуки 165

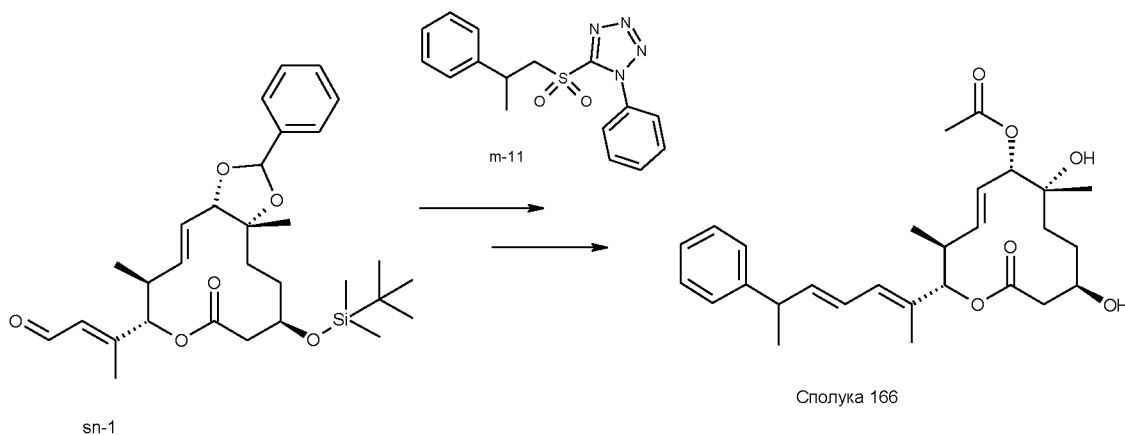
Схема 32



Указану в заголовку сполуку 165 (5,3 мг, 46 %) одержували із комерційно доступного тіофену sn-5 (29,9 мг, 0,194 ммоль, 8,3 екв.) і макролідного дієну x (8,6 мг, 0,0235 ммоль, 1,0 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для MM-1. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,82-0,98 (m, 3 H) 1,15-1,44 (m, 8 H) 1,47-1,88 (m, 5 H) 1,99-2,26 (m, 5 H) 2,44-2,74 (m, 3 H) 3,44-3,61 (m, 1H) 3,75 (br. s., 1H) 5,02-5,26 (m, 2 H) 5,53-5,75 (m, 2 H) 6,00-6,22 (m, 2 H) 6,47-6,63 (m, 1H) 6,89-7,03 (m, 2 H) 7,17-7,35 (m, 1H). Дані LCMS (ES+) $M+\text{Na}$ 515,1.

Синтез сполуки 166

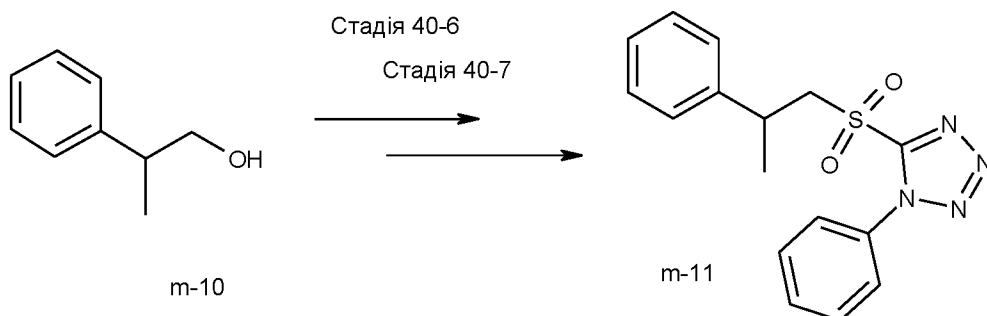
Схема 33



Указану в заголовку сполуку 166 одержували в аналогічний спосіб, як раніше було описано для реакції фрагментів, одержаних у результаті реакції Жюліа, з альдегідами. Проміжну сполуку макролідного альдегіду sn-1 одержували, як вказано раніше (R. M. Kanada and D. Ito et. al., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4350-4355).

Сульфонову проміжну сполуку m-11 одержували в наступний спосіб.

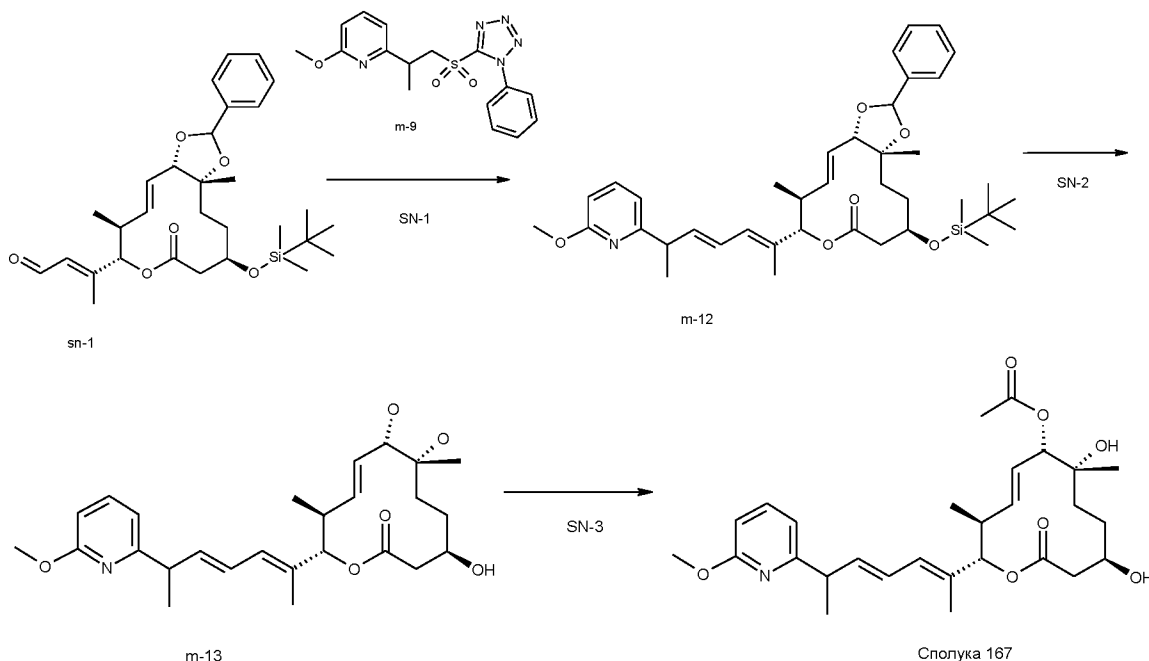
Схема 33



Сульфонову проміжну сполуку m-11 (48 мг, 22 % за 2 стадії) одержували із комерційно доступного спирту m-10 в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23. Дані LCMS (ES+) $M+\text{Na}$ 319,06.

Синтез сполуки 167

Схема 34

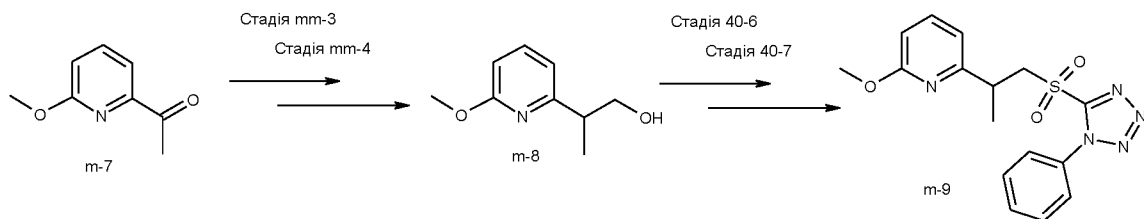


5 Продукт реакції сполучення **m-12** (62 мг, 99 %) одержували із альдегіду **sn-1** (50 мг, 0,095 ммоль, 1,0 екв.) та сульфону **m-9** (2,5 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-1. Дані LCMS (ES+) $M+Na$ 684,31. Одержували триол **m-13** (21 мг, 49 %) в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-2.

10 Указану в заголовку сполуку **167** (2,8 мг, 12 %) одержували із триолу **m-13** в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-3. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ : 0,80-0,95(m, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,73 (m, 8 H) 1,74 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 2,42-2,67 (m, 3 H) 3,48-3,62 (m, 2 H) 3,74 (br. s., 1H) 3,93 (s, 3 H) 5,08 (d, $J=8,40$ Гц, 1H) 5,16 (d, $J=10,40$ Гц, 1H) 5,57-5,70 (m, 2 H) 5,99-6,07 (m, 1H) 6,11 (d, $J=10,80$ Гц, 1H) 6,25-6,34 (m, 1H) 6,54 (d, $J=7,20$ Гц, 1H) 6,70 (d, $J=7,20$ Гц, 1H) 7,48 (t, $J=8,00$ Гц, 1H). Дані LCMS (ES+) $M+Na$ 524,2.

15 Сульфову проміжну сполуку **m-9** одержували в наступний спосіб.

Схема 35



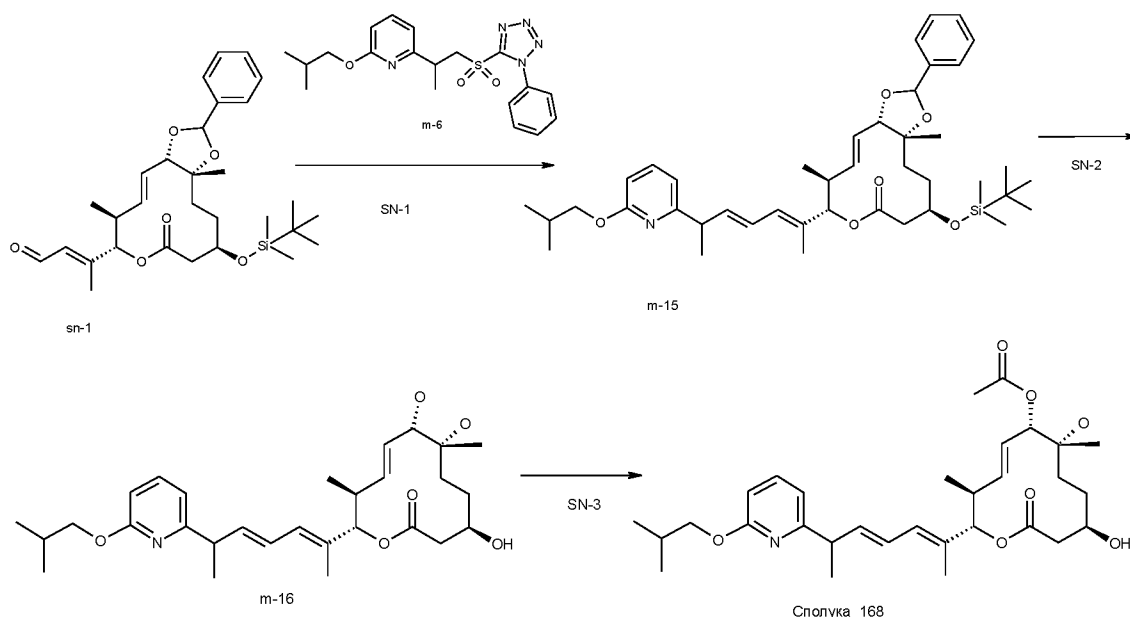
20 Сполуку **m-8** (426 мг, 63 % за 2 стадії) одержували в аналогічний спосіб, як описано для стадії **mm-3** і стадії **mm-4**. Дані LCMS (ES+) $M+Na$ 189,95.

Сполуку **m-9** (490 мг, 65 % за 2 стадії) одержували в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23. Дані LCMS (ES+) $M+Na$ 381,98.

Синтез сполуки **168**

25

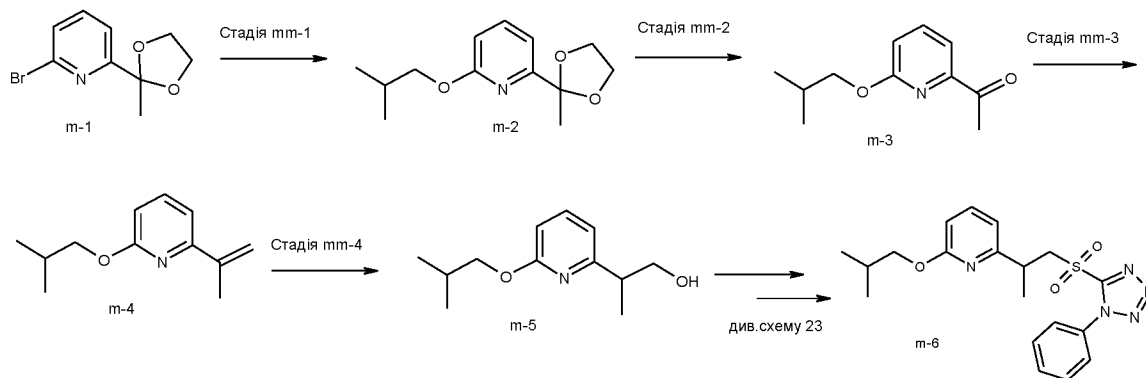
Схема 36



Продукт реакції сполучення m-15 (35 мг, 52 %) одержували із альдегіду sn-1 (50 мг, 0,095 ммоль, 1,0 екв.) і сульфону m-6 (2,0 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-1. Дані LCMS (ES+) M+Na 726,40. Одержували триол m-16 (11 мг, 45 %) в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-2.

Указану в заголовку сполуку 168 (9,4 мг, 75 %) одержували зі сполуки m-16 в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-3. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,84-0,94 (m, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,22-1,44 (m, 5 H) 1,49-1,59 (m, 1H) 1,64-1,76 (m, 4 H) 2,04-2,12 (m, 5 H) 2,46-2,66 (m, 3 H) 3,49-3,58 (m, 2 H) 3,68-3,80 (m, 1H) 4,04-4,09 (m, 2 H) 5,08 (d, J=8,8 Гц, 1H) 5,16 (d, J=11,2 Гц, 1H) 5,57-5,70 (m, 2 H) 5,98-6,06 (m, 1H) 6,11 (d, J=10,8 Гц, 1H) 6,25-6,34 (m, 1H) 6,53 (dd, J=8,4, 4,0 Гц, 1H) 6,67 (dd, J=7,2, 4,0 Гц, 1H) 7,46 (t, J=7,6 Гц, 1H).

Схема 37



Стадія mm-1. Додавали розчин ізобутанолу (1,2 екв.) у DME (2 мл) у суспензію трет-бутоксиду калію (1,3 екв.) в DME (3 мл, кінцева конц. 0,41 М) за кімнатної температури. Після перемішування при 50 °С протягом 30 хвилин у суміш додавали бромпіридин m-1 (0,5 г, 2,05 ммоль, 1,0 екв.). Після перемішування під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт m-2 (0,49 г) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія mm-2. У розчин діоксолану m-2 (0,49 г, 2,05 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,27 М) додавали 5 н. хлористоводневу кислоту (6,1 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 3 годин реакційну суміш гасили за допомогою 5 н. розчину гідроксиду натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт m-3 (0,39 г) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

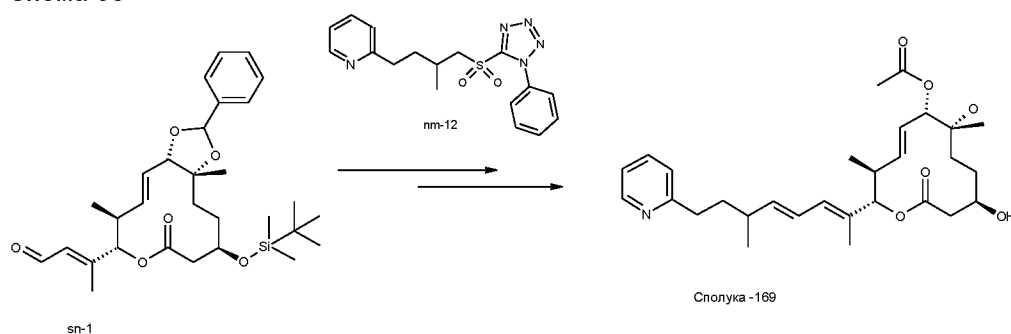
Стадія m-3. У суспензію йодиду метилтрифенілфосфонію (1,3 екв.) в THF (0,2 M) при 0 °C додавали краплями н-бутиллітій (1,3 екв., розчин у н-гексані). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин. Потім додавали краплями розчин піридинметилкетону m-3 (0,39 г, 2 ммоль, 1,0 екв.) в THF. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили водою і додавали етилацетат. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан:етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту m-4 (0,35 г, 91 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 1,01 (d, J=6,8 Гц, 6 H) 2,06-2,17 (m, 1H) 2,17 (s, 3 H) 4,11 (d, J=6,4 Гц, 2 H) 5,23 (s, 1H) 5,97 (s, 1H) 6,62 (d, J=8,0 Гц, 1H) 6,99 (d, J=7,6 Гц, 1H) 7,52 (dd, J=8,0, 7,6 Гц, 1H).

Стадія m-4. У розчин олефіну m-4 (0,35 г, 1,82 ммоль, 1,0 екв.) у дихлорметані (0,18 M) при 0 °C додавали 9-BBN (2,5 екв., розчин у гексані). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 4,5 години. Після охолодження до 0 °C реакційну суміш гасили водою, за допомогою 5 н. розчину гідроксиду натрію (4,0 екв.) та 30 % водного розчину пероксиду водню (4,0 екв.). Після перемішування за кімнатної температури протягом 1 години суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водним розчином тіосульфату натрію, водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан:етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту m-5 (0,26 г, 68 %). Дані LCMS (ES+) M+Na 232,02.

Необхідну проміжну сполуку m-6 (315 мг, 63 % за 2 стадії) одержували в аналогічний спосіб, як описано для схеми 23. Дані LCMS (ES+) M+Na 402,08.

Синтез сполуки 169

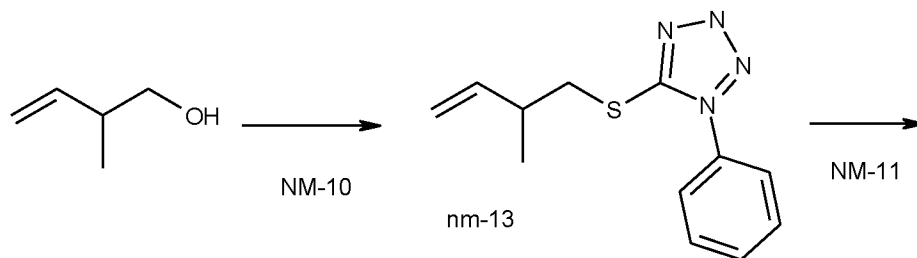
Схема 38

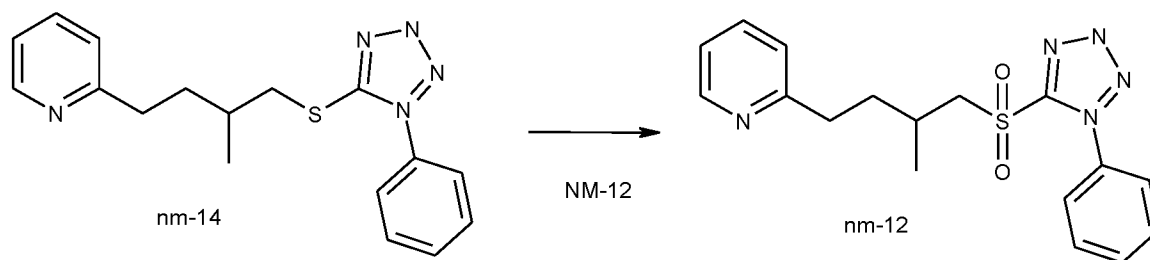


Указану в заголовку сполуку 169 (0,30 мг, 0,8 % за 3 стадії) одержували із альдегіду sn-1 (40,0 мг, 0,076 ммоль, 1,00 екв.) та nm-12 (1,81 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії SN-1, SN-2 та SN-3. MS(ES+): 522,16 (M+Na⁺).

Сульфонову проміжну сполуку nm-12 одержували у наступний спосіб.

Схема 39





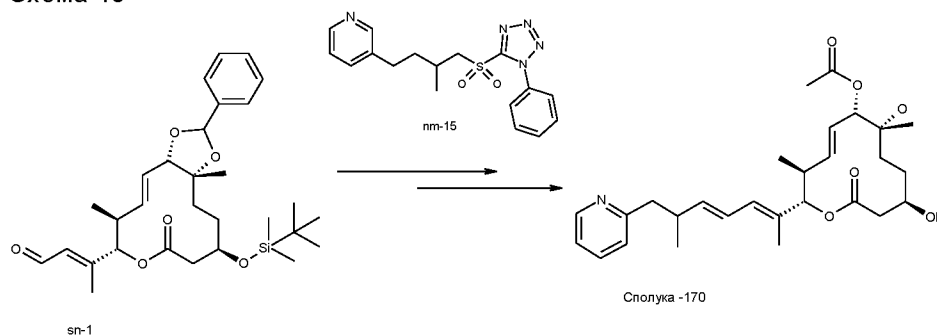
Стадія NM-10. Сполуку nm-13 (600 мг) одержували із 2-метил-3-бутен-1-олу (200 мг, 2,32 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 1,16 - 1,81(m, 3H) 2,65 - 2,72(m, 1H) 3,40 - 3,43(m, 2 H) 5,03 - 5,11(m, 2 H) 5,71 - 5,80(m, 1H) 7,27 - 7,35(m, 1H) 7,51 - 7,59(m, 4 H).

Стадія NM-11. Додавали краплями сполуку 9-BBN (3,00 екв., 0,4 М розчин у THF) у розчин сполуки nm-13 (300 мг, 1,22 ммоль, 1,00 екв.) в THF (2,5 мл) при 0 °C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Дану суміш додавали у розчин 2-бромпіридину (1,20 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,20 екв.) і карбонату калію (4,00 екв.) в диметилформаміді (4,00 мл) та дистильованій воді (1,50 мл). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 4 годин в атмосфері N_2 . Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, екстрагували етилацетатом, промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-14 разом із побічним продуктом (254 мг). Неочищений продукт nm-14 (254 мг) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія NM-12. Сполуку nm-12 (49,0 мг, 11 % за 2 стадії) одержували зі сполуки nm-14 (254 мг, 0,78 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для схеми 23. MS(ES⁺): 379,90 (M+Na⁺).

Синтез сполуки 170

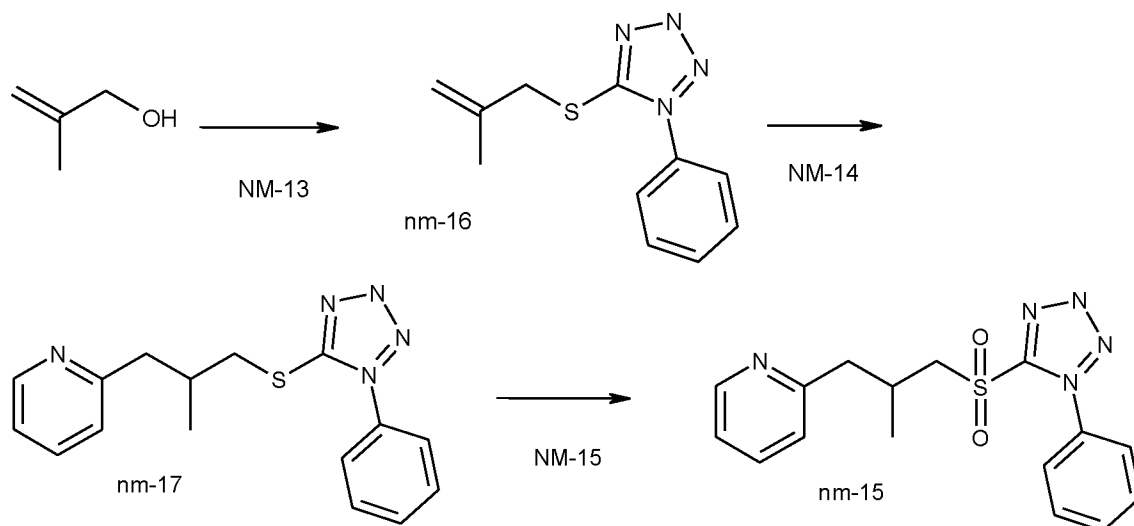
Схема 40



Указану в заголовку сполуку 170 (5,44 мг, 13 % за 3 стадії) одержували з альдегіду sn-1 (40,0 мг, 0,085 ммоль, 1,00 екв.) та сполуки nm-15 (1,72 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій SN-1, SN-2 та SN-3. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,86-0,89 (m, 3 H) 1,03 (d, J=6,40 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,41 (m, 2 H) 1,51-1,61 (m, 2 H) 1,68 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 2,47-2,54 (m, 2 H) 2,60-2,63 (m, 1H) 2,69-2,88 (m, 3 H) 3,55 (d, J=10,8 Гц, 1H) 3,71 - 3,82 (m, 1H) 5,09 (d, J=9,2 Гц, 1H) 5,14 (d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,67 (m, 2 H) 5,69-5,77 (m, 1H) 6,03-6,06 (m, 1H) 6,12-6,20 (m, 1H) 7,08 - 7,12 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 1H) 8,54 - 8,5 (m, 1H). MS(ES⁺): 508,07(M+Na⁺).

Сульфову проміжну сполуку nm-15 одержували у наступний спосіб.

Схема 41



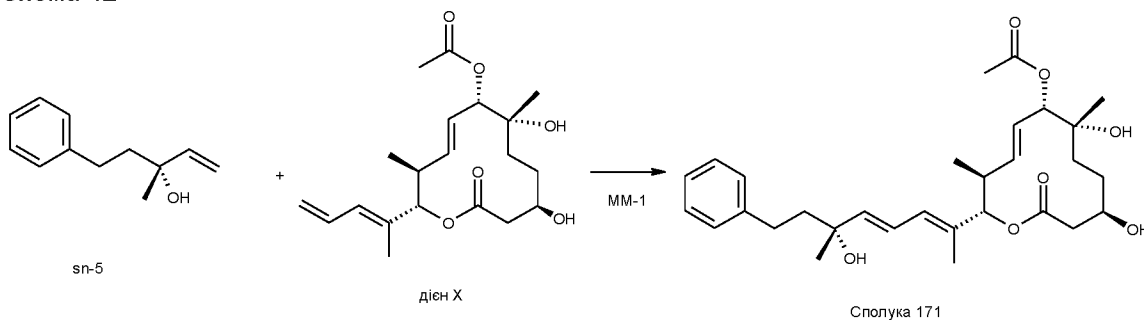
Стадія NM-13. Сполуку nm-16 (2,84 г, 88 %) одержували з металілового спирту (1,00 г, 13,9 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії № 40-6. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 1,84 (s, 3H) 4,05 (s, 2 H) 4,94 - 4,96 (m, 1H) 5,09 - 5,10 (m, 1H) 7,54 - 7,59 (m, 5 H).

Стадія NM-14. Сполуку nm-17 (150 мг, 56 %) одержували зі сполуки nm-16 (200 мг, 0,861 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії NM-11. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 1,01 (d, $J=6,80$ Гц, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 1H) 2,72 - 2,78 (m, 1H) 2,97 - 3,02 (m, 1H) 3,37 - 3,42 (m, 1H) 3,49 - 3,54 (m, 1H) 7,11 - 7,16 (m, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 6 H) 8,52 - 8,54 (m, 1H).

Стадія NM-15. Сполуку nm-15 (50,0 мг, 30 %) одержували зі сполуки nm-17 (150 мг, 0,482 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для схеми 23. MS(ES⁺): 365,92 (M+Na⁺).

Синтез сполуки 171

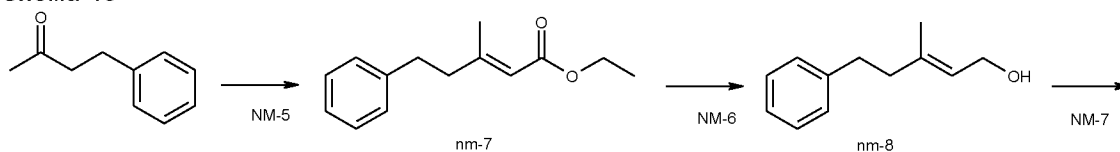
Схема 42

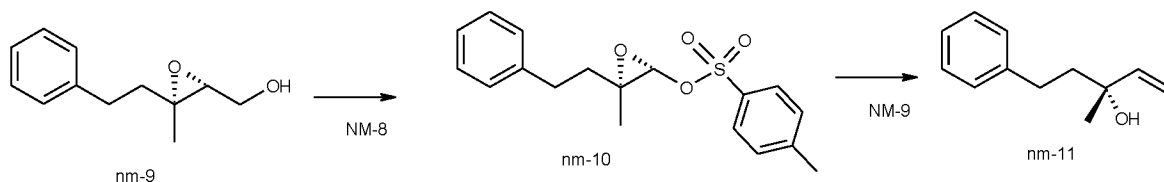


Указану в заголовку сполуку 171 (2,37 мг, 11,3 %) одержували з дієну x (15 мг, 0,041 ммоль, 1,0 екв.) і сполуки sn-5 (3,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадії MM-1. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,91 (d, $J=6,80$ Гц, 3 H) 1,22 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 1,22-1,58 (m, 4 H) 1,68 - 1,74 (m, 1H) 1,78 (s, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 1H) 2,08 (br. s., 1H), 2,10 (s, 3 H) 2,50 - 2,57 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 3 H) 3,52 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H) 5,09 (d, $J=9,20$ Гц, 1H) 5,18 (d, $J=10,8$ Гц, 1H) 5,59-5,71 (m, 1H) 5,86 (d, $J=15,2$ Гц, 1H) 6,13 (d, $J=10,8$ Гц, 1H) 6,47 (d, $J=15,2$ Гц, 1H) 6,49 (d, $J=15,2$ Гц, 1H) 7,18-7,19 (m, 2 H) 7,25-7,29 (m, 3 H). MS(ES⁺): 537,2 (M+Na⁺).

Проміжний алільний спирт nm-11 одержували, як описано, у наступний спосіб.

Схема 43





Стадія NM-5. У перемішуваний розчин триетилфосфоноацетату (1,30 екв.) в THF (0,673 М) додавали гідрид натрію (1,50 екв., чистота >60 %) при 0 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 60 хв. У реакційну суміш за кімнатної температури додавали бензилацетон (3,00 г, 20,2 ммоль, 1,00 екв.), потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом, органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-7 (4,30 г, 98 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 1,26 - 1,29 (m, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,42 - 2,46 (m, 2 H) 2,76 - 2,81 (m, 4 H) 4,12 - 4,17 (m, 2 H) 5,69 (s, 3 H) 7,16 - 7,31 (m, 5 H).

Стадія NM-6. У перемішуваний розчин сполуки nm-7 (4,30 г, 19,7 ммоль, 1,00 екв.) у толуолі (0,281 М) додавали краплями гідрид діізобутиламіню (2,20 екв., 1,02 М розчин у толуолі) при -78 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2,5 години. Реакційну суміш розбавляли водою, насич. розчином тартрату калію-натрію, етилацетатом і перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-8 (1,75 г, 50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 1,72 (s, 3 H) 2,30 - 2,34 (m, 2 H) 2,71 - 2,76 (m, 2 H) 4,12 - 4,13 (m, 2 H) 5,38 - 5,43 (m, 1H) 5,69 (s, 3 H) 7,16 - 7,30 (m, 5 H).

Стадія NM-7. У розчин ізопропоксиду титану (1,20 екв.) та 4-Å молекулярних сит (1,00 г) у дихлорметані (10 мл) додавали (-)-діетил-D-тартрат (1,50 екв.) у дихлорметані (2,0 мл) при -20 °С в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при -20 °С протягом 10 хв. Додавали сполуку nm-8 (1,75 г, 9,93 ммоль, 1,00 екв.) у дихлорметані (2,0 мл) у реакційну суміш при -20 °С. Реакційну суміш охолоджували до -30 °С і у реакційну суміш додавали трет-бутилгідропероксид (2,00 екв., 6,0 М розчин у нонані) у дихлорметані (1,0 мл, кінцева конц. 0,66 М). Реакційну суміш перемішували при -30 °С протягом 60 хв. У реакційну суміш додавали розчин води (20 мл), гептагідрату сульфату заліза (1,43 екв.) та D-(-)-винної кислоти (12,0 екв.), потім її перемішували при 0 °С протягом 20 хв. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та додатково екстрагували етилацетатом. Додавали 1 н. водний розчин NaOH (10 мл) до органічного шару і суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Потім у суміш додавали воду. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням суміші необхідного продукту nm-9 та (-)-діетил-D-тартрату. Неочищений продукт nm-9 (1,90 г) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

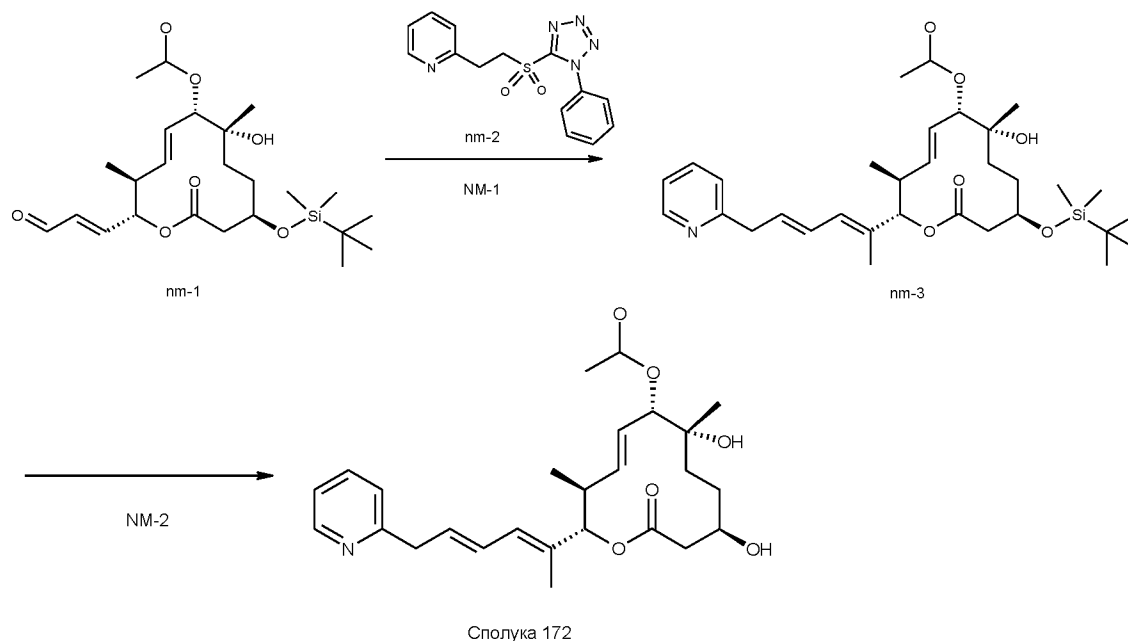
Стадія NM-8. Перемішували суміш неочищеного продукту nm-9 (1,90 г, 9,88 ммоль, 1,00 екв.), п-толуолсульфонілхлориду (2,00 екв.) і триетиламіну (5,00 екв.) у дихлорметані (15 мл, 0,659 М) за кімнатної температури протягом 60 хв. в атмосфері N₂. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-10 з побічним продуктом (3,80 г). Неочищений продукт nm-10 (3,80 г) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія NM-9. Додавали йодид натрію (4,00 екв.) у суміш неочищеного продукту nm-10 (1,00 г, 2,89 ммоль, 1,00 екв.) в THF (20 мл, 0,145 М) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 60 хв. Після того, як сполука nm-10 більше не виявлялась за допомогою TLC, у реакційну суміш додавали цинк-мідну пару (5,00 екв.). Реакційну суміш перемішували під час нагрівання зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, фільтрували крізь Celite®, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-11 (249 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 1,35

(s, 3H) 1,82 - 1,89 (m, 2 H) 2,62 - 2,69 (m, 2 H) 5,10 - 5,13 (m, 1H) 5,25 - 5,29 (m, 1H) 5,94 - 6,01 (m, 1H) 7,16 - 7,30 (m, 5 H).

Синтез сполуки 172

5 **Схема 44**

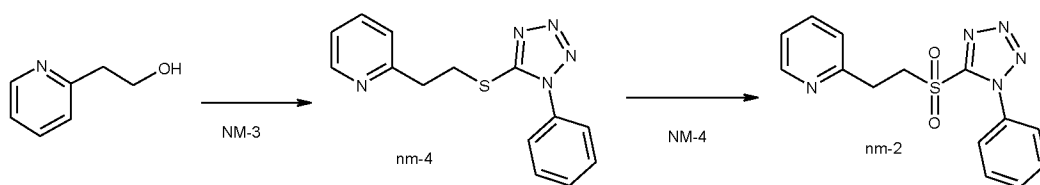


10 Стадія NM-1. У перемішуваний розчин сполуки nm-2 (50,0 мг, 0,159 ммоль, 1,52 екв.) в THF (2,00 мл) при -78°C в атмосфері N_2 повільно додавали KHMDS (1,60 екв., 0,50 М розчин у толуолі). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 60 хвилин. Повільно додавали альдегід nm-1 (50,0 мг, 0,104 ммоль, 1,0 екв.) в THF (1,00 мл, кінцева конц. 0,035 М) при -78°C . За такої ж температури реакційну суміш перемішували протягом 60 хв. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту nm-3 (32,0 мг, 54 %).

20 Стадія NM-2. У перемішуваний розчин сполуки nm-3 (18,0 мг, 0,032 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,032 М) повільно додавали фторид тетрабутиламонію (2,00 екв., 1,00 М розчин у THF) за кімнатної температури в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 60 хв. У реакційну суміш додавали фторид тетрабутиламонію (2,00 екв., 1,00 М розчин у THF) і потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Залишок очищували за допомогою препаративної колонкової хроматографії на силікагелі (лише етилацетат) з одержанням указаної в заголовку сполуки 172 (3,57 мг, 25 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ : 0,89 (d, $J=6,80$ Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,22-1,70 (m, 4 H) 1,74 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,48-2,64 (m, 3 H) 3,48-3,62 (m, 1H) 3,65 (d, $J=6,80$ Гц, 2 H) 3,72 - 3,78 (m, 1H) 5,08 (d, $J=8,80$ Гц, 1H) 5,16 (d, $J=10,40$ Гц, 1H) 5,57-5,70 (m, 2 H) 5,94-6,02 (m, 1H) 6,13 (d, $J=11,2$ Гц, 1H) 6,34-6,41 (m, 1H) 7,11 - 7,18 (m, 2H) 7,59 - 7,63 (m, 1H) 8,53 - 8,55 (m, 1H). MS(ES⁺): 480,18[M+Na⁺].

35 Альдегідну проміжну сполуку nm-1 одержували, як описано раніше (R. M. Kanada and D. Ito et. al., PCT Int. Appl, 2007, WO 2007043621), і сульфонову проміжну сполуку nm-2 одержували у наступний спосіб.

Схема 45

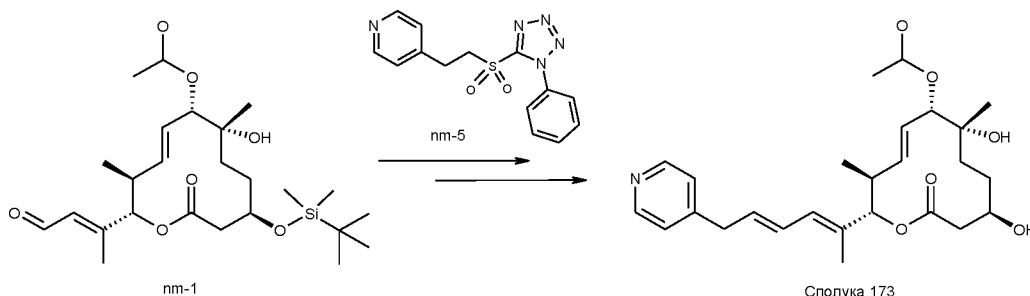


Стадія NM-3. Сульфід nm-4 (2,03 г, 88 %) одержували із 2-(2-гідроксилетил)піридину (1,00 г, 8,12 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 3,37-3,41 (m, 2 H) 3,81-3,86 (m, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,52-7,66 (m, 6 H) 8,55-8,57 (m, 1H), MS(ES⁺): 305,98[M+Na⁺].

Стадія NM-4. Сульфон nm-2 (132 мг, 40 %) одержували зі сполуки nm-4 (300 мг, 1,06 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано на схемі 23. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 3,46-3,50 (m, 2 H) 4,25-4,29 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,58-7,72 (m, 6 H) 8,49-8,50 (m, 1H), MS(ES⁺): 337,90[M+Na⁺].

Синтез сполуки 173

Схема 46

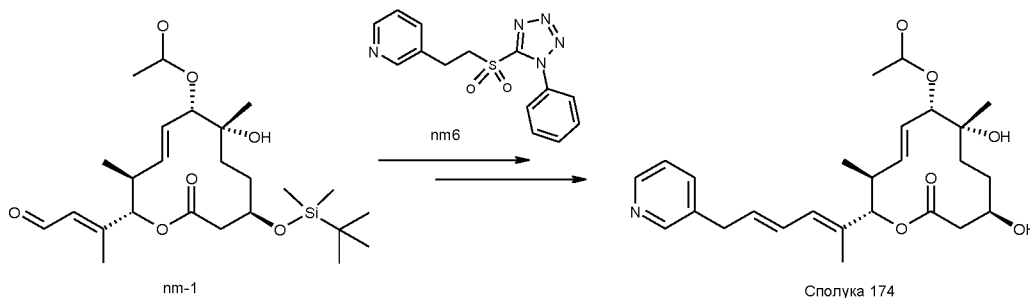


Указану в заголовку сполуку 173 (0,40 мг, 1,4 % за 2 стадії) одержували зі сполуки nm-1 (30 мг, 0,062 ммоль, 1,00 екв.) і сполуки nm-5 (2,55 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій NM-1 та 2. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,22-1,81 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,48-2,65 (m, 3 H) 3,44-3,52 (m, 3 H) 3,73-3,78 (m, 1H) 5,08 (d, J=9,20 Гц, 1H) 5,16 (d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,71 (m, 2 H) 5,82 - 5,89 (m, 1H) 6,10 - 6,13 (m, 1H) 6,28-6,34 (m, 1H) 7,11 - 7,13 (m, 2H) 8,50 - 8,52 (m, 2 H). MS(ES⁺): 480,18(M+Na⁺).

Сульфову проміжну сполуку nm-5 (357 мг, неочищену) одержували з 4-(2-гідроксилетил)піридину (1,00 г, 8,12 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій NM-3 та NM-4. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 3,29-3,33 (m, 2 H) 4,02-4,07 (m, 2 H) 7,22-7,23 (m, 2 H) 7,44-7,72 (m, 6 H) 8,59-8,60 (m, 1H).

Синтез сполуки 174

Схема 47



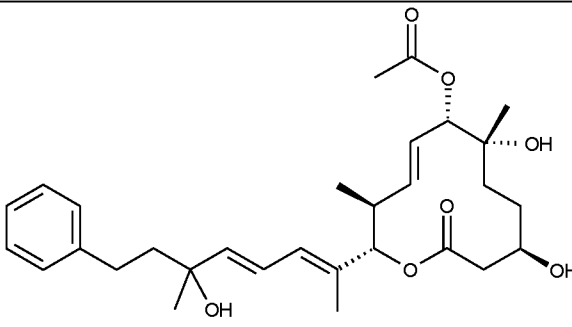
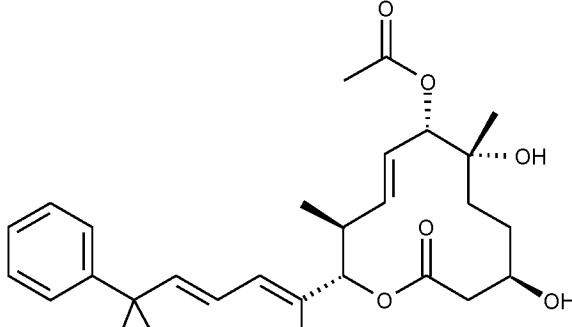
Указану в заголовку сполуку 174 (3,71 мг, 13,0 % за 2 стадії) одержували зі сполуки nm-1 (30 мг, 0,062 ммоль, 1,00 екв.) та сполуки nm-6 (2,55 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій NM-1 та NM-2. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89 (d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,22-1,73 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,48-2,65 (m, 3 H) 3,46 (d, J=6,80 Гц, 2 H) 3,51 (d, J=11,2 Гц, 1H) 3,72-3,76 (m, 1H) 5,08 (d, J=8,80 Гц, 1H) 5,15 (d, J=10,8 Гц, 1H) 5,57-5,72 (m, 2 H) 5,83 - 5,90 (m, 1H) 6,09 - 6,12 (m, 1H) 6,26-6,32 (m, 1H) 7,21 - 7,26 (m, 1H) 7,48 - 7,52 (m, 1H) 8,45 - 8,48 (m, 2 H). MS(ES⁺): 480,18(M+Na⁺).

Сульфонову проміжну сполуку nm-6 (2,30 г, неочищену) одержували із 3-(2-гідроксилетил)піридину (1,00 г, 8,12 ммоль, 1,00 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій NM-3 та NM-4. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 3,28-3,34 (m, 2 H) 4,01-4,05 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,44-7,73 (m, 6 H) 8,55-8,56 (m, 1H).

5

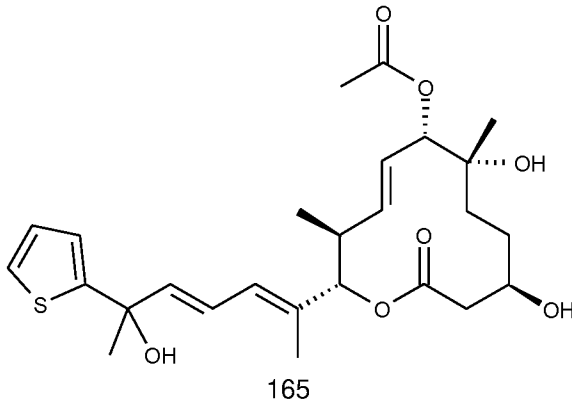
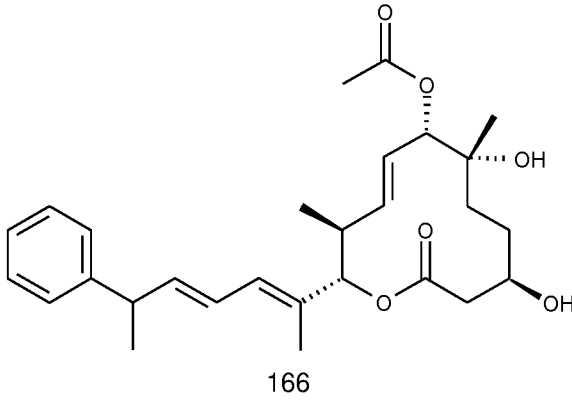
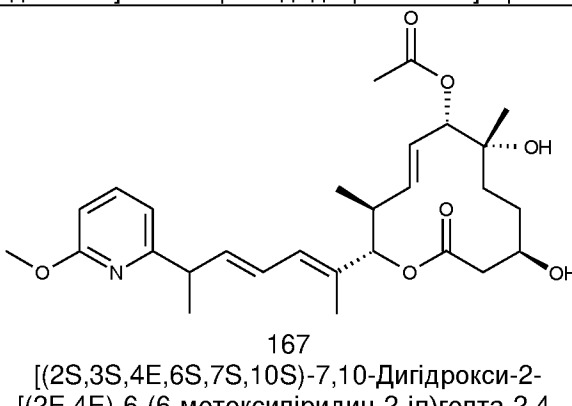
Таблиця 9

Сполуки 163-174

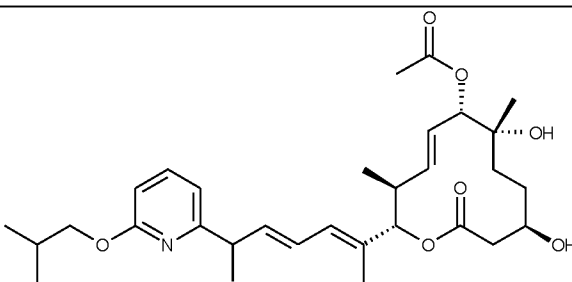
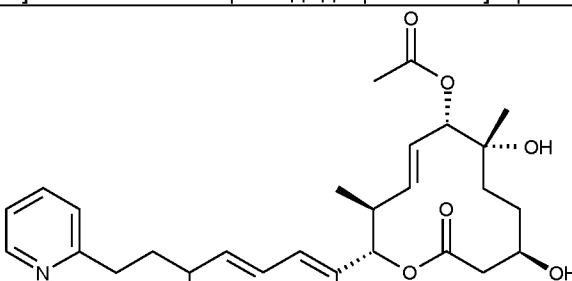
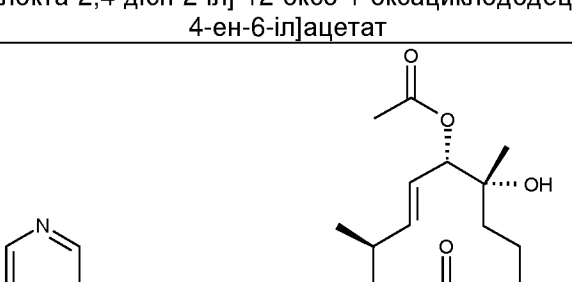
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 163 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,90(d, J=6,4 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,23-1,47(m, 5 H) 1,48-1,74(m, 4 H) 1,77(s, 3 H) 1,79-1,94(m, 2 H) 2,10(s, 3 H) 2,47-2,74(m, 5 H) 3,54(d, J=10,4 Гц, 1H) 3,75(br. s., 1H) 5,09(d, J=8,8 Гц, 1H) 5,18(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,72(m, 2 H) 5,86(d, J=15,2 Гц, 1H) 6,13(d, J=10,8 Гц, 1H) 6,48(dd, J=15,2, 10,8 Гц, 1H) 7,10-7,22(m, 3 H) 7,23-7,31(m, 2 H)	537,3 (M+Na⁺)
 164 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-фенілгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,80-0,95(m, 3 H) 1,15-1,46(m, 5 H) 1,60-1,78(m, 9 H) 1,90(s, 1H) 2,1(s, 3 H) 2,45-2,67(m, 3 H) 3,51(d, J=10,8 Гц, 1H) 3,76(br. s., 1H) 5,09(d, J=8,8 Гц, 1H) 5,17(d, J=10,4 Гц, 1H) 5,57-5,71(m, 2 H) 6,06(d, J=14,8 Гц, 1H) 6,14(d, J=10,0 Гц, 1H) 6,50(ddd, J=15,2, 10,8, 8,4 Гц, 1H) 7,21-7,30(m, 1H) 7,31-7,39(m, 2 H) 7,40-7,49(m, 2 H)	509,3 (M+Na⁺)

Таблиця 9

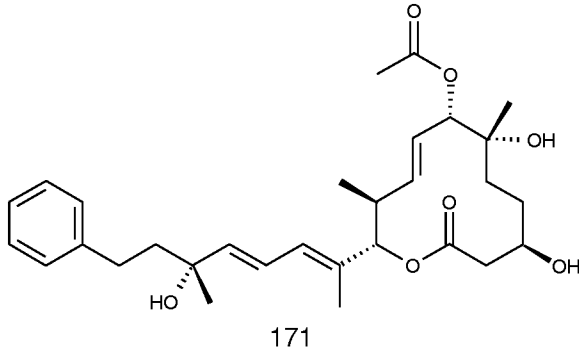
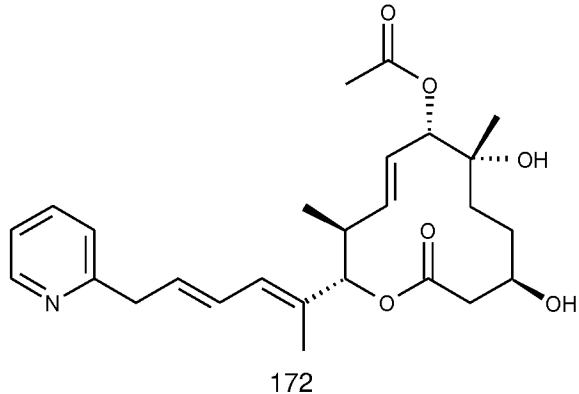
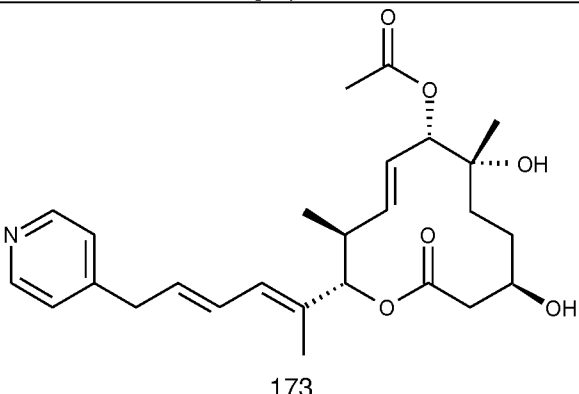
Сполуки 163-174

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 165 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-6-тіофен-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,82-0,98 (m, 3 H) 1,15-1,44 (m, 8 H) 1,47-1,88 (m, 5 H) 1,99-2,26 (m, 5 H) 2,44-2,74 (m, 3 H) 3,44-3,61 (m, 1H) 3,75 (br. s., 1H) 5,02-5,26 (m, 2 H) 5,53-5,75 (m, 2 H) 6,00-6,22 (m, 2 H) 6,47-6,63 (m, 1H) 6,89-7,03 (m, 2 H) 7,17-7,35 (m, 1H)	515,1 (M+Na⁺)
 166 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-фенілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,82-0,95(m, 3H) 1,21(s, 3 H) 1,21-1,45(m, 5H) 1,48-1,59(m, 2 H) 1,63-1,78(m, 5 H) 2,09(s, 3 H) 2,45-2,68(m, 3 H), 3,54(q, J=7,2 Гц, 1H), 3,75(br. s., 1H) 5,08(d, J=9,2 Гц, 1H) 5,15(d, J=10,4 Гц, 1H) 5,57-5,72(m, 2 H) 5,93(ddd, J=15,2, 7,2, 2,4 Гц, 1H) 6,10(d, J=10,4 Гц, 1H) 6,17-6,28(m, 1H) 7,16-7,32(m, 5 H)	493,2 (M+Na⁺)
 167 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-(6-метоксипіридин-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,80-0,95(m, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,24-1,73(m, 8 H) 1,74(s, 3 H) 2,09(s, 3 H) 2,42-2,67(m, 3 H) 3,48-3,62(m, 2 H) 3,74(br. s., 1H) 3,93(s, 3 H) 5,08(d, J=8,40 Гц, 1H) 5,16(d, J=10,40 Гц, 1H) 5,57-5,70(m, 2 H) 5,99-6,07(m, 1H) 6,11(d, J=10,80 Гц, 1H) 6,25-6,34(m, 1H) 6,54(d, J=7,20 Гц, 1H) 6,70(d, J=7,20 Гц, 1H) 7,48(t, J=8,00 Гц, 1H)	524,2 (M+Na⁺)

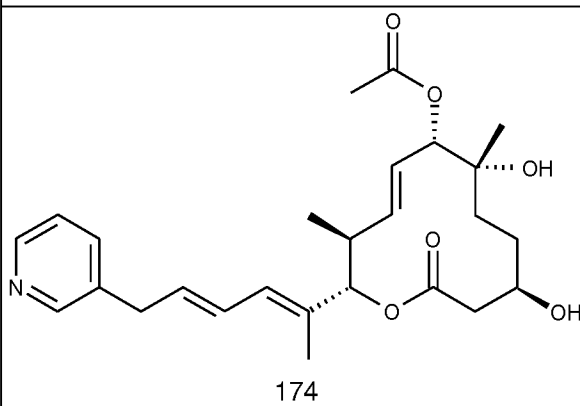
Сполуки 163-174

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 168 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-[6-(2-метилпропокси)піридин-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,84-0,94(m, 3 H) 1,00(s, 3 H) 1,02(s, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,22-1,44(m, 5 H) 1,49-1,59(m, 1H) 1,64-1,76(m, 4 H) 2,04-2,12(m, 5 H) 2,46-2,66(m, 3 H) 3,49-3,58(m, 2 H) 3,68-3,80(m, 1H) 4,04-4,09(m, 2 H) 5,08(d, J=8,8 Гц, 1H) 5,16(d, J=11,2 Гц, 1H) 5,57-5,70(m, 2 H) 5,98-6,06(m, 1H) 6,11(d, J=10,8 Гц, 1H) 6,25-6,34(m, 1H) 6,53(dd, J=8,4, 4,0 Гц, 1H) 6,67(dd, J=7,2, 4,0 Гц, 1H) 7,46(t, J=7,6 Гц, 1H)	
 169 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-8-піридин-2-ілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат		522,16 (M+Na⁺)
 170 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-7-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,86-0,89(m, 3 H) 1,03(d, J=6,40 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,24-1,41(m, 2 H) 1,51-1,61(m, 2 H) 1,68(s, 3 H) 2,09(s, 3 H) 2,47-2,54(m, 2 H) 2,60-2,63(m, 1H) 2,69-2,88(m, 3 H) 3,55(d, J=10,8 Гц, 1H) 3,71 - 3,82 (m, 1H) 5,09(d, J=9,2 Гц, 1H) 5,14(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,67(m, 2 H) 5,69-5,77(m, 1H) 6,03-6,06(m, 1H) 6,12-6,20(m, 1H) 7,08 - 7,12(m, 2 H) 7,55 - 7,60(m, 1H) 8,54 - 8,55(m, 1H)	508,07 (M+Na⁺)

Сполуки 163-174

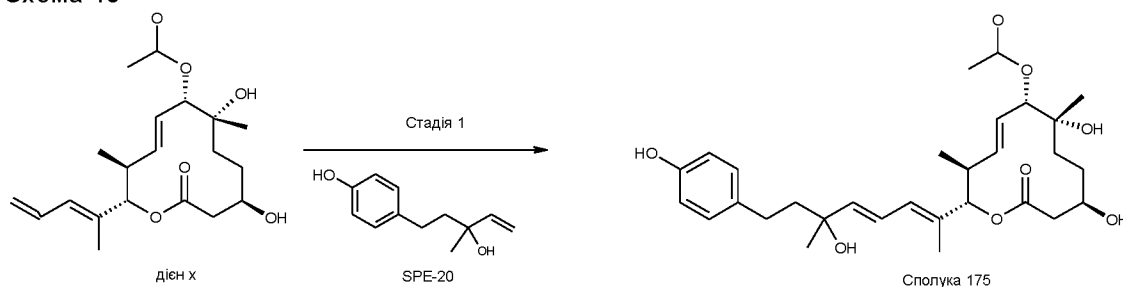
Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 171 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-6-гідрокси-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,91(d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,22(s, 3 H) 1,37(s, 3 H) 1,22-1,58(m, 4 H) 1,68 - 1,74(m, 1H) 1,78(s, 3 H) 1,81 - 1,90(m, 1H) 2,08(br. s., 1H), 2,10(s, 3 H) 2,50 - 2,57(m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 3 H) 3,52(d, J=10,8 Гц, 1H), 3,73-3,76(m, 1H) 5,09(d, J=9,20 Гц, 1H) 5,18(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,59-5,71(m, 1H) 5,86(d, J=15,2 Гц, 1H) 6,13(d, J=10,8 Гц, 1H) 6,47(d, J=15,2 Гц, 1H) 6,49(d, J=15,2 Гц, 1H) 7,18-7,19(m, 2 H) 7,25-7,29(m, 3 H)	537,2 (M+Na⁺)
 172 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-2-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89(d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,22-1,70(m, 4 H) 1,74(s, 3 H) 2,10(s, 3 H) 2,48-2,64(m, 3 H) 3,48-3,62(m, 1H) 3,65(d, J=6,80 Гц, 2 H) 3,72 - 3,78(m, 1H) 5,08(d, J=8,80 Гц, 1H) 5,16(d, J=10,40 Гц, 1H) 5,57-5,70(m, 2 H) 5,94-6,02(m, 1H) 6,13(d, J=11,2 Гц, 1H) 6,34-6,41(m, 1H) 7,11 - 7,18(m, 2H) 7,59 - 7,63(m, 1H) 8,53 - 8,55(m, 1H)	480,18 (M+Na⁺)
 173 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89(d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,22-1,81(m, 4 H) 1,73(s, 3 H) 2,10(s, 3 H) 2,48-2,65(m, 3 H) 3,44-3,52(m, 3 H) 3,73-3,78(m, 1H) 5,08(d, J=9,20 Гц, 1H) 5,16(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,58-5,71(m, 2 H) 5,82 - 5,89(m, 1H) 6,10 - 6,13(m, 1H) 6,28-6,34(m, 1H) 7,11 - 7,13(m, 2H) 8,50 - 8,52(m, 2 H)	480,18 (M+Na⁺)

Сполуки 163-174

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 174 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-4-ілгекса-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклодец-4-єн-6-іл]ацетат	^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 0,89(d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,21(s, 3 H) 1,22-1,73(m, 4 H) 1,73(s, 3 H) 2,10(s, 3 H) 2,48-2,65(m, 3 H) 3,46(d, J=6,80 Гц, 2 H) 3,51(d, J=11,2 Гц, 1H) 3,72-3,76(m, 1H) 5,08(d, J=8,80 Гц, 1H) 5,15(d, J=10,8 Гц, 1H) 5,57-5,72(m, 2 H) 5,83 - 5,90(m, 1H) 6,09 - 6,12(m, 1H) 6,26-6,32(m, 1H) 7,21 - 7,26(m, 1H) 7,48 - 7,52(m, 1H) 8,45 - 8,48(m, 2 H)	480,18 (M+Na⁺)

Протокол синтезу сполуки 175

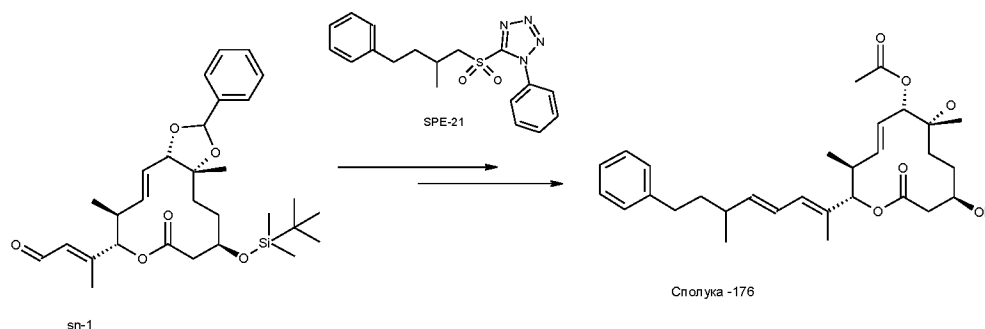
Схема 48



Сполуку 175 синтезували в аналогічний спосіб, що і сполуку 163. MS(ES⁺): 553,35 [M+Na]⁺.
 Протокол синтезу сполуки 176

10

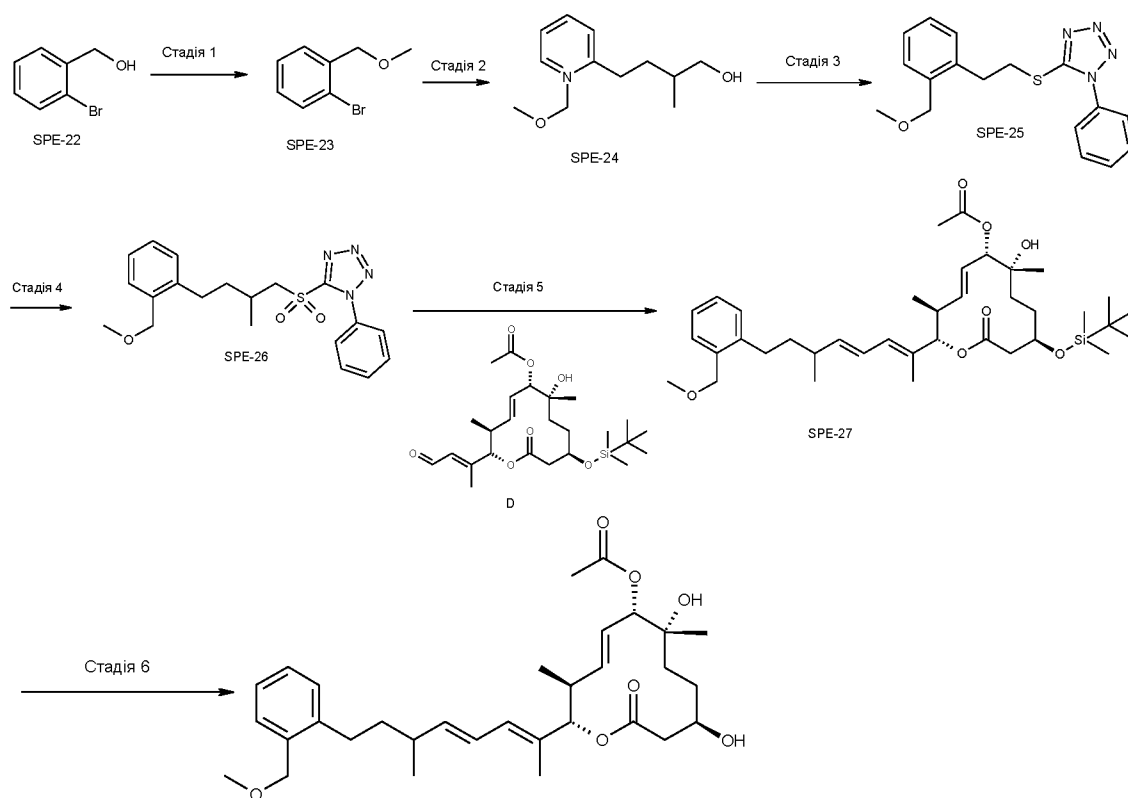
Схема 49



15

Сполуку 176 одержували із альдегіду sn-1 (1 екв.) і сполуки SPE-21 (1,81 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для стадій SN-1, SN-2 та SN-3. MS(ES⁺): 521,42 (M+Na⁺).
 Протокол синтезу сполуки 177

Схема 50



Сполука 177

Стадія 1. У суспензію гідриду натрію (55 % масляна дисперсія в мінеральному маслі, 10,7 ммоль, 1 екв.) в DMF (10 мл) при 0 °C додавали краплями розчин сполуки SPE-22 (2,0 г, 10,7 ммоль, 1 екв.) і його перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали краплями йодметан (2 мл, 32,1 ммоль, 3 екв.) і потім забезпечували нагрівання одержаного до кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого розчину хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (SPE-23, 997 мг, 4,96 ммоль, 46 %).

Стадія 2. У розчин 2- метилбут- 3- ен- 1- олу (651 мг, 3,24 ммоль, 1 екв.) у THF (1,25 мл) додавали краплями 9-BBN (0,5 М розчин в THF, 11,6 мл, 5,8 ммоль, 1,8 екв.) при 0 °C. Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2,5 години. У реакційну суміш додавали попередньо змішаний розчин сполуки SPE-23 (651 мг, 3,24 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (189 мг, 0,232 ммоль, 0,07) та карбонату калію (962 мг, 6,96 ммоль, 2,14 екв.) в DMF (24 мл) та H₂O (0,75 мл). Одержану в результаті суміш нагрівали до 90 °C та перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та водою. Фазу відділяли і органічний шар промивали за допомогою H₂O та сольовим розчином, потім висушували над MgSO₄. Тверду речовину відфільтровували і розчинник видаляли *in vacuo*. Одержаний залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc=75/25) з одержанням продукту (SPE-24, 368 мг, 1,77 ммоль, вихід 76 %).

Стадія 3. У розчин SPE-24 (368 мг, 1,77 ммоль, 1 екв.) в THF (4 мл) при 0 °C додавали 1-феніл-1H-тетразол-5-тіол (378 мг, 2,12 ммоль, 1,2 екв.), трифенілфосфін (557 мг, 2,12 ммоль, 1,2 екв.) та діізопропілазодикарбоксилат (452 мг, 2,12 ммоль, 1,2 екв.) і його перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та за допомогою H₂O. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (SPE-25, 310 мг, 0,841 ммоль, 48 %).

Стадія 4. У розчин сполуки SPE-26 (310 мг, 0,84 ммоль, 1 екв.) в етанолі (3 мл) додавали розчин тетрагідрату молібдату амонію (104 мг, 0,084 ммоль, 0,1 екв.) у перексиді водню (35 % водний розчин, 1 мл, 12,6 ммоль, 15 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та водою. Фазу

відділяли і органічний шар промивали за допомогою H_2O , насиченим водн. розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і сольовим розчином, потім висушували над сульфатом магнію. Тверду речовину відфільтровували і розчинник видаляли *in vacuo*.

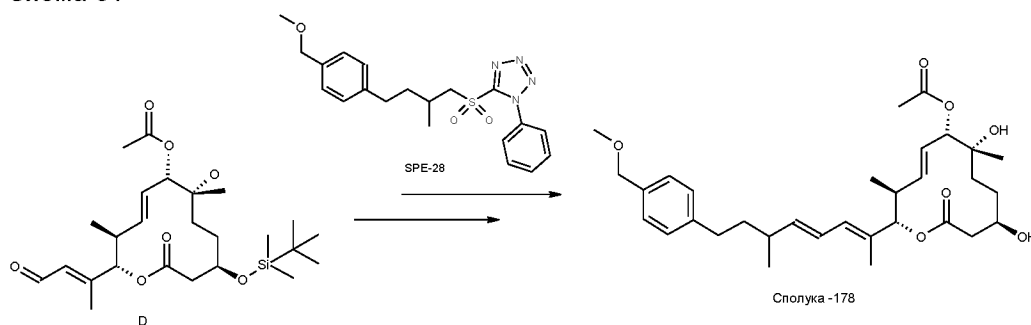
Одержаний залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гептан/ AcOEt =2/1) з одержанням необхідного продукту (SPE-27, 236 мг, 0,589 ммоль, вихід 70 %).

Стадія 5. У розчин сполуки SPE-27 (0,035 г, 0,087 ммоль, 1,4 екв.) в THF (3,0 мл) в атмосфері азоту при -78°C додавали краплями KNHDS (0,5 М у розчині THF, 0,20 мл, 0,10 ммоль, 1,6 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Потім додавали краплями альдегід D (0,030 г, 0,062 ммоль, 1,0 екв.) в THF (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою хлориду амонію і розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (SPE-27, 0,024 г, 0,037 ммоль, 59 %).

Стадія 6. У розчин сполуки SPE-27 (24,0 мг, 0,037 ммоль, 1,0 екв.) в THF (2,0 мл, 0,02 М) за кімнатної температури додавали фторид трибутиламонію (1,0 М розчин у THF, 1,1 мл, 1,1 ммоль, 30 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та за допомогою H_2O . Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Одержане в результаті масло очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептани/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 177, 6,8 мг, 0,012 ммоль, 34 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 , d) δ : 0,90 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H) 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,38 (m, 3 H) 1,51-1,70 (m, 4 H) 1,74 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (quin, $J=6,8$ Гц, 1H) 2,49 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,55 (d, $J=10,8$ Гц, 2 H) 3,73-3,78 (m, 1H) 4,44 (s, 2 H) 5,08-5,19 (m, 2 H) 5,61 - 5,73 (m, 3 H) 6,09 - 6,26 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 5 H). MS(ES $^+$): 565,36 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Протокол синтезу сполуки 178

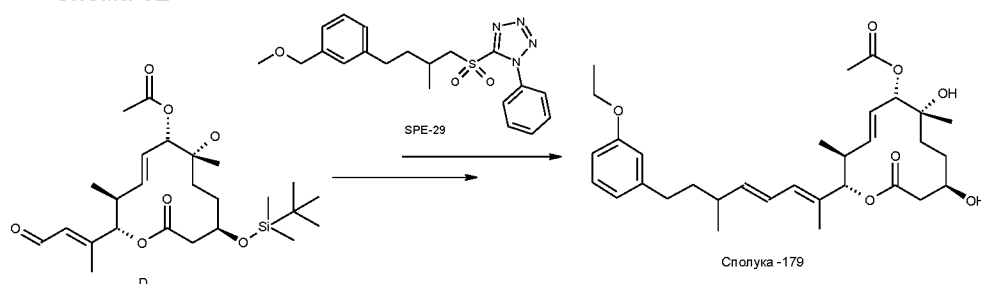
Схема 51



Сполуку 178 (12,3 мг, 36,4 % за 2 стадії) одержували із альдегіду D (30,0 мг, 0,062 ммоль, 1,00 екв.) і сульону SPE-28 (1,34 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для сполуки 182. ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 , d) δ : 0,90 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H) 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,41 (m, 3 H) 1,51-1,70 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,20 - 2,24 (m, 1H) 2,49 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,56 (d, $J=10,8$ Гц, 2 H) 3,73-3,78 (m, 1H) 4,42 (s, 2 H) 5,08-5,18 (m, 2 H) 5,63 - 5,70 (m, 3 H) 6,07 - 6,22 (m, 2 H) 7,15 (d, $J=8,0$ Гц, 2 H) 7,24 (d, $J=8,0$ Гц, 2 H). MS(ES $^+$): 565,37 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Протокол синтезу сполуки 179

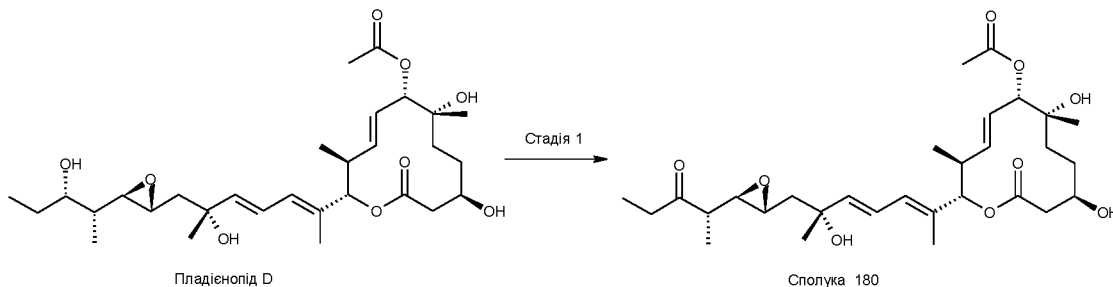
Схема 52



Сполуку 179 (11,5 мг, 34,1 % за 2 стадії) одержували із альдегіду D (30,0 мг, 0,062 ммоль, 1,00 екв.) та сульфону SPE-29 (1,34 екв.) в аналогічний спосіб, як описано для сполуки 177. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ, d) δ : 0,90 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,42 (m, 3 H) 1,52-1,72 (m, 4 H) 1,74 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,20 - 2,26 (m, 1H) 2,50 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,56 (dd, J=10,8, 3,2 Гц, 2 H) 3,72-3,78 (m, 1H) 4,43 (s, 2 H) 5,08-5,18 (m, 2 H) 5,59 - 5,71 (m, 3 H) 6,08 - 6,23 (m, 2 H) 7,09 - 7,27 (m, 5 H). MS(ES⁺): 565,41 [M+Na]⁺.

Протокол синтезу сполуки 180

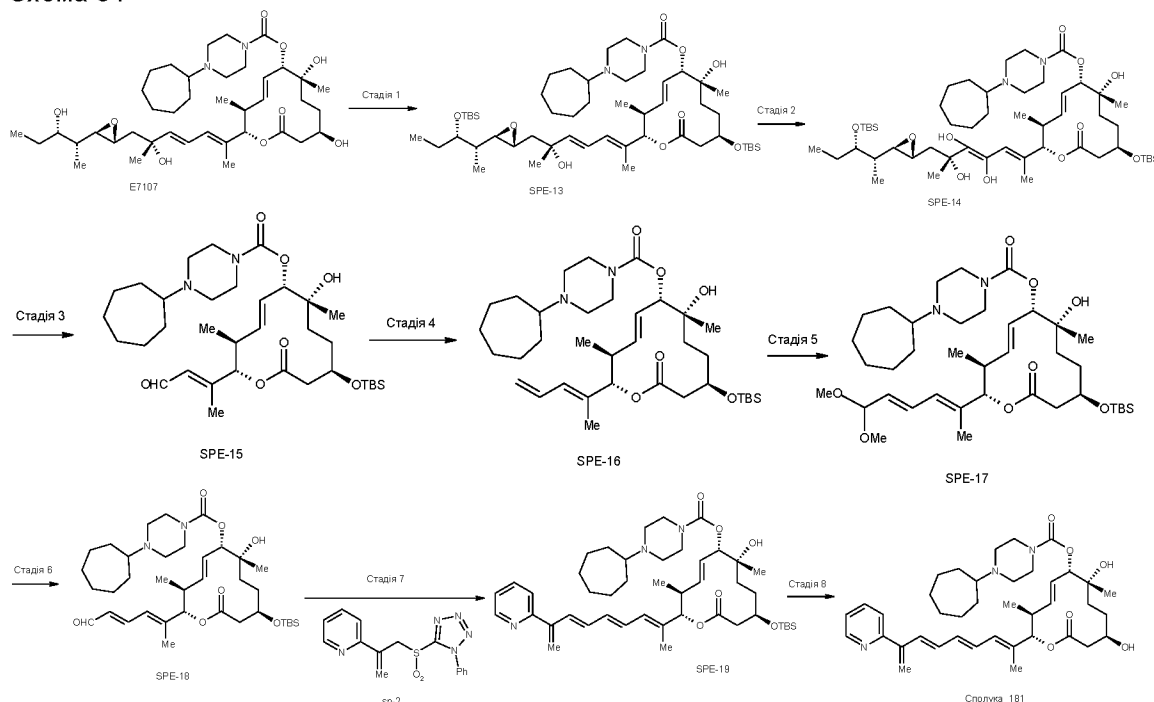
Схема 53



У розчин пладієноліду D (136 мг, 0,246 ммоль, 1 екв.) у дихлорметані (4 мл) за кімнатної температури додавали періодинан Десса-Мартіна (209 мг, 0,492 ммоль, 2,0 екв.). Одержаний у результаті розчин перемішували протягом 10 хвилин і потім розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім висушували над сульфатом натрію, тверду речовину відфільтровували і розчинник видаляли in vacuo. Одержаний залишок очищували за допомогою хроматографії на NH-сілікагелі (гептан/етилацетат як елюент) з одержанням необхідного продукту (сполука 180, 66,1 мг, 0,12 ммоль, вихід 49 %). MS(ES⁺): 571,36 [M+Na]⁺.

Протокол синтезу сполуки 181

Схема 54



Стадія 1. Розчиняли сполуку E7107 (48,00 г, 66,8 ммоль, 1 екв.) в DMF (96 мл) і потім додавали імідазол (31,8 г, 467 ммоль, 7 екв.). Після повного розчинення імідазолу суміш охолоджували до 3 °С. Додавали TBSCl (30,2 г, 200 ммоль, 3 екв.) і перемішування продовжували при 3-5 °С протягом 2 годин. Забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури (18-19 °С) і перемішування продовжували протягом 22 годин. Суміш розбавляли за допомогою MTBE (192 мл) і охолоджували до 3 °С. Додавали воду (192 мл) і при цьому

підтримували внутрішню Т на рівні нижче 15 °С, і одержану в результаті суміш переносили в ділільну лійку. Для промивання реактора застосовували воду (96 мл) та МТБЕ (96 мл). Промивну воду також переносили в ділільну лійку і ретельно перемішували. Орг. шар відділяли та відкладали. Водний шар двічі екстрагували за допомогою МТБЕ (288 мл × 2). Усі органічні шари об'єднували, послідовно промивали (1) водою (96 мл), (2) 30 ваг. % водним розчином NaCl (96 мл, 492,79 ммоль) і частково концентрували з одержанням 631 г жовтого розчину (силілування неочищеної суміші), від якого 1,58 г аліквоти, що відповідає 1/400 неочищеної суміші, піддавали очищенню за допомогою хроматографії на силікагелі (від 25 до 50 % МТБЕ/гептан) з одержанням необхідного продукту (SPE-13, 172 мг).

Стадія 2. Концентрували 1,58 г аліквоти неочищеного SPE-13, розчиняли ацетоном (1,6 мл) і розбавляли водою (0,4 мл). Додавали NMO (0,078 г, 0,68 ммоль), після чого додавали 2,5 ваг. % розчин OsO₄ у воді (0,34 мл, 0,033 ммоль). Після перемішування протягом ночі (16 год.) суміш розбавляли толуолом (0,8 мл), охолоджували до 0 °С і гасили за допомогою 20 ваг. % водного розчину сульфату натрію (0,8 г). Суміш частково концентрували та двічі екстрагували за допомогою EtOAc (4 мл × 2). Усі органічні шари об'єднували, промивали 36 ваг. % водним розчином NaCl (0,4 мл) і концентрували. Неочищений продукт, одержаний у такий спосіб, очищували за допомогою Biotage 25M (100 % EtOAc і EtOAc-MeOH, 19:1, об./об.) з одержанням необхідного продукту (SPE-14, 117 мг).

Стадія 3. Сполуку SPE-14 (80 мг, 0,082 ммоль, 1 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (1,6 мл) і обробляли за допомогою тетраацетату свинцю (Pb(AcO)₄; 74 мг, 0,17 ммоль, 2 екв.) за кімнатної температури. Через 30 хв. суміш розбавляли етилацетатом (3,2 мл), фільтрували та промивали сумішшю 20 ваг. % водного розчину сульфату натрію (Na₂SO₃, 0,3 г, 0,5 ммоль, 7,3 екв.) і 9 ваг. % водного розчину бікарбонату натрію (0,3 г, 0,3 ммоль, 3,6 екв.). Органічний шар відділяли та відкладали. Водний шар екстрагували етилацетатом (3,2 мл). Усі органічні шари об'єднували, промивали 36 ваг. % водним розчином хлориду натрію (0,60 мл) та концентрували. Коричнювате неочищене масло, одержане у такий спосіб, очищували за допомогою колонки з коротким шаром із SiO₂ (100 % EtOAc і EtOAc-MeOH, 9:1, об./об.) з одержанням необхідного продукту (SPE-15, 30 мг).

Стадія 4. Суспендували бромід (метил)трифенілфосфонію (1,28 г, 3,59 ммоль, 2,2 екв.) в THF (10,5 мл) і охолоджували до -10 °С. Додавали 1 М розчин трет-бутоксиду калію в THF (3,2 мл, 3,2 ммоль, 2 екв.) (внутрішня Т досягала -6,1 °С) і одержану жовту суміш перемішували при -10 °С. Через 30 хв. суміш охолоджували до рівня нижче -70 °С. Додавали розчин сполуки SPE-15 (1,049 г, 1,62 ммоль, 1 екв.) в THF (2,1 мл) (T ≤ -65 °С). Застосовували додаткову кількість THF (2,1 мл) для промивання. Баню з сухим льодом/ацетоном замінювали на баню з сухим льодом/ацетонітрилом для забезпечення нагрівання суміші до прибіл. -45 °С. Через 30 хв. додавали 28 ваг. % водний розчин хлориду амонію (1 г) і забезпечували нагрівання суміші до -10 °С, її розбавляли толуолом (31,5 мл) та водою (2 мл). Органічний шар відділяли, промивали 36 ваг. % водним розчином хлориду натрію (3 мл), концентрували та очищували за допомогою Biotage Snap Ultra на 100 г (від 0 до 100 % EtOAc/ацетон) з одержанням необхідного продукту (SPE-16, 310 мг).

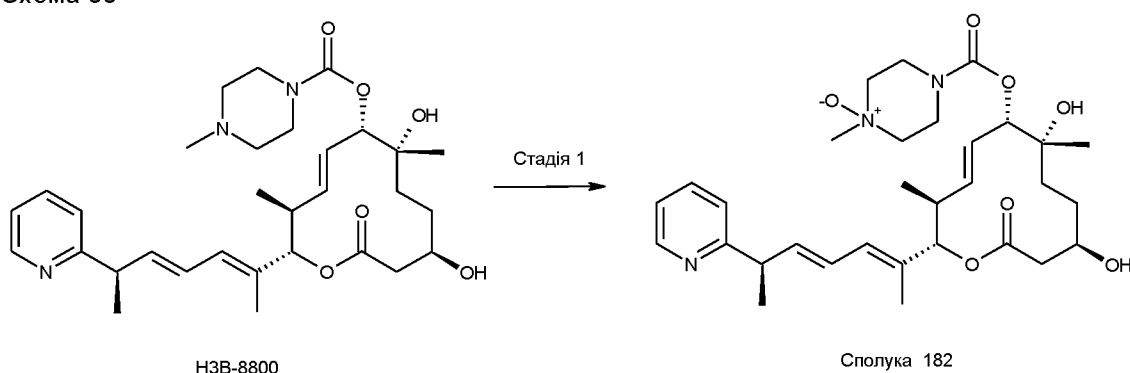
Стадії 5-6. Сполуку SPE-16 (0,110 г, 0,17 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 1,2-дихлоретані (2,3 мл). Додавали акролеїндиметилацеталь (0,20 мл, 1,7 ммоль, 10 екв.), бензохінон (0,5 мг) та каталізатор Ховейди-Габбса 2-го покоління (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 екв.). Одержану суміш нагрівали при 50 °С. Завантажували додаткові реагенти в наступні моменти часу: 1 год. - акролеїндиметилацеталь (0,20 мл, 1,7 ммоль, 10 екв.), 2 год. - акролеїндиметилацеталь (0,20 мл, 1,7 ммоль, 10 екв.), 3 год. - каталізатор Ховейди-Габбса 2-го покоління (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 екв.) та акролеїндиметилацеталь (0,20 мл, 1,7 ммоль, 10 екв.). Нагрівання продовжували додатково протягом 5 год. і забезпечували охолодження суміші до температури навколишнього середовища. Суміш безпосередньо завантажували на колонку з силікагелем для очищення (гептан-МТБЕ 1:1, гептан-EtOAc 9:1) з одержанням неочищеного SPE-17. Одержане розчиняли у дихлорметані (1 мл) та обробляли мурашиною кислотою (0,1 мл) за кімнатної температури протягом 10 хвилин. Обережно додавали 9 ваг. % водний розчин бікарбонату натрію (3 г) і суміш двічі екстрагували етилацетатом (4 мл × 2). Усі органічні шари об'єднували, концентрували та очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (100 % EtOAc і EtOAc-ацетон 3:1) з одержанням необхідного продукту (SPE-18, 10 мг).

Стадії 7-8. Сполуку sn-2 (10,8 мг, 0,033 ммоль, 2 екв.) розчиняли в THF (0,1 мл). Додавали DMF (0,025 мл) і суміш охолоджували до -70 °С. Додавали 0,5 М розчин із 1 М розчину NaHMDS в THF (0,037 мл, 0,037 ммоль, 2,5 екв.) (<-65 °С). Додавали розчин сполуки SPE-18 (0,010 г, 0,015 ммоль, 1 екв.) в THF (0,1 мл) (<-60 °С). Застосовували THF (0,2 мл) для промивання. Через 30 хв. баню з сухим льодом/ацетоном замінювали на баню з сухим

льодом/MeCN. Забезпечували нагрівання суміші до температури від -45°C до -50°C . Через 1 год. реакційну суміш гасили за допомогою 28 ваг. % водного розчину хлориду амонію (0,1 г). Суміш нагрівали до 0°C і потім розбавляли етилацетатом (6 мл) та водою (0,2 мл). Органічний шар відділяли, промивали 36 ваг. % водним розчином хлориду натрію (0,3 мл), концентрували та очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 50 до 100 % EtOAc/гептан) з одержанням необхідного продукту (SPE-19, 10 мг). Сполуку SPE-19 розчиняли в THF (0,3 мл) і обробляли за допомогою 1 М розчину TBAF у THF (0,030 мл, 0,03 ммоль) за кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі суміш концентрували та очищували за допомогою шару SiO_2 (від 100 % MTBE до суміші MTBE/ацетон 2:1) з одержанням необхідного продукту (сполука 181, 3 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,54 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 6,22-6,36 (2H, m), 6,14 (1H, m), 5,99 (1H, dd, $J=7$ Гц та 15 Гц), 5,68 (1H, dd, $J=10$ Гц та 15 Гц), 5,59 (1H, dd, $J=10$ Гц та 15 Гц), 5,16 (1H, d, $J=10$ Гц), 5,01 (1H, d, $J=10$ Гц), 3,6-3,8 (2H, m), 3,4-3,5 (5H, m), 2,4-2,6 (8H, m), 1,96 (1H, s), 1,2-1,8 (16H, m), 1,73 (3H, s), 1,44 (3H, d, $J=7$ Гц), 1,22 (3H, s), 0,87 (3H, d, $J=7$ Гц).

Протокол синтезу сполуки 182

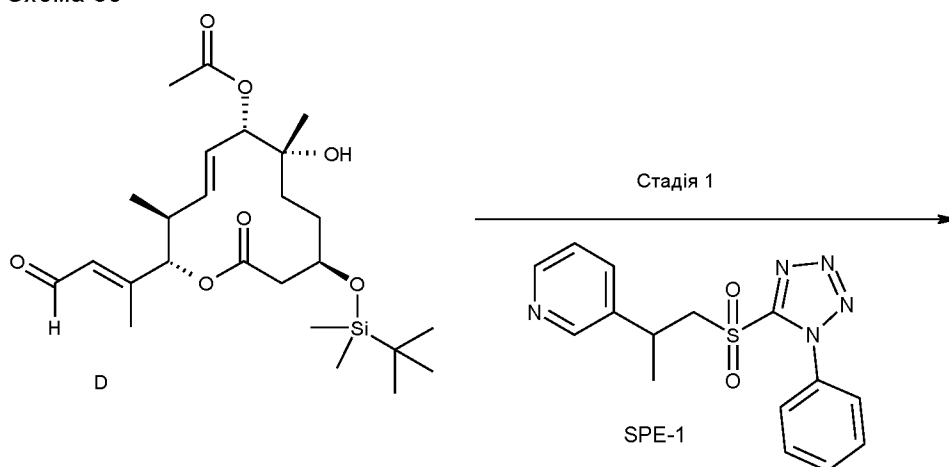
Схема 55

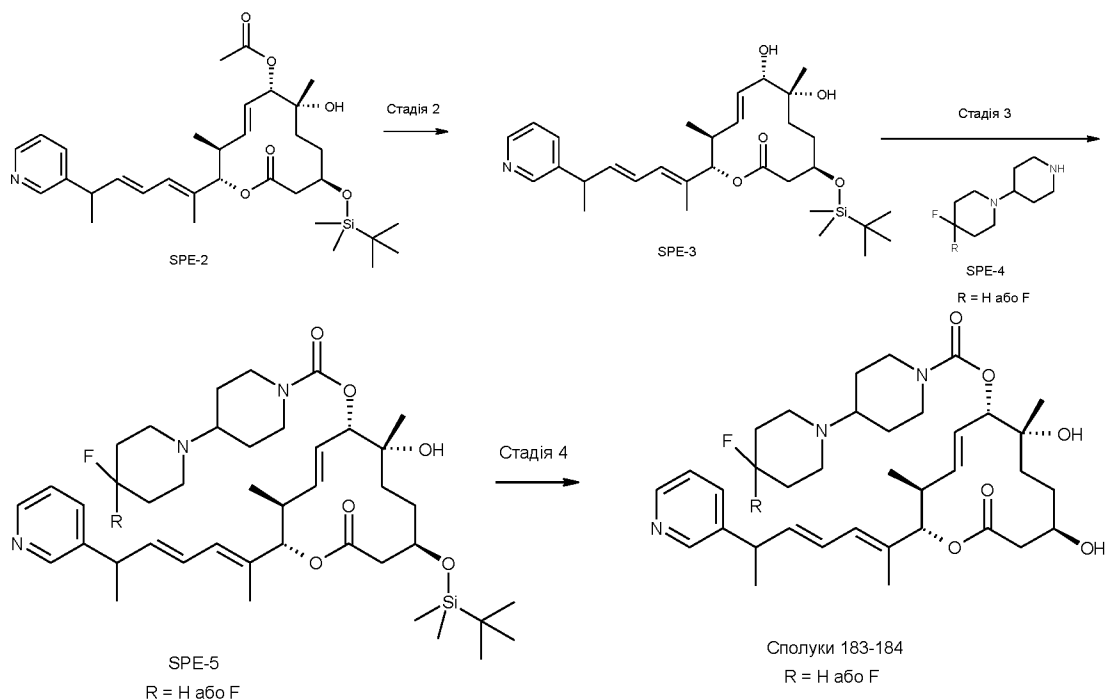


Стадія 1. До сполуки H3B-8800 (55 мг, 0,099 ммоль, 1 екв.) у DCE (5 мл) додавали mCPBA (17,08 мг, 0,099 ммоль, 1,0 екв.) і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш випарювали та очищували за допомогою препаративної HPLC з одержанням необхідного продукту (сполука 182, 21 мг, 0,037 ммоль, 37 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,80-1,00 (m, 3 H) 1,23-1,48 (m, 6 H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,65-1,83 (m, 4 H) 2,41-2,68 (m, 5 H) 3,19-3,36 (m, 7 H) 3,67-3,85 (m, 2 H) 3,91 (br s, 2 H) 4,02 (br s, 2 H), 5,03 (br d, $J=9,54$ Гц, 1H) 5,17 (d, $J=10,54$ Гц, 1H) 5,57-5,77 (m, 2 H) 6,02 (dd, $J=15,18$, 7,40 Гц, 1H) 6,13 (br d, $J=11,04$ Гц, 1H) 6,34 (dd, $J=15,06$, 10,79 Гц, 1H) 7,14 (t, $J=6,18$ Гц, 1H) 7,18 (d, $J=7,14$ Гц, 1H) 7,28 (s, 2 H) 7,63 (td, $J=7,65$, 1,76 Гц, 1H) 8,56 (d, $J=5,11$ Гц, 1H). MS(ES $^{+}$): 572,69 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Сполуки 183 та 184 синтезували відповідно до схеми 56.

Схема 56





Ілюстративний протокол синтезу сполуки 183

5 Стадія 1. У розчин сполуки SPE-1 (246 мг, 0,746 ммоль, 1,8 екв.) в DMF (0,5 мл)/THF (1 мл) зі співвідношенням 1:2 при -78°C додавали краплями NaHMDS (0,829 мл, 0,829 ммоль, 2,0 екв.) шляхом повільного додавання для забезпечення того, що внутрішня температура не перевищувала -60°C . Жовтий розчин перемішували при -78°C протягом 30 хв. Потім додавали краплями розчин сполуки D (200 мг, 0,414 ммоль, 1 екв.) у THF (1 мл) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші залишалась на рівні нижче -60°C . Колбу промивали за допомогою додаткової кількості THF (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при -78°C . Температуру бані підвищували до -50°C протягом 20 хв. і потім забезпечували перемішування за температури на рівні від -50°C до -45°C протягом 2 год. Додавали однією порцією твердий хлорид амонію (22,16 мг, 0,414 ммоль, 1 екв.). Забезпечували повільне нагрівання бані до 0°C . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення одержаного в результаті залишку за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc/гексани) одержували необхідний продукт (SPE-2, 320 мг, 0,382 ммоль, 92 %).

20 Стадія 2. У розчин сполуки SPE-2 (320 мг, 0,382 ммоль, 1 екв.) в MeOH (3 мл) за к. т. додавали однією порцією твердий карбонат калію (74,0 мг, 0,535 ммоль, 1,4 екв.). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2,5 год. Потім її охолоджували до 0°C і додавали твердий хлорид амонію (28,6 мг, 0,535 ммоль, 1 екв.), а також воду (2 мл). Дану суміш екстрагували EtOAc, промитим сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Одержаний у результаті залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 100 % EtOAc/гексани) з одержанням необхідного продукту (SPE-3, 148 мг, 0,272 ммоль, 71 %).

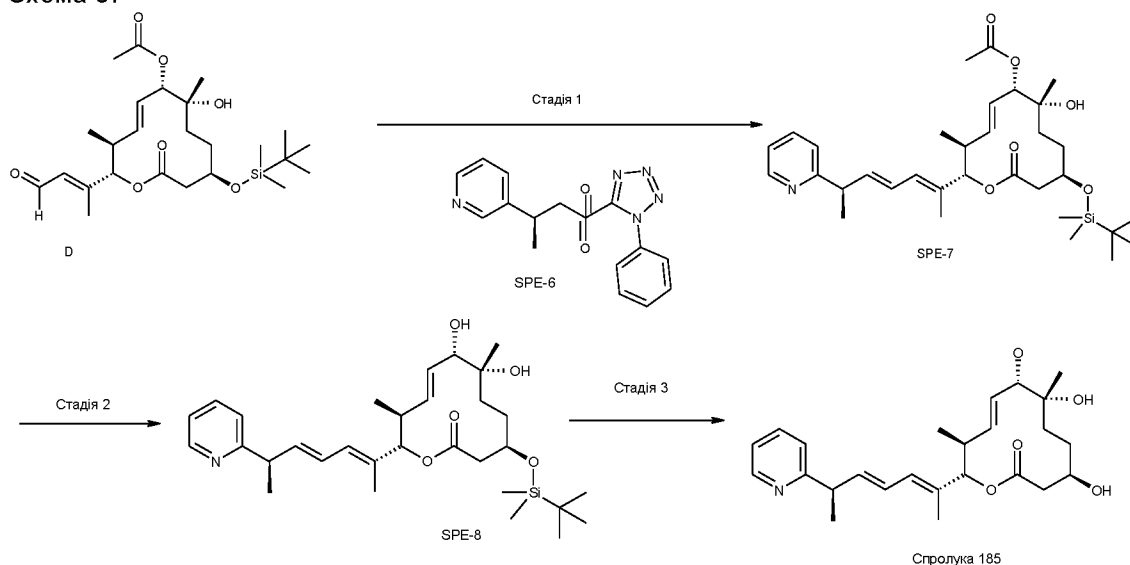
30 Стадія 3. У розчин сполуки SPE-4 (17,87 мг, 0,069 ммоль, 1,5) у DCM (1 мл) та основи Хуніга (0,048 мл, 0,276 ммоль, 6,0 екв.) при 0°C додавали фосген (0,065 мл, 0,092 ммоль, 2 екв.) (у толуолі). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при 0°C , потім її нагрівали до к. т. Реакційну суміш концентрували за допомогою роторного випарника та у глибокому вакуумі. Залишок розчиняли в THF (1 мл) і додавали сполуку SPE-3 (25 мг, 0,046 ммоль, 1 екв.) та DMAP (22,47 мг, 0,184 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 1 М розчин NaHMDS в толуолі (0,184 мл, 0,184 ммоль, 4 екв.). Одержане перемішували протягом 2 год. за даної температури. Реакційну суміш гасили за допомогою розчину хлориду амонію та екстрагували за допомогою EtOAc, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (10 % MeOH/EtOAc) одержували необхідний продукт (SPE-5, 21 мг, 0,028 ммоль, 60 %).

40 Стадія 4. До сполуки SPE-5 (21 мг, 0,028 ммоль, 1 екв.) у метанолі (0,5 мл) додавали

моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (10,6 мг, 0,056 ммоль, 2 екв.) за к. т. Через 3 год. реакційну суміш гасили за допомогою насич. розчину NaHCO_3 . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc , після чого промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. В результаті очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 20 % MeOH/EtOAc) одержували необхідний продукт (сполука 183, 15,7 мг, 0,024 ммоль, 88 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ : ppm 0,86-0,92 (m, 3 H) 1,14-1,18 (m, 1H) 1,21-1,24 (m, 3 H) 1,27 (s, 2 H) 1,36-1,48 (m, 7 H) 1,57-1,69 (m, 2 H) 1,76 (s, 3 H) 1,81-1,98 (m, 6 H) 2,50-2,62 (m, 6 H) 2,72-2,87 (m, 4 H) 3,62-3,70 (m, 1H) 3,75-3,84 (m, 1H) 4,91-4,97 (m, 1H) 5,02-5,10 (m, 1H) 5,52-5,64 (m, 1H) 5,67-5,79 (m, 1H) 5,89-6,00 (m, 1H) 6,10-6,19 (m, 1H) 6,32-6,42 (m, 1H) 7,35-7,45 (m, 1H) 7,70-7,81 (m, 1H) 8,37-8,41 (m, 1H) 8,42-8,45 (m, 1H). MS(ES⁺): 642,64 [M+H]⁺.

Протокол синтезу сполуки 185

Схема 57



Стадія 1. У розчин сполуки SPE-6 (184 мг, 0,559 ммоль, 1,8 екв.) зі співвідношенням DMF (529 мкл)/THF (2139 мкл) 1:4 при -78°C додавали краплями 1 M NaHMDS (482 мкл, 0,482 ммоль, 1,55 екв.) шляхом повільного додавання для забезпечення того, що внутрішня температура не перевищувала -60°C . Жовтий розчин перемішували при -78°C протягом 30 хв. Потім додавали краплями розчин проміжної сполуки D (150 мг, 0,311 ммоль, 1 екв.) у THF (425 мкл) з такою швидкістю, щоб температура залишалась на рівні нижче -60°C . Контейнер із альдегідом промивали за допомогою додаткової кількості THF і вміст додавали в основну колбу. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., при цьому підтримували температуру бані на рівні від -70°C до -60°C . Температуру бані підвищували до -50°C протягом 20 хв. Потім забезпечували її перемішування за температури від -50°C до -45°C протягом 2 год. на бані з ацетонітрилом/сухим льодом. Через 2 год. однією порцією додавали твердий хлорид амонію (72,6 мг, 1,358 ммоль, 4,37 екв.) і забезпечували повільне нагрівання бані до 0°C . Додавали толуол і воду при 0°C і об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином. Органічні речовини висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 40 % MTBE/гексани з тривалим утриманням на рівні 40 %) одержували необхідний продукт у вигляді суміші з деякою кількістю альдегіду D (SPE-7, 57,8 мг, 0,099 ммоль, 31,7 %).

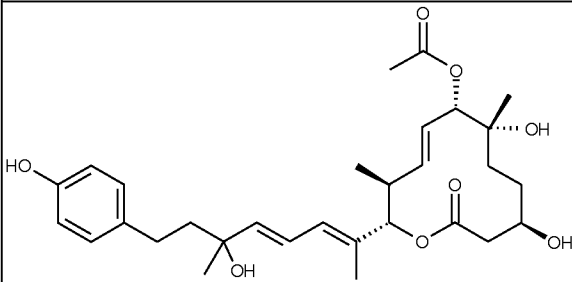
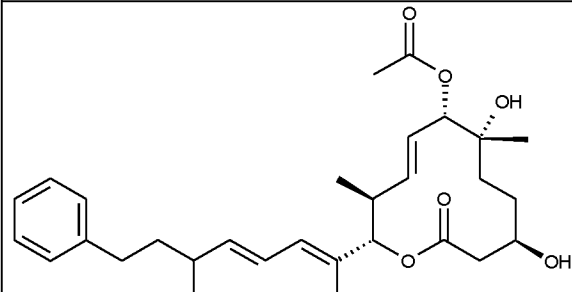
Стадія 2. У розчин сполуки SPE-7 (29,2 мг, 0,05 ммоль, 1 екв.) у MeOH (252 мкл) за к. т. однією порцією додавали твердий карбонат калію (9,64 мг, 0,07 ммоль, 1,4 екв.). Через 2 години реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали насич. водн. розчин хлориду амонію. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc і промивали сольовим розчином. Органічні речовини висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт (SPE-8, 12,6 мг, 0,023 ммоль, 46,5 %) переносили на наступну стадію без додаткового очищення.

Стадія 3. Розчиняли сполуку SPE-8 (24,2 мг, 0,045 ммоль, 1 екв.) у метанолі (225 мкл) і додавали тозилісову кислоту (16,93 мг, 0,089 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Реакційну суміш гасили за допомогою насич. водн. розчину бікарбонату натрію та екстрагували за допомогою 10 % MeOH/DCM . Об'єднані органічні речовини

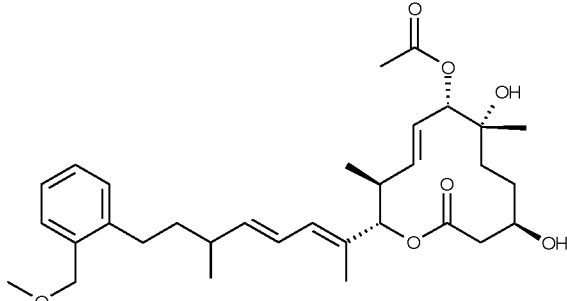
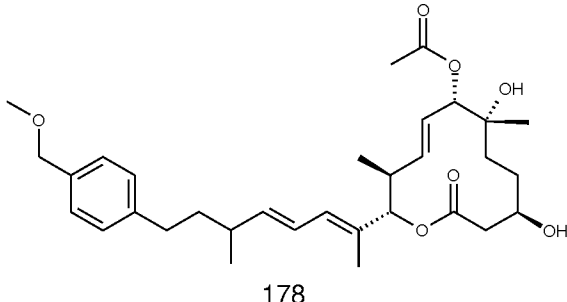
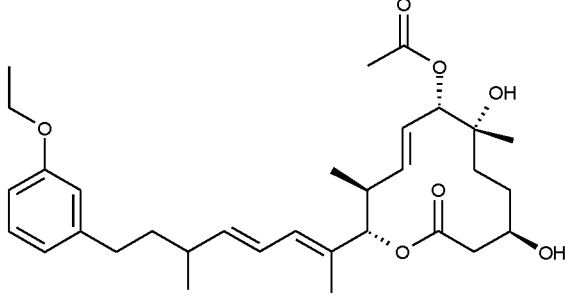
висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. В результаті очищення за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 20 % MeOH/DCM) одержували необхідний продукт (сполука 185, 9,2 мг, 0,021 ммоль, вихід 48,1 %) у вигляді маслянистої/білої твердої речовини із затверділою поверхнею. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: ppm 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,28 (s, 4 H) 1,35-1,39 (m, 2 H) 1,45 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,76 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,69-3,80 (m, 4 H) 5,03-5,08 (m, 1H) 5,34-5,44 (m, 1H) 5,48-5,53 (m, 1H) 5,67-5,78 (m, 1H) 5,92-6,03 (m, 1H) 6,09-6,18 (m, 1H) 6,33-6,44 (m, 1H) 7,23-7,32 (m, 1H) 7,32-7,39 (m, 1H) 7,72-7,84 (m, 1H) 8,40-8,50 (m, 1H). MS(ES⁺): 430,43 [M+H]⁺.

Таблиця 10

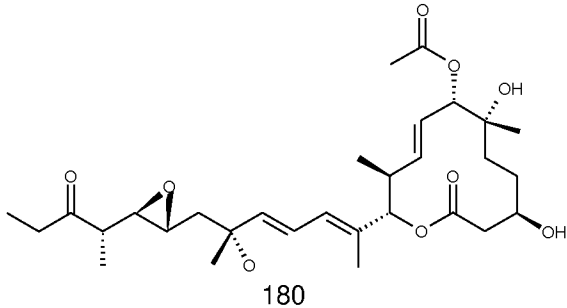
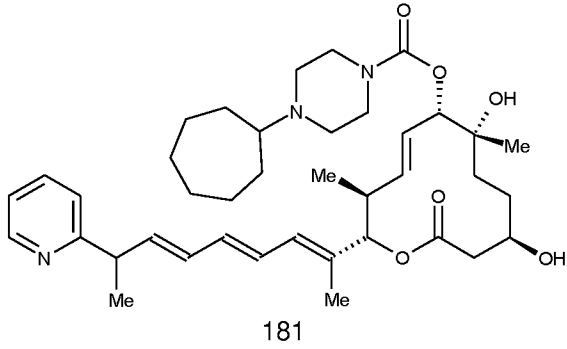
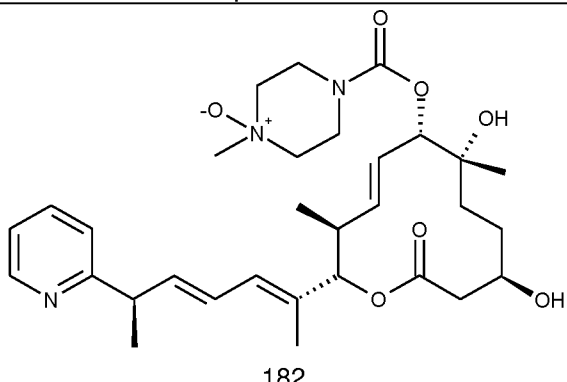
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES ⁺)
 175 [(2S,3S,4E,6R,7R,10R)-7,10-Дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-гідрокси-8-(4-гідроксифеніл)-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат		553,35
 176 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-2-[(2E,4E)-6-метил-8-фенілокта-2,4-дієн-2-іл]-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат		521,42

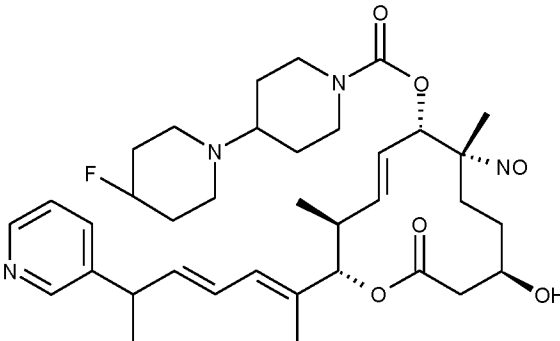
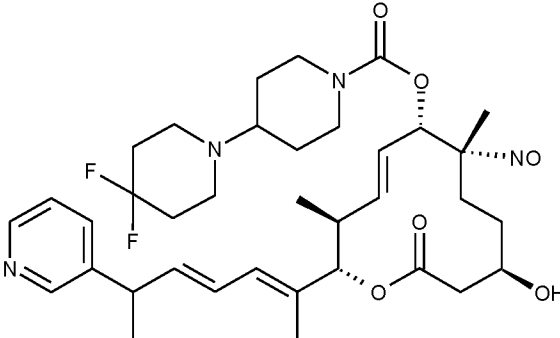
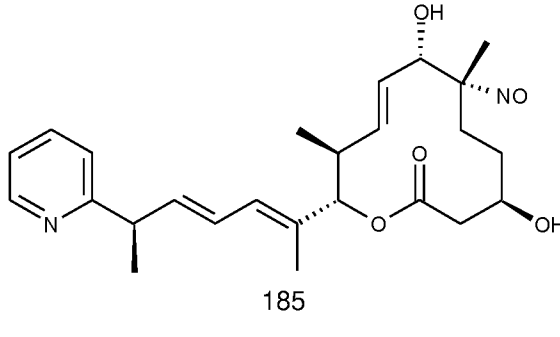
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 177 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідроокси-2-[(2E,4E)-8-[2-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ, d) δ: 0,90 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,38 (m, 3 H) 1,51-1,70 (m, 4 H) 1,74 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (quin, J=6,8 Гц, 1H) 2,49 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,55 (d, J=10,8 Гц, 2 H) 3,73-3,78 (m, 1H) 4,44 (s, 2 H) 5,08-5,19 (m, 2 H) 5,61 - 5,73 (m, 3 H) 6,09 - 6,26 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 5 H)	565,36
 178 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідроокси-2-[(2E,4E)-8-[4-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ, d) δ: 0,90 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,41 (m, 3 H) 1,51-1,70 (m, 4 H) 1,73 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,20 - 2,24 (m, 1H) 2,49 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,56 (d, J=10,8 Гц, 2 H) 3,73-3,78 (m, 1H) 4,42 (s, 2 H) 5,08-5,18 (m, 2 H) 5,63 - 5,70 (m, 3 H) 6,07 - 6,22 (m, 2 H) 7,15 (d, J=8,0 Гц, 2 H) 7,24 (d, J=8,0 Гц, 2 H)	565,37
 179 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідроокси-2-[(2E,4E)-8-[3-(метоксиметил)феніл]-6-метилокта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ, d) δ: 0,90 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,24-1,42 (m, 3 H) 1,52-1,72 (m, 4 H) 1,74 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,20 - 2,26 (m, 1H) 2,50 - 2,66 (m, 5 H) 3,38 (s, 3H) 3,56 (dd, J=10,8, 3,2 Гц, 2 H) 3,72-3,78 (m, 1H) 4,43 (s, 2 H) 5,08-5,18 (m, 2 H) 5,59 - 5,71 (m, 3 H) 6,08 - 6,23 (m, 2 H) 7,09 - 7,27 (m, 5 H)	565,41

Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 180 [(2S,3S,4E,6S,7S)-7-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-6-метил-7-[(2R,3R)-3-[(2S)-3-оксопентан-2-іл]оксиран-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-10,12-діоксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]ацетат		571,36
 181 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6E,8S)-8-піридин-2-ілнона-2,4,6-триєн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-циклогептилпіперазин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,54 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 6,22-6,36 (2H, m), 6,14 (1H, m), 5,99 (1H, dd, J=7 Гц та 15 Гц), 5,68 (1H, dd, J=10 Гц та 15 Гц), 5,59 (1H, dd, J=10 Гц та 15 Гц), 5,16 (1H, d, J=10 Гц), 5,01 (1H, d, J=10 Гц), 3,6-3,8 (2H, m), 3,4-3,5 (5H, m), 2,4-2,6 (8H, m), 1,96 (1H, s), 1,2-1,8 (16H, m), 1,73 (3H, s), 1,44 (3H, d, J=7 Гц), 1,22 (3H, s), 0,87 (3H, d, J=7 Гц)	
 182 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метил-4-оксидопіперазин-4-ій-1-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,80-1,00 (m, 3 H) 1,23-1,48 (m, 6 H) 1,50-1,63 (m, 1H) 1,65-1,83 (m, 4 H) 2,41-2,68 (m, 5 H) 3,19-3,36 (m, 7 H) 3,67-3,85 (m, 2 H) 3,91 (br s, 2 H) 4,02 (br s, 2 H), 5,03 (br d, J=9,54 Гц, 1H) 5,17 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,57-5,77 (m, 2 H) 6,02 (dd, J=15,18, 7,40 Гц, 1H) 6,13 (br d, J=11,04 Гц, 1H) 6,34 (dd, J=15,06, 10,79 Гц, 1H) 7,14 (t, J=6,18 Гц, 1H) 7,18 (d, J=7,14 Гц, 1H) 7,28 (s, 2 H) 7,63 (td, J=7,65, 1,76 Гц, 1H) 8,56 (d, J=5,11 Гц, 1H)	572,69

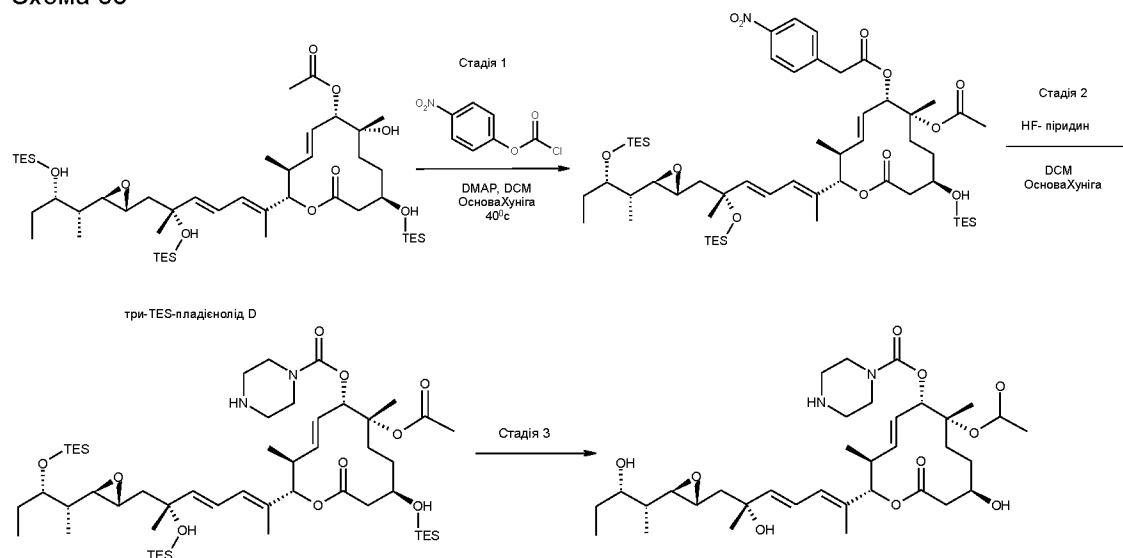
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 183 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(4-дифторпіперидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: ppm 0,86-0,92 (m, 3 H) 1,14-1,18 (m, 1H) 1,21-1,24 (m, 3 H) 1,27 (s, 2 H) 1,36-1,48 (m, 7 H) 1,57-1,69 (m, 2 H) 1,76 (s, 3 H) 1,81-1,98 (m, 6 H) 2,50-2,62 (m, 6 H) 2,72-2,87 (m, 4 H) 3,62-3,70 (m, 1H) 3,75-3,84 (m, 1H) 4,91-4,97 (m, 1H) 5,02-5,10 (m, 1H) 5,52-5,64 (m, 1H) 5,67-5,79 (m, 1H) 5,89-6,00 (m, 1H) 6,10-6,19 (m, 1H) 6,32-6,42 (m, 1H) 7,35-7,45 (m, 1H) 7,70-7,81 (m, 1H) 8,37-8,41 (m, 1H) 8,42-8,45 (m, 1H)	642,64
 184 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-Дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: ppm 0,89-0,93 (m, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 1,26-1,30 (m, 3 H) 1,32-1,51 (m, 1H) 1,32-1,41 (m, 1H) 1,43 (dd, J=7,03, 2,26 Гц, 4 H) 1,49-1,58 (m, 1H) 1,62-1,85 (m, 9 H) 1,93-2,06 (m, 5 H) 2,17-2,22 (m, 2 H) 2,49-2,68 (m, 9 H) 2,73-2,88 (m, 2 H) 3,45-3,54 (m, 1H) 3,55-3,63 (m, 1H) 3,70-3,81 (m, 1H) 4,17-4,27 (m, 1H) 4,98-5,04 (m, 1H) 5,17 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,55-5,66 (m, 1H) 5,67-5,78 (m, 1H) 5,86-5,97 (m, 1H) 6,12 (d, J=10,79 Гц, 1H) 6,19-6,32 (m, 1H) 7,22-7,27 (m, 1H) 7,47-7,58 (m, 1H) 8,44-8,54 (m, 1H)	660,53
 185 (4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-Тригідрокси-7,11-диметил-12-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-9-ен-2-он	¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ: ppm 0,90 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,28 (s, 4 H) 1,35-1,39 (m, 2 H) 1,45 (d, J=7,03 Гц, 3 H) 1,53-1,62 (m, 2 H) 1,76 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,69-3,80 (m, 4 H) 5,03-5,08 (m, 1H) 5,34-5,44 (m, 1H) 5,48-5,53 (m, 1H) 5,67-5,78 (m, 1H) 5,92-6,03 (m, 1H) 6,09-6,18 (m, 1H) 6,33-6,44 (m, 1H) 7,23-7,32 (m, 1H) 7,32-7,39 (m, 1H) 7,72-7,84 (m, 1H) 8,40-8,50 (m, 1H)	430,43

Сполуки 186-196 синтезували відповідно до схеми 58.

Протокол синтезу сполуки 186

Схема 58



Стадія 1. У розчин три-TES-пладієноліду D (160 мг, 0,179 ммоль) у 1,2-дихлоретані (5 мл) при 20 °С додавали DMAP (32,7 мг, 0,268 ммоль), триетиламін (0,75 мл, 5,36 ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіат (360 мг, 1,787 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 4 днів і при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою, потім шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою та сольовим розчином, висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували *in vacuo*. За допомогою флеш-хроматографії одержували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-6-ілпіперазин-1-карбоксилат (150 мг, вихід 79 %).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ ppm 0,48-0,71 (m, 24 H) 0,78-0,85 (m, 7 H) 0,86-0,93 (m, 5 H) 0,94-1,03 (m, 34 H) 1,18-1,22 (m, 2 H) 1,22-1,26 (m, 2 H) 1,35-1,43 (m, 4 H) 1,43-1,52 (m, 4 H) 1,54 (s, 4 H) 1,56-1,65 (m, 3 H) 1,68-1,72 (m, 3 H) 1,75 (br d, $J=0,75$ Гц, 2 H) 1,84-1,95 (m, 1H) 2,01-2,06 (m, 2 H) 2,09 (s, 2 H) 2,11 (s, 2 H) 2,33-2,52 (m, 4 H) 2,57 (dd, $J=8,09, 2,07$ Гц, 2 H) 2,80-2,90 (m, 1H) 3,66-3,80 (m, 1H) 3,82-3,93 (m, 2 H) 4,92-5,13 (m, 2 H) 5,63-5,68 (m, 1H) 5,69-5,74 (m, 1H) 5,75-5,83 (m, 2 H) 6,12 (br d, $J=10,67$ Гц, 1H) 6,41 (ddd, $J=15,15, 11,01, 5,08$ Гц, 1H) 7,50 (d, $J=9,41$ Гц, 2 H) 8,35 (d, $J=9,29$ Гц, 2 H).

Стадія 2. У розчин (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-6-(((4-нітрофенокси)карбоніл)окси)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-7-ілацетату в DCM (1 мл) додавали піперазин (0,447 г, 5,195 ммоль) та основу Хуніга (0,9 мл, 5,195 ммоль). Одержану в результаті жовтувату суспензію перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували та хроматографували на силікагелі з одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-6-ілпіперазин-1-карбоксилату (1,0 г, 0,844 ммоль, вихід 81 %). LC/MS (ESI, маса/заряд), 1008,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

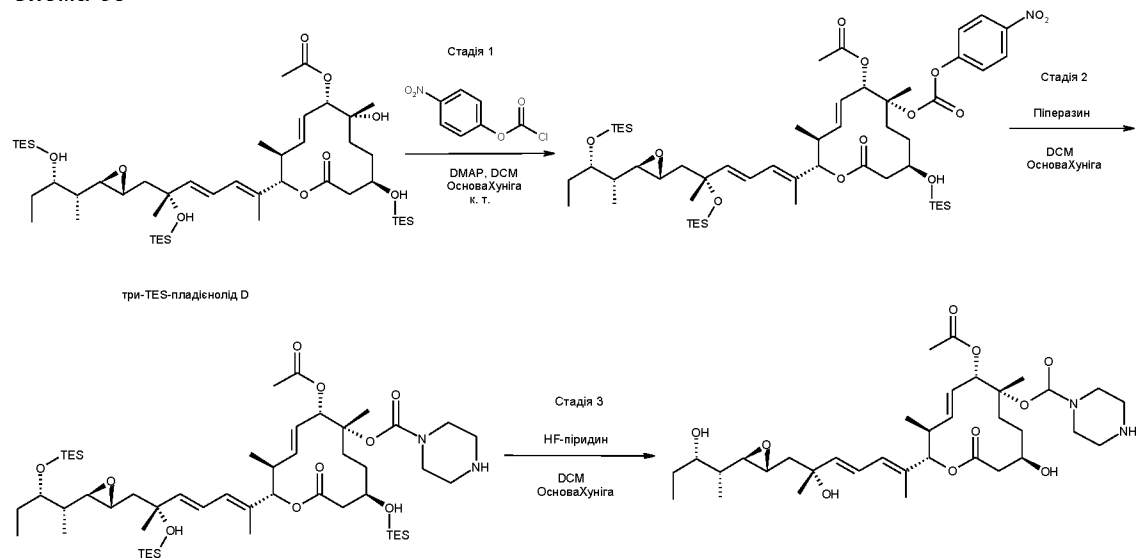
Стадія 3. Об'єднували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Ацетокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-6-ілпіперазин-1-карбоксилат (1,09 г, 0,92 ммоль), DCM (20,71 мл, 321,826 ммоль) та DIPEA (19,91 мл, 114,018 ммоль) і охолоджували до -78°C . Додавали гідрофторид-піридин (0,518 г, 5,232 ммоль) і забезпечували нагрівання реакційної суміші до к. т. і її перемішували протягом ночі. Результати LC/MS вказували на десилілування. Реакційну суміш охолоджували на льодовій бані. Додавали насичений розчин NaHCO_3 , перемішували та екстрагували за допомогою DCM. Органічні шари об'єднували, висушували над безводн. Na_2SO_4 , і концентрували, і хроматографували з

одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2S,3S)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-ен-6-ілпіперазин-1-карбоксилату (225 мг, 36,8 %). LC/MS (ESI, маса/заряд), 665,6 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,87-0,92 (m, 6 H) 0,94 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,16-1,31 (m, 1H) 1,35 (s, 3 H) 1,40-1,56 (m, 4 H) 1,59 (s, 3 H) 1,66 (br dd, J=14,68, 7,03 Гц, 3 H) 1,76-1,80 (m, 3 H) 1,87 (dd, J=14,12, 5,46 Гц, 1H) 2,05 (s, 3 H) 2,30-2,41 (m, 1H) 2,50 (d, J=3,76 Гц, 2 H) 2,56-2,72 (m, 2 H) 2,90 (br d, J=2,01 Гц, 1H) 3,19 (br t, J=5,14 Гц, 4 H) 3,50-3,59 (m, 1H) 3,71 (br s, 4 H) 3,77-3,89 (m, 1H) 5,01-5,13 (m, 2 H) 5,58-5,71 (m, 1H) 5,71-5,81 (m, 1H) 5,88 (d, J=15,31 Гц, 1H) 6,15 (br d, J=10,79 Гц, 1H) 6,53 (dd, J=15,18, 10,92 Гц, 1H).

Протокол синтезу сполуки 187

Схема 59



Стадія 1. У розчин три-TES-пладієноліду D (200 мг, 0,223 ммоль) у дихлорметані (2 мл) при 0 °C додавали DMAP (409 мг, 3,35 ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіат (338 мг, 1,675 ммоль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 7 днів, розбавляли за допомогою EtOAc і водою, потім шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×) і об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином. Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували in vacuo. За допомогою флеш-хроматографії одержували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-7-(((4-нітрофенокси)карбоніл)окси)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-6-ілацетат (170 мг, вихід 72 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,54-0,67 (m, 18 H) 0,78-1,03 (m, 36 H) 1,19-1,32 (m, 1H) 1,39 (s, 3 H) 1,43-1,52 (m, 3 H) 1,55-1,63 (m, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,88 (dd, J=13,80, 5,02 Гц, 1H) 2,13 (s, 3 H) 2,23-2,37 (m, 1H) 2,39-2,48 (m, 2 H) 2,51-2,63 (m, 2 H) 2,84 (s, 1H) 3,69 - 3,77 (m, 1H) 3,82-4,00 (m, 1H) 5,04 (d, J=10,79 Гц, 1H) 5,24 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,67-5,84 (m, 3 H) 6,12 (d, J=10,16 Гц, 1H) 6,42 (dd, J=15,06, 11,04 Гц, 1H) 7,42 (d, J=9,29 Гц, 2 H) 8,29 (d, J=9,16 Гц, 2 H).

Стадія 2. У розчин (2S,3S,6S,7R,10R,E)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-7-(((4-нітрофенокси)карбоніл)окси)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-6-ілацетату (100 мг, 0,094 ммоль) в DCM додавали піперазин та DMAP. Одержану в результаті жовтувату суспензію перемішували протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту. За допомогою флеш-хроматографії одержували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-ацетокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-ен-7-ілпіперазин-1-карбоксилат (95 мг, 100 %). LC/MS (ESI, маса/заряд), 1008,8 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,42-0,70 (m, 22 H) 0,79-0,84 (m, 7 H) 0,86-0,91 (m, 4 H) 0,92-1,03 (m, 30 H) 1,15-1,30 (m, 2 H) 1,37-1,42 (m, 3 H) 1,44-1,52 (m, 3 H) 1,56-1,62 (m, 2 H) 1,62-1,68 (m, 1H) 1,71-1,76 (m, 3 H) 1,83-1,93 (m, 1H) 2,03-2,11 (m, 4 H) 2,36-2,45 (m, 2 H) 2,45-2,53 (m, 2 H) 2,53-2,61 (m, 2 H) 2,61-2,72 (m, 2 H) 2,72-2,84 (m, 2 H) 2,84-2,90 (m, 2 H) 2,90-2,99 (m, 2 H) 3,00-3,09 (m, 2 H) 3,09-3,19 (m, 2 H) 3,19-3,28 (m, 2 H) 3,28-3,37 (m, 2 H) 3,37-3,46 (m, 2 H) 3,46-3,55 (m, 2 H) 3,55-3,64 (m, 2 H) 3,64-3,73 (m, 2 H) 3,73-3,82 (m, 2 H) 3,82-3,91 (m, 2 H) 3,91-4,00 (m, 2 H) 4,00-4,09 (m, 2 H) 4,09-4,18 (m, 2 H) 4,18-4,27 (m, 2 H) 4,27-4,36 (m, 2 H) 4,36-4,45 (m, 2 H) 4,45-4,54 (m, 2 H) 4,54-4,63 (m, 2 H) 4,63-4,72 (m, 2 H) 4,72-4,81 (m, 2 H) 4,81-4,90 (m, 2 H) 4,90-4,99 (m, 2 H) 4,99-5,08 (m, 2 H) 5,08-5,17 (m, 2 H) 5,17-5,26 (m, 2 H) 5,26-5,35 (m, 2 H) 5,35-5,44 (m, 2 H) 5,44-5,53 (m, 2 H) 5,53-5,62 (m, 2 H) 5,62-5,71 (m, 2 H) 5,71-5,80 (m, 2 H) 5,80-5,89 (m, 2 H) 5,89-5,98 (m, 2 H) 5,98-6,07 (m, 2 H) 6,07-6,16 (m, 2 H) 6,16-6,25 (m, 2 H) 6,25-6,34 (m, 2 H) 6,34-6,43 (m, 2 H) 6,43-6,52 (m, 2 H) 6,52-6,61 (m, 2 H) 6,61-6,70 (m, 2 H) 6,70-6,79 (m, 2 H) 6,79-6,88 (m, 2 H) 6,88-6,97 (m, 2 H) 6,97-7,06 (m, 2 H) 7,06-7,15 (m, 2 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 7,24-7,33 (m, 2 H) 7,33-7,42 (m, 2 H) 7,42-7,51 (m, 2 H) 7,51-7,60 (m, 2 H) 7,60-7,69 (m, 2 H) 7,69-7,78 (m, 2 H) 7,78-7,87 (m, 2 H) 7,87-7,96 (m, 2 H) 7,96-8,05 (m, 2 H) 8,05-8,14 (m, 2 H) 8,14-8,23 (m, 2 H) 8,23-8,32 (m, 2 H) 8,32-8,41 (m, 2 H) 8,41-8,50 (m, 2 H) 8,50-8,59 (m, 2 H) 8,59-8,68 (m, 2 H) 8,68-8,77 (m, 2 H) 8,77-8,86 (m, 2 H) 8,86-8,95 (m, 2 H) 8,95-9,04 (m, 2 H) 9,04-9,13 (m, 2 H) 9,13-9,22 (m, 2 H) 9,22-9,31 (m, 2 H) 9,31-9,40 (m, 2 H) 9,40-9,49 (m, 2 H) 9,49-9,58 (m, 2 H) 9,58-9,67 (m, 2 H) 9,67-9,76 (m, 2 H) 9,76-9,85 (m, 2 H) 9,85-9,94 (m, 2 H) 9,94-10,03 (m, 2 H) 10,03-10,12 (m, 2 H) 10,12-10,21 (m, 2 H) 10,21-10,30 (m, 2 H) 10,30-10,39 (m, 2 H) 10,39-10,48 (m, 2 H) 10,48-10,57 (m, 2 H) 10,57-10,66 (m, 2 H) 10,66-10,75 (m, 2 H) 10,75-10,84 (m, 2 H) 10,84-10,93 (m, 2 H) 10,93-11,02 (m, 2 H) 11,02-11,11 (m, 2 H) 11,11-11,20 (m, 2 H) 11,20-11,29 (m, 2 H) 11,29-11,38 (m, 2 H) 11,38-11,47 (m, 2 H) 11,47-11,56 (m, 2 H) 11,56-11,65 (m, 2 H) 11,65-11,74 (m, 2 H) 11,74-11,83 (m, 2 H) 11,83-11,92 (m, 2 H) 11,92-12,01 (m, 2 H) 12,01-12,10 (m, 2 H) 12,10-12,19 (m, 2 H) 12,19-12,28 (m, 2 H) 12,28-12,37 (m, 2 H) 12,37-12,46 (m, 2 H) 12,46-12,55 (m, 2 H) 12,55-12,64 (m, 2 H) 12,64-12,73 (m, 2 H) 12,73-12,82 (m, 2 H) 12,82-12,91 (m, 2 H) 12,91-13,00 (m, 2 H) 13,00-13,09 (m, 2 H) 13,09-13,18 (m, 2 H) 13,18-13,27 (m, 2 H) 13,27-13,36 (m, 2 H) 13,36-13,45 (m, 2 H) 13,45-13,54 (m, 2 H) 13,54-13,63 (m, 2 H) 13,63-13,72 (m, 2 H) 13,72-13,81 (m, 2 H) 13,81-13,90 (m, 2 H) 13,90-13,99 (m, 2 H) 13,99-14,08 (m, 2 H) 14,08-14,17 (m, 2 H) 14,17-14,26 (m, 2 H) 14,26-14,35 (m, 2 H) 14,35-14,44 (m, 2 H) 14,44-14,53 (m, 2 H) 14,53-14,62 (m, 2 H) 14,62-14,71 (m, 2 H) 14,71-14,80 (m, 2 H) 14,80-14,89 (m, 2 H) 14,89-14,98 (m, 2 H) 14,98-15,07 (m, 2 H) 15,07-15,16 (m, 2 H) 15,16-15,25 (m, 2 H) 15,25-15,34 (m, 2 H) 15,34-15,43 (m, 2 H) 15,43-15,52 (m, 2 H) 15,52-15,61 (m, 2 H) 15,61-15,70 (m, 2 H) 15,70-15,79 (m, 2 H) 15,79-15,88 (m, 2 H) 15,88-15,97 (m, 2 H) 15,97-16,06 (m, 2 H) 16,06-16,15 (m, 2 H) 16,15-16,24 (m, 2 H) 16,24-16,33 (m, 2 H) 16,33-16,42 (m, 2 H) 16,42-16,51 (m, 2 H) 16,51-16,60 (m, 2 H) 16,60-16,69 (m, 2 H) 16,69-16,78 (m, 2 H) 16,78-16,87 (m, 2 H) 16,87-16,96 (m, 2 H) 16,96-17,05 (m, 2 H) 17,05-17,14 (m, 2 H) 17,14-17,23 (m, 2 H) 17,23-17,32 (m, 2 H) 17,32-17,41 (m, 2 H) 17,41-17,50 (m, 2 H) 17,50-17,59 (m, 2 H) 17,59-17,68 (m, 2 H) 17,68-17,77 (m, 2 H) 17,77-17,86 (m, 2 H) 17,86-17,95 (m, 2 H) 17,95-18,04 (m, 2 H) 18,04-18,13 (m, 2 H) 18,13-18,22 (m, 2 H) 18,22-18,31 (m, 2 H) 18,31-18,40 (m, 2 H) 18,40-18,49 (m, 2 H) 18,49-18,58 (m, 2 H) 18,58-18,67 (m, 2 H) 18,67-18,76 (m, 2 H) 18,76-18,85 (m, 2 H) 18,85-18,94 (m, 2 H) 18,94-19,03 (m, 2 H) 19,03-19,12 (m, 2 H) 19,12-19,21 (m, 2 H) 19,21-19,30 (m, 2 H) 19,30-19,39 (m, 2 H) 19,39-19,48 (m, 2 H) 19,48-19,57 (m, 2 H) 19,57-19,66 (m, 2 H) 19,66-19,75 (m, 2 H) 19,75-19,84 (m, 2 H) 19,84-19,93 (m, 2 H) 19,93-20,02 (m, 2 H) 20,02-20,11 (m, 2 H) 20,11-20,20 (m, 2 H) 20,20-20,29 (m, 2 H) 20,29-20,38 (m, 2 H) 20,38-20,47 (m, 2 H) 20,47-20,56 (m, 2 H) 20,56-20,65 (m, 2 H) 20,65-20,74 (m, 2 H) 20,74-20,83 (m, 2 H) 20,83-20,92 (m, 2 H) 20,92-21,01 (m, 2 H) 21,01-21,10 (m, 2 H) 21,10-21,19 (m, 2 H) 21,19-21,28 (m, 2 H) 21,28-21,37 (m, 2 H) 21,37-21,46 (m, 2 H) 21,46-21,55 (m, 2 H) 21,55-21,64 (m, 2 H) 21,64-21,73 (m, 2 H) 21,73-21,82 (m, 2 H) 21,82-21,91 (m, 2 H) 21,91-22,00 (m, 2 H) 22,00-22,09 (m, 2 H) 22,09-22,18 (m, 2 H) 22,18-22,27 (m, 2 H) 22,27-22,36 (m, 2 H) 22,36-22,45 (m, 2 H) 22,45-22,54 (m, 2 H) 22,54-22,63 (m, 2 H) 22,63-22,72 (m, 2 H) 22,72-22,81 (m, 2 H) 22,81-22,90 (m, 2 H) 22,90-22,99 (m, 2 H) 22,99-23,08 (m, 2 H) 23,08-23,17 (m, 2 H) 23,17-23,26 (m, 2 H) 23,26-23,35 (m, 2 H) 23,35-23,44 (m, 2 H) 23,44-23,53 (m, 2 H) 23,53-23,62 (m, 2 H) 23,62-23,71 (m, 2 H) 23,71-23,80 (m, 2 H) 23,80-23,89 (m, 2 H) 23,89-23,98 (m, 2 H) 23,98-24,07 (m, 2 H) 24,07-24,16 (m, 2 H) 24,16-24,25 (m, 2 H) 24,25-24,34 (m, 2 H) 24,34-24,43 (m, 2 H) 24,43-24,52 (m, 2 H) 24,52-24,61 (m, 2 H) 24,61-24,70 (m, 2 H) 24,70-24,79 (m, 2 H) 24,79-24,88 (m, 2 H) 24,88-24,97 (m, 2 H) 24,97-25,06 (m, 2 H) 25,06-25,15 (m, 2 H) 25,15-25,24 (m, 2 H) 25,24-25,33 (m, 2 H) 25,33-25,42 (m, 2 H) 25,42-25,51 (m, 2 H) 25,51-25,60 (m, 2 H) 25,60-25,69 (m, 2 H) 25,69-25,78 (m, 2 H) 25,78-25,87 (m, 2 H) 25,87-25,96 (m, 2 H) 25,96-26,05 (m, 2 H) 26,05-26,14 (m, 2 H) 26,14-26,23 (m, 2 H) 26,23-26,32 (m, 2 H) 26,32-26,41 (m, 2 H) 26,41-26,50 (m, 2 H) 26,50-26,59 (m, 2 H) 26,59-26,68 (m, 2 H) 26,68-26,77 (m, 2 H) 26,77-26,86 (m, 2 H) 26,86-26,95 (m, 2 H) 26,95-27,04 (m, 2 H) 27,04-27,13 (m, 2 H) 27,13-27,22 (m, 2 H) 27,22-27,31 (m, 2 H) 27,31-27,40 (m, 2 H) 27,40-27,49 (m, 2 H) 27,49-27,58 (m, 2 H) 27,58-27,67 (m, 2 H) 27,67-27,76 (m, 2 H) 27,76-27,85 (m, 2 H) 27,85-27,94 (m, 2 H) 27,94-28,03 (m, 2 H) 28,03-28,12 (m, 2 H) 28,12-28,21 (m, 2 H) 28,21-28,30 (m, 2 H) 28,30-28,39 (m, 2 H) 28,39-28,48 (m, 2 H) 28,48-28,57 (m, 2 H) 28,57-28,66 (m, 2 H) 28,66-28,75 (m, 2 H) 28,75-28,84 (m, 2 H) 28,84-28,93 (m, 2 H) 28,93-29,02 (m, 2 H) 29,02-29,11 (m, 2 H) 29,11-29,20 (m, 2 H) 29,20-29,29 (m, 2 H) 29,29-29,38 (m, 2 H) 29,38-29,47 (m, 2 H) 29,47-29,56 (m, 2 H) 29,56-29,65 (m, 2 H) 29,65-29,74 (m, 2 H) 29,74-29,83 (m, 2 H) 29,83-29,92 (m, 2 H) 29,92-30,01 (m, 2 H) 30,01-30,10 (m, 2 H) 30,10-30,19 (m, 2 H) 30,19-30,28 (m, 2 H) 30,28-30,37 (m, 2 H) 30,37-30,46 (m, 2 H) 30,46-30,55 (m, 2 H) 30,55-30,64 (m, 2 H) 30,64-30,73 (m, 2 H) 30,73-30,82 (m, 2 H) 30,82-30,91 (m, 2 H) 30,91-31,00 (m, 2 H) 31,00-31,09 (m, 2 H) 31,09-31,18 (m, 2 H) 31,18-31,27 (m, 2 H) 31,27-31,36 (m, 2 H) 31,36-31,45 (m, 2 H) 31,45-31,54 (m, 2 H) 31,54-31,63 (m, 2 H) 31,63-31,72 (m, 2 H) 31,72-31,81 (m, 2 H) 31,81-31,90 (m, 2 H) 31,90-31,99 (m, 2 H) 31,99-32,08 (m, 2 H) 32,08-32,17 (m, 2 H) 32,17-32,26 (m, 2 H) 32,26-32,35 (m, 2 H) 32,35-32,44 (m, 2 H) 32,44-32,53 (m, 2 H) 32,53-32,62 (m, 2 H) 32,62-32,71 (m, 2 H) 32,71-32,80 (m, 2 H) 32,80-32,89 (m, 2 H) 32,89-32,98 (m, 2 H) 32,98-33,07 (m, 2 H) 33,07-33,16 (m, 2 H) 33,16-33,25 (m, 2 H) 33,25-33,34 (m, 2 H) 33,34-33,43 (m, 2 H) 33,43-33,52 (m, 2 H) 33,52-33,61 (m, 2 H) 33,61-33,70 (m, 2 H) 33,70-33,79 (m, 2 H) 33,79-33,88 (m, 2 H) 33,88-33,97 (m, 2 H) 33,97-34,06 (m, 2 H) 34,06-34,15 (m, 2 H) 34,15-34,24 (m, 2 H) 34,24-34,33 (m, 2 H) 34,33-34,42 (m, 2 H) 34,42-34,51 (m, 2 H) 34,51-34,60 (m, 2 H) 34,60-34,69 (m, 2 H) 34,69-34,78 (m, 2 H) 34,78-34,87 (m, 2 H) 34,87-34,96 (m, 2 H) 34,96-35,05 (m, 2 H) 35,05-35,14 (m, 2 H) 35,14-35,23 (m, 2 H) 35,23-35,32 (m, 2 H) 35,32-35,41 (m, 2 H) 35,41-35,50 (m, 2 H) 35,50-35,59 (m, 2 H) 35,59-35,68 (m, 2 H) 35,68-35,77 (m, 2 H) 35,77-35,86 (m, 2 H) 35,86-35,95 (m, 2 H) 35,95-36,04 (m, 2 H) 36,04-36,13 (m, 2 H) 36,13-36,22 (m, 2 H) 36,22-36,31 (m, 2 H) 36,31-36,40 (m, 2 H) 36,40-36,49 (m, 2 H) 36,49-36,58 (m, 2 H) 36,58-36,67 (m, 2 H) 36,67-36,76 (m, 2 H) 36,76-36,85 (m, 2 H) 36,85-36,94 (m, 2 H) 36,94-37,03 (m, 2 H) 37,03-37,12 (m, 2 H) 37,12-37,21 (m, 2 H) 37,21-37,30 (m, 2 H) 37,30-37,39 (m, 2 H) 37,39-37,48 (m, 2 H) 37,48-37,57 (m, 2 H) 37,57-37,66 (m, 2 H) 37,66-37,75 (m, 2 H) 37,75-37,84 (m, 2 H) 37,84-37,93 (m, 2 H) 37,93-38,02 (m, 2 H) 38,02-38,11 (m, 2 H) 38,11-38,20 (m, 2 H) 38,20-38,29 (m, 2 H) 38,29-38,38 (m, 2 H) 38,38-38,47 (m, 2 H) 38,47-38,56 (m, 2 H) 38,56-38,65 (m, 2 H) 38,65-38,74 (m, 2 H) 38,74-38,83 (m, 2 H) 38,83-38,92 (m, 2 H) 38,92-39,01 (m, 2 H) 39,01-39,10 (m, 2 H) 39,10-39,19 (m, 2 H) 39,19-39,28 (m, 2 H) 39,28-39,37 (m, 2 H) 39,37-39,46 (m, 2 H) 39,46-39,55 (m, 2 H) 39,55-39,64 (m, 2 H) 39,64-39,73 (m, 2 H) 39,73-39,82 (m, 2 H) 39,82-39,91 (m, 2 H) 39,91-40,00 (m, 2 H) 40,00-40,09 (m, 2 H) 40,09-40,18 (m, 2 H) 40,18-40,27 (m, 2 H) 40,27-40,36 (m, 2 H) 40,36-40,45 (m, 2 H) 40,45-40,54 (m, 2 H) 40,54-40,63 (m, 2 H) 40,63-40,72 (m, 2 H) 40,72-40,81 (m, 2 H) 40,81-40,90 (m, 2 H) 40,90-40,99 (m, 2 H) 40,99-41,08 (m, 2 H) 41,08-41,17 (m, 2 H) 41,17-41,26 (m, 2 H) 41,26-41,35 (m, 2 H) 41,35-41,44 (m, 2 H) 41,44-41,53 (m, 2 H) 41,53-41,62 (m, 2 H) 41,62-41,71 (m, 2 H) 41,71-41,80 (m, 2 H) 41,80-41,89 (m, 2 H) 41,89-41,98 (m, 2 H) 41,98-42,07 (m, 2 H) 42,07-42,16 (m, 2 H) 42,16-42,25 (m, 2 H) 42,25-42,34 (m, 2 H) 42,34-42,43 (m, 2 H) 42,43-42,52 (m, 2 H) 42,52-42,61 (m, 2 H) 42,61-42,70 (m, 2 H) 42,70-42,79 (m, 2 H) 42,79-42,88 (m, 2 H) 42,88-42,97 (m, 2 H) 42,97-43,06 (m, 2 H) 43,06-43,15 (m, 2 H) 43,15-43,24 (m, 2 H) 43,24-43,33 (m, 2 H) 43,33-43,42 (m, 2 H) 43,42-43,51 (m, 2 H) 43,51-43,60 (m, 2 H) 43,60-43,69 (m, 2 H) 43,69-43,78 (m, 2 H) 43,78-43,87 (m, 2 H) 43,87-43,96 (m, 2 H) 43,96-44,05 (m, 2 H) 44,05-44,14 (m, 2 H) 44,14-44,23 (m, 2 H) 44,23-44,32 (m, 2 H) 44,32-44,41 (m, 2 H) 44,41-44,50 (m, 2 H) 44,50-44,59 (m, 2 H) 44,59-44,68 (m, 2 H) 44,68-44,77 (m, 2 H) 44,77-44,86 (m, 2 H) 44,86-44,95 (m, 2 H) 44,95-45,04 (m, 2 H) 45,04-45,13 (m, 2 H) 45,13-45,22 (m, 2 H) 45,22-45,31 (m, 2 H) 45,31-45,40 (m, 2 H) 45,40-45,49 (m, 2 H) 45,49-45,58 (m, 2 H) 45,58-45,67 (m, 2 H) 45,67-45,76 (m, 2 H) 45,76-45,85 (m, 2 H) 45,85-45,94 (m, 2 H) 45,94-46,03 (m, 2 H) 46,03-46,12 (m, 2 H) 46,12-46,21 (m, 2 H) 46,21-46,30 (m, 2 H) 46,30-46,39 (m, 2 H) 46,39-46,48 (m, 2 H) 46,48-46,57 (m, 2 H) 46,57-46,66 (m, 2 H) 46,66-46,75 (m, 2 H) 46,75-46,84 (m, 2 H) 46,84-46,93 (m, 2 H) 46,93-47,02 (m, 2 H) 47,02-47,11 (m, 2 H) 47,11-47,20 (m, 2 H) 47,20-47,29 (m, 2 H) 47,29-47,38 (m, 2 H) 47,38-47,47 (m, 2 H) 47,47-47,56 (m, 2 H) 47,56-47,65 (m, 2 H) 47,65-47,74 (m, 2 H) 47,74-47,83 (m, 2 H) 47,83-47,92 (m, 2 H) 47,92-48,01 (m, 2 H) 48,01-48,10 (m, 2 H) 48,10-48,19 (m, 2 H) 48,19-48,28 (m, 2 H) 48,28-48,37 (m, 2 H) 48,37-48,46 (m, 2 H) 48,46-48,55 (m, 2 H) 48,55-48,64 (m, 2 H) 48,64-48,73 (

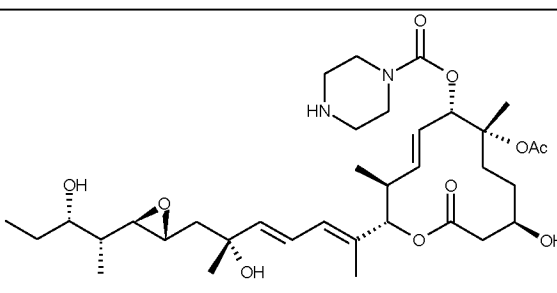
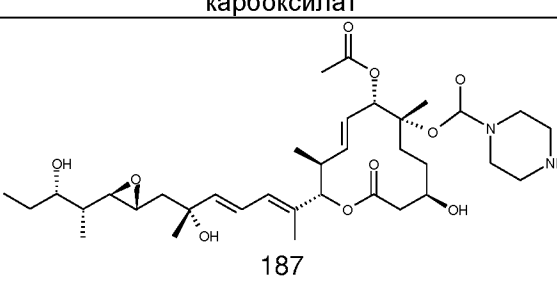
2 H) 2,54-2,64 (m, 1H) 2,78-2,86 (m, 1H) 2,86-3,07 (m, 4 H) 3,32-3,45 (m, 1H) 3,45-3,64 (m, 3 H) 3,69-3,78 (m, 1H) 3,79-3,94 (m, 1H) 5,00 (d, J=10,54 Гц, 1H) 5,18 (s, 1H) 5,54-5,79 (m, 3 H) 5,98-6,21 (m, 1H) 6,33-6,57 (m, 1H) 6,84-6,96 (m, 3 H) 8,02-8,35 (m, 2 H) 8,06-8,08 (m, 1H).

Стадія 3. У розчин (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-ацетокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2R,3R)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-7-ілпіперазин-1-карбоксилату в (95 мг, 0,094 ммоль) в THF (3 мл) додавали TBAF (0,424 мл, 1 М, 0,424 ммоль) і перемішували за к. т. протягом 10 годин. Суміш концентрували та розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар відділяли та висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували in vacuo. В результаті очищення за допомогою HPLC одержували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-7-ілпіперазин-1-карбоксилат (16 мг, 26 %). LC/MS (ESI, маса/заряд), 665,6 [M+H]⁺.

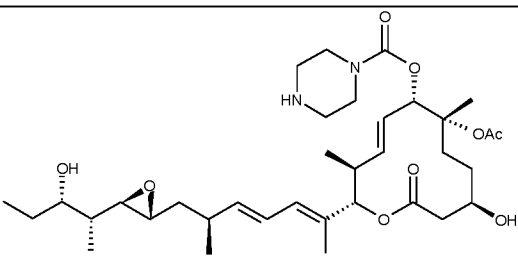
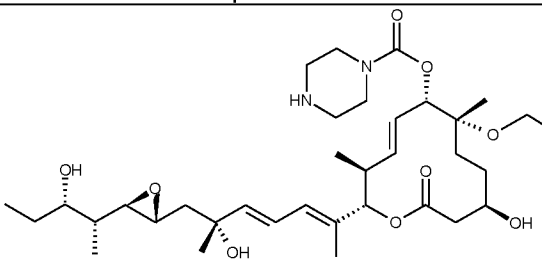
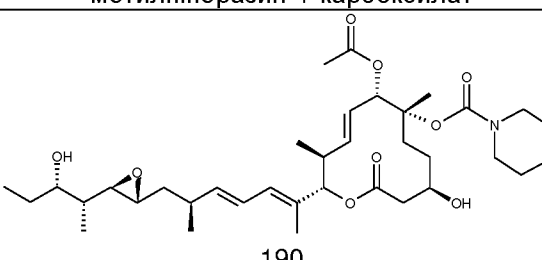
¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,90 (dd, J=6,84, 2,20 Гц, 6 H) 0,94 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,20-1,30 (m, 1H) 1,34 (s, 3 H) 1,39-1,54 (m, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 1,59-1,73 (m, 3 H) 1,78 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 1,86 (dd, J=13,99, 5,46 Гц, 1H) 2,05 (s, 3 H) 2,39-2,53 (m, 3 H) 2,55-2,65 (m, 1H) 2,67 (dd, J=8,03, 2,26 Гц, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,22 (br s, 4 H) 3,50-3,57 (m, 1H) 3,58-3,90 (m, 5 H) 5,08 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,18 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,58-5,78 (m, 2 H) 5,88 (d, J=15,31 Гц, 1H) 6,10-6,23 (m, 1H) 6,53 (dd, J=15,25, 10,98 Гц, 1H).

Таблиця 11

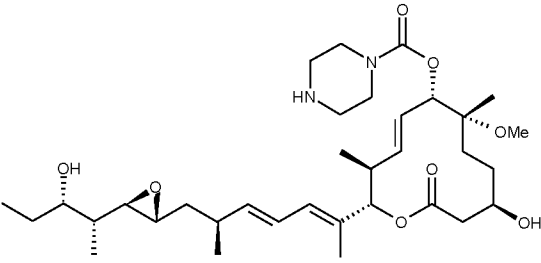
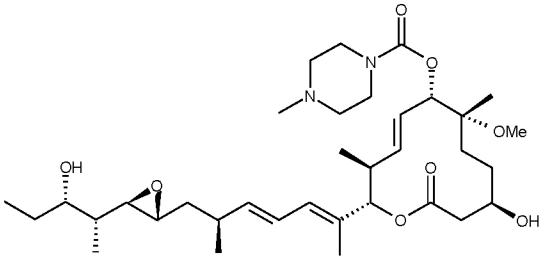
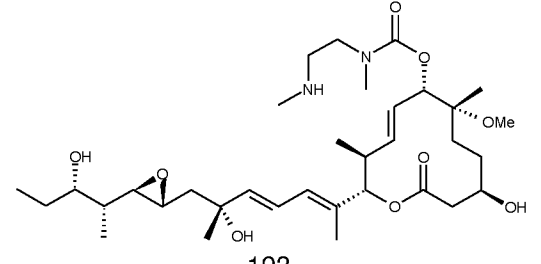
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 186 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-Ацетилокси-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]піперазин-1-карбоксилат	¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,87-0,92 (m, 6 H) 0,94 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,16-1,31 (m, 1H) 1,35 (s, 3 H) 1,40-1,56 (m, 4 H) 1,59 (s, 3 H) 1,66 (br dd, J=14,68, 7,03 Гц, 3 H) 1,76-1,80 (m, 3 H) 1,87 (dd, J=14,12, 5,46 Гц, 1H) 2,05 (s, 3 H) 2,30-2,41 (m, 1H) 2,50 (d, J=3,76 Гц, 2 H) 2,56-2,72 (m, 2 H) 2,90 (br d, J=2,01 Гц, 1H) 3,19 (br t, J=5,14 Гц, 4 H) 3,50-3,59 (m, 1H) 3,71 (br s, 4 H) 3,77-3,89 (m, 1H) 5,01-5,13 (m, 2 H) 5,58-5,71 (m, 1H) 5,71-5,81 (m, 1H) 5,88 (d, J=15,31 Гц, 1H) 6,15 (br d, J=10,79 Гц, 1H) 6,53 (dd, J=15,18, 10,92 Гц, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 665,6 [M+H] ⁺
 187 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-7-іл]піперазин-1-карбоксилат	¹H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm 0,90 (dd, J=6,84, 2,20 Гц, 6 H) 0,94 (t, J=7,40 Гц, 3 H) 1,20-1,30 (m, 1H) 1,34 (s, 3 H) 1,39-1,54 (m, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 1,59-1,73 (m, 3 H) 1,78 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 1,86 (dd, J=13,99, 5,46 Гц, 1H) 2,05 (s, 3 H) 2,39-2,53 (m, 3 H) 2,55-2,65 (m, 1H) 2,67 (dd, J=8,03, 2,26 Гц, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,22 (br s, 4 H) 3,50-3,57 (m, 1H) 3,58-3,90 (m, 5 H) 5,08 (d, J=10,67 Гц, 1H) 5,18 (d, J=9,03 Гц, 1H) 5,58-5,78 (m, 2 H) 5,88 (d, J=15,31 Гц, 1H) 6,10-6,23 (m, 1H) 6,53 (dd, J=15,25, 10,98 Гц, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 665,6 [M+H] ⁺

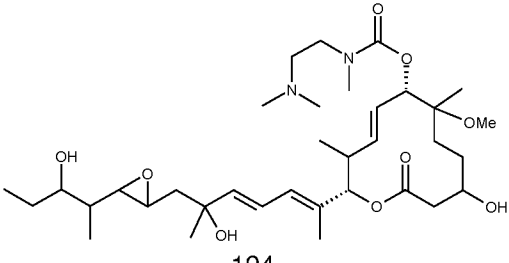
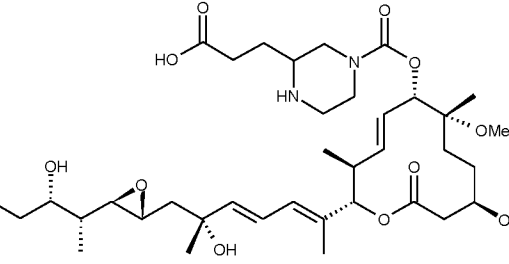
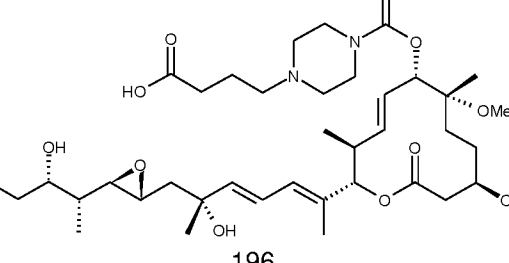
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 188 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7-Ацетилокси-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]піперазин-1-карбоксилат	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ ppm 0,87-1,01 (m, 10 H) 1,08 (d, $J=6,78$ Гц, 3 H) 1,27-1,63 (m, 12 H) 1,66-1,74 (m, 1H) 1,76 (s, 3 H) 1,97-2,10 (m, 3 H) 2,35-2,57 (m, 5 H) 2,58-2,65 (m, 1H) 2,65-2,71 (m, 1H) 2,77 (td, $J=5,93$, 2,32 Гц, 1H) 2,89-3,05 (m, 4 H) 3,07-3,34 (m, 8 H) 3,50-3,68 (m, 5 H) 3,72-3,88 (m, 1H) 4,88-5,09 (m, 1H) 5,18 (d, $J=10,67$ Гц, 1H) 5,50-5,84 (m, 3 H) 6,01-6,13 (m, 1H) 6,19-6,36 (m, 1H).	LC/MS (ESI, маса/заряд), 649,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 189 [(2S,3S,4E,6S,7R,10R)-7-Етоксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2S,3S)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 0,76-0,87 (m, 9H), 1,03-1,09 (m, 3H), 1,10-1,13 (m, 3H), 1,13-1,19 (m, 1H), 1,20-1,27 (m, 3H), 1,29-1,48 (m, 6H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,65-1,71 (m, 3H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,27-2,34 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,23-3,26 (m, 1H), 3,34-3,52 (m, 7H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 5,41-5,51 (m, 1H), 5,60-5,71 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 6,00-6,07 (m, 1H), 6,37-6,48 (m, 1H).	LC/MS (ESI, маса/заряд): 665,73 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 190 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-6-Ацетилокси-10-гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-7-іл]піперазин-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 0,84-1,01 (m, 11H) 1,08 (d, $J=6,78$ Гц, 3 H) 1,29-1,64 (m, 10 H) 1,63-1,73 (m, 1H) 1,76 (s, 3 H) 1,94-2,12 (m, 4 H) 2,37-2,58 (m, 4 H) 2,59-2,65 (m, 1H) 2,68 (dd, $J=7,40$, 2,26 Гц, 1H) 2,77 (td, $J=5,93$, 2,32 Гц, 1H) 3,01-3,30 (m, 4 H) 3,49 (s, 1H) 3,54-3,67 (m, 2 H) 3,69-3,92 (m, 5 H) 4,13-4,78 (m, 11H) 5,13-5,24 (m, 2 H) 5,48-5,61 (m, 1H) 5,62-5,74 (m, 2 H) 6,04-6,13 (m, 1H) 6,18-6,32 (m, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 649,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 191 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]піперазин-1-карбоксилат	¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ ppm 0,88-0,99 (m, 9 H) 1,10 (d, J=6,78 Гц, 3 H) 1,24 (s, 4 H) 1,42-1,69 (m, 8 H) 1,77 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 2,43-2,63 (m, 4 H) 2,64-2,70 (m, 1H) 2,71-2,82 (m, 5 H) 3,34 (br s, 3 H) 3,37 (s, 2 H) 3,42-3,57 (m, 5 H) 3,79-3,89 (m, 1H) 5,06 (s, 2 H), 5,54-5,63 (m, 1H) 5,64-5,80 (m, 2 H) 6,07-6,16 (m, 1H) 6,29-6,40 (m, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 621,6 [M+H]⁺
 192 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилат	¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ ppm 0,88-1,00 (m, 9 H) 1,10 (d, J=6,65 Гц, 3 H) 1,16-1,27 (m, 4 H) 1,40-1,70 (m, 8 H) 1,77 (d, J=0,88 Гц, 3 H) 2,28-2,36 (m, 3 H) 2,42 (br t, J=5,08 Гц, 3 H) 2,47-2,61 (m, 4 H) 2,68 (dd, J=8,22, 2,20 Гц, 1H) 2,74 (td, J=5,99, 2,20 Гц, 1H) 3,13-3,17 (m, 1H) 3,34-3,38 (m, 3 H) 3,47-3,58 (m, 5 H) 3,81-3,87 (m, 1H) 5,01-5,10 (m, 2 H) 5,54-5,81 (m, 3 H) 6,06-6,15 (m, 1H) 6,34 (dd, J=15,00, 10,98 Гц, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 635,8 [M+H]
 193 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]карбамат	¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ ppm 0,92 (br d, J=6,53 Гц, 9 H), 1,25 (br s, 4 H), 1,36 (s, 3 H), 1,41-1,74 (m, 6 H), 1,45-1,59 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,80 (s, 3 H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3 H), 2,50-2,63 (m, 3 H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 2 H), 2,88-3,01 (m, 4 H), 3,35-3,38 (m, 3 H), 3,35-3,40 (m, 3 H), 3,41-3,48 (m, 2 H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 5,00-5,13 (m, 2 H), 5,53-5,64 (m, 1H), 5,71-5,82 (m, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 6,12-6,19 (m, 1H), 6,49-6,61 (m, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 639,7 [M+H]⁺

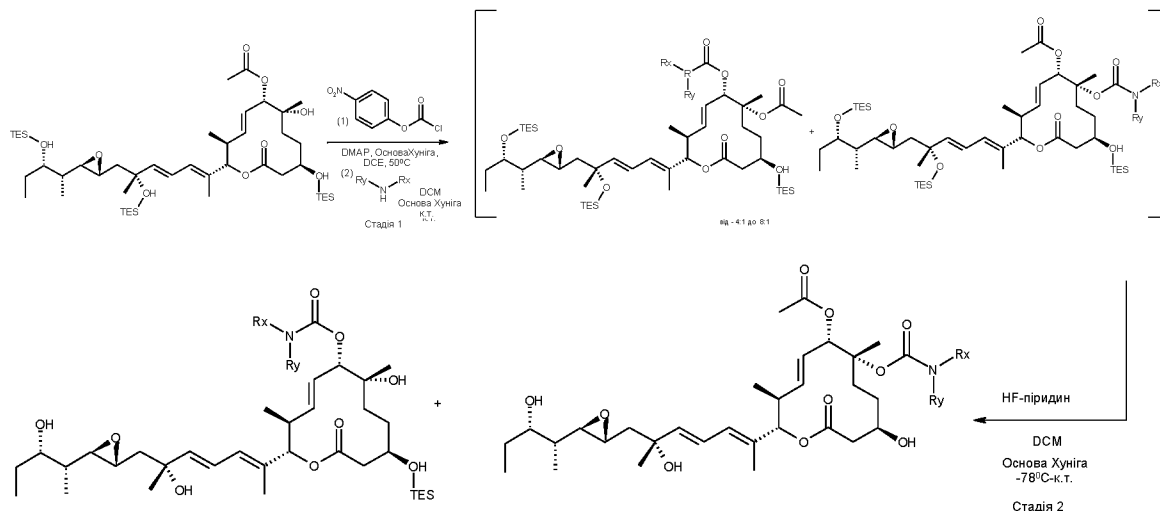
Сполуки 175-185

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 194 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]-N-метил-N-[2-(диметиламіно)етил]карбамат		LC/MS (ESI, маса/заряд), 653,79 [M+H] ⁺
 195 3-[4-[[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]оксикарбоніл]піперазин-2-іл]пропанова кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ ppm 0,71-0,77 (m, 9 H), 1,03 (s, 5 H), 1,14-1,20 (m, 6 H), 1,23-1,33 (m, 5 H), 1,36-1,48 (m, 5 H), 1,63 (s, 3 H), 1,67-1,75 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 4 H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2 H), 3,20-3,20 (m, 3 H), 3,61-3,77 (m, 4 H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,79-4,88 (m, 2 H), 5,28-5,43 (m, 1H), 5,52-5,66 (m, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H), 5,94-6,04 (m, 1H), 6,27-6,41 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 2 H), 8,19-8,29 (m, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 709,5 [M+H] ⁺
 196 4-[4-[[[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-10-Гідрокси-2-[(2E,4E,6S)-6-гідрокси-7-[(2R,3R)-3-[(2R,3R)-3-гідроксипентан-2-іл]оксиран-2-іл]-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-7-метокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-єн-6-іл]оксикарбоніл]піперазин-1-іл]бутанова кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm 0,75 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,16-1,17 (m, 1H), 1,23-1,33 (m, 4H), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,67-1,75 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 10H), 2,47-2,53 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 4H), 3,58-3,68 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,80-4,88 (m, 2H), 5,29-5,42 (m, 1H), 5,53-5,66 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 5,93-6,05 (m, 1H), 6,27-6,41 (m, 1H), 8,38-8,46 (m, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 723,43 [M+H] ⁺

Сполуки 197-200 синтезували відповідно до схеми 60.

Схема 60

5



Стадія 1.

10 У розчин три-TES-пладієноліду D (1,0 екв.) у 1,2-дихлоретані (0,2 М) при 20 °С додавали DMAP (1,5 екв.), триетиламін (30 екв.) та 4-нітрофенілхлорформіат (10 екв.). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 4 днів і потім протягом 2 год. при 60 °С. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою, потім шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою та сольовим розчином, висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували in vacuo.

15 За допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc в гексані; силікагель) одержували проміжний карбонат. У суміш проміжного карбонату (1,0 екв.) в DCM (0,2 М) додавали триетиламін (3,0 екв.) та амін (2,0 екв.) і одержану в результаті суміш перемішували за к. т. протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували і хроматографували (DCM/MeOH; силікагель) з одержанням карбаматної проміжної сполуки у вигляді суміші регіоізомерів.

20

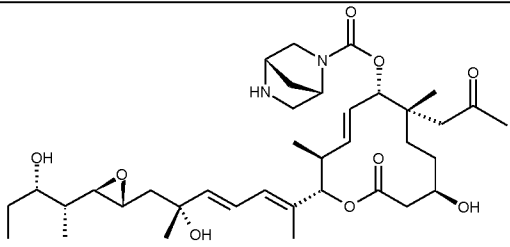
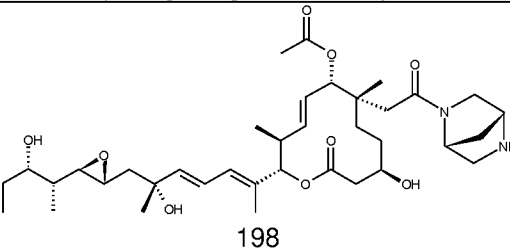
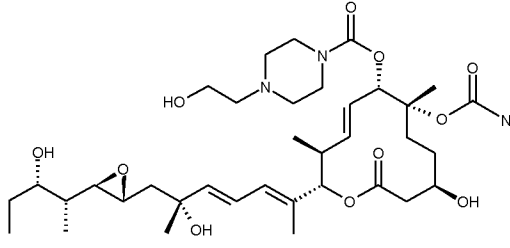
Стадія 2.

Регіоізомерну суміш карбаматної проміжної сполуки (1,0 екв.) розчиняли в DCM (0,04 М). Додавали основу Хуніга (124 екв.) і реакційну суміш охолоджували до -78 °С і додавали краплями гідрофторид-піридин (30 екв.), після чого суміш нагрівали до к. т. і перемішували

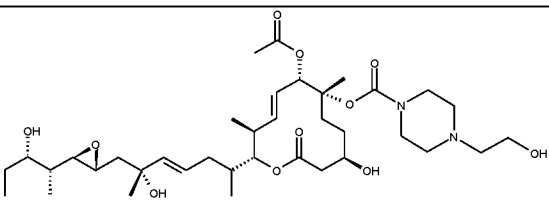
25 протягом ночі за к. т. Потім реакційну суміш охолоджували до -78 °С і додавали краплями насичений розчин бікарбонату натрію. Після додавання бікарбонату натрію суміш нагрівали до к. т. Органічний шар виділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержаний у результаті залишок очищували шляхом очищення за допомогою HPLC з оберненою фазою з одержанням кожного з необхідних регіоізомерних продуктів.

30

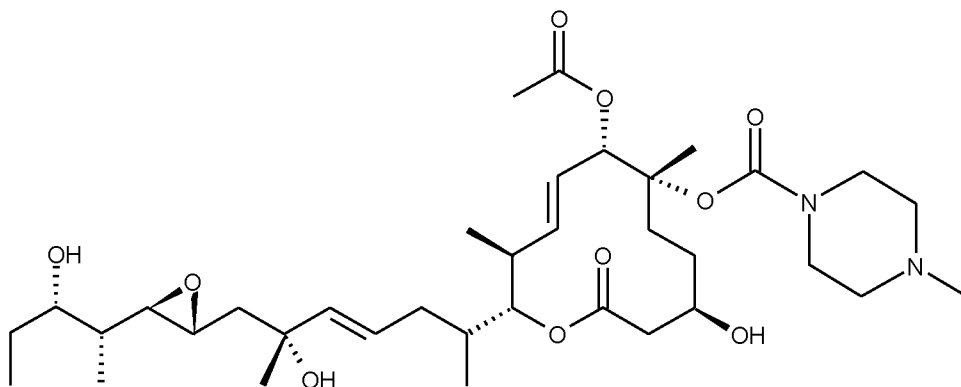
Сполуки 197-200

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ^1H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 197 (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-іл-(1S,4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	^1H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ ppm 0,85-0,98 (m, 9 H) 1,25 (td, J=7,40, 4,14 Гц, 1H) 1,34 (s, 3 H) 1,42-1,69 (m, 9 H) 1,79 (s, 4 H) 1,82-1,96 (m, 2 H) 2,04 (d, J=9,29 Гц, 3 H) 2,33 (br d, J=10,04 Гц, 1H) 2,47-2,54 (m, 2 H) 2,57-2,72 (m, 2 H) 2,87-2,92 (m, 1H) 3,03 (br s, 2 H) 3,33-3,43 (m, 2 H) 3,43-3,57 (m, 2 H) 3,77-3,84 (m, 1H) 3,86-3,94 (m, 1H) 4,50 (br s, 1H) 4,97-5,11 (m, 2 H) 5,60-5,68 (m, 1H) 5,73-5,82 (m, 1H) 5,88 (d, J=15,31 Гц, 1H) 6,15 (br d, J=11,04 Гц, 1H) 6,53 (dd, J=15,25, 10,98 Гц, 1H) 8,54 (s, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 677,6 [M+H] ⁺
 198 (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-Ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-7-іл-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	^1H-ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d): δ ppm	LC/MS (ESI, маса/заряд), 677 [M+H] ⁺
 199 (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-іл-4-пропілпіперазин-1-карбоксилат	^1H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ ppm 0,88-0,98 (m, 9 H) 1,26 (td, J=7,40, 4,27 Гц, 1H) 1,32-1,39 (m, 3 H) 1,44-1,70 (m, 9 H) 1,80 (s, 3 H) 1,83-1,92 (m, 1H) 2,05 (s, 3 H) 2,32-2,46 (m, 1H) 2,47-2,70 (m, 11H) 2,91 (td, J=5,77, 2,26 Гц, 1H) 3,43-3,61 (m, 5 H) 3,69 (t, J=5,83 Гц, 2 H) 3,81 (br dd, J=9,79, 3,39 Гц, 1H) 5,00-5,11 (m, 2 H) 5,64 (dd, J=15,18, 9,66 Гц, 1H) 5,73-5,81 (m, 1H) 5,86-5,94 (m, 1H) 6,15 (br d, J=10,29 Гц, 1H) 6,54 (dd, J=15,25, 10,98 Гц, 1H)	LC/MS (ESI, маса/заряд), 709,7 [M+H] ⁺

Сполуки 197-200

Структура, № сполуки та хімічна назва	Дані ¹ H ЯМР	Дані LCMS (ES+)
 200 (2R,3S,6S,7R,10R,E)-6-Ацетокси-10-гідрокси-2-((2S, 6R, E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепт-4-ен-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-ен-7-іл-4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, CHCl ₃ -d): δ ppm	LC/MS (ESI, маса/заряд), 709,8 [M+H] ⁺

Приклад 201

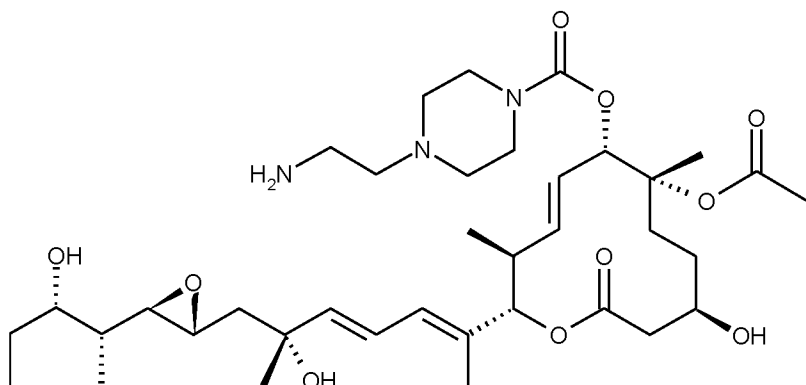


5

У суміш (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-ен-7-ілпіперазин-1-карбоксилату (230 мг, 0,346 ммоль; приклад 187) у DCM (8 мл) додавали триацетоксиборогидрид натрію (4 екв.) та потім формальдегід (104 мг, 3,459 ммоль) у вигляді водного розчину. Суміш перемішували протягом 20 хвилин за к. т. Після перемішування суміш розбавляли метанолом і потім концентрували in vacuo на силікагелі, і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 15 % MeOH/DCM), і концентрували in vacuo з одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-6-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-ен-7-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилату (160 мг, 0,236 ммоль, вихід 68,1 %) у вигляді безбарвного масла.

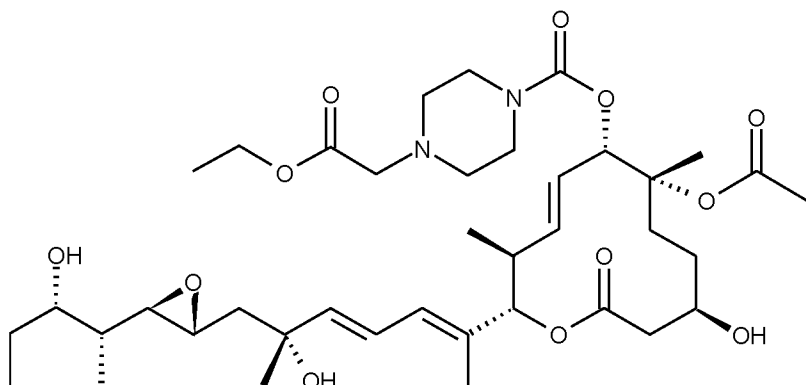
LCMS (ESI, маса/заряд), [M+H]⁺ 679,2.

Приклад 202



У суміш (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-
 5 ((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-
 оксооксациклододец-4-єн-6-ілпіперазин-1-карбоксилату (55 мг, 0,083 ммоль; приклад 186) у
 DCM (3 мл) додавали (9H-флуорен-9-іл)метил-(2-оксоетил)карбамат (46,5 мг, 0,165 ммоль) та
 триацетоксиборогідрид натрію (52,6 мг, 0,248 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 20
 10 хвилин і потім концентрували in vacuo. Одержаний у результаті залишок очищували за
 допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від 0 до 10 % MeOH/DCM) та концентрували
 in vacuo. Виділений матеріал розбавляли за допомогою DMF (3 мл) і у дану суміш додавали
 діетиламін (121 мг, 1,655 ммоль). Суміш перемішували за к. т. до вичерпання вихідного
 матеріалу, після чого концентрували in vacuo. Одержаний у результаті залишок очищували за
 допомогою HPLC з оберненою фазою з одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-10-
 15 гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-
 метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-іл-4-(2-
 аміноетил)піперазин-1-карбоксилату (6 мг, 8,48 мкмоль, вихід 10,25 %) у вигляді білої твердої
 речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 0,74-0,86 (m, 9 H) 1,04-1,15 (m, 1H) 1,23 (s, 3 H)
 1,26-1,40 (m, 3 H) 1,45 (s, 4 H) 1,47-1,51 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 1H) 1,69 (s, 3 H) 1,73-1,82 (m, 1H)
 1,99 (s, 3 H) 2,13-2,42 (m, 9 H) 2,53-2,65 (m, 4 H) 2,72-2,80 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 3 H) 3,65-3,76
 20 (m, 1H) 4,36-4,46 (m, 1H) 4,57-4,66 (m, 1H) 4,79-4,85 (m, 1H) 4,87-4,95 (m, 2 H) 5,43-5,56 (m, 1H)
 5,64-5,77 (m, 1H) 5,80-5,91 (m, 1H) 6,01-6,12 (m, 1H) 6,33-6,49 (m, 1H). LCMS (ESI, маса/заряд),
 708,2 [M+H]⁺

Приклад 203



25

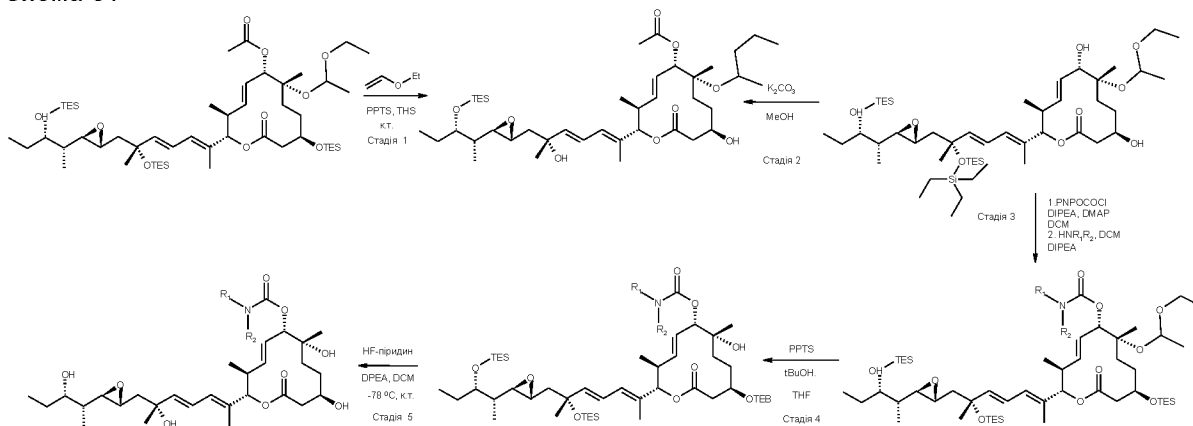
У розчин (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-
 ((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-
 30 оксооксациклододец-4-єн-6-ілпіперазин-1-карбоксилату (25 мг, 0,038 ммоль; приклад 186) в
 ацетоні (2 мл) додавали етил-2-бромацетат (7,54 мг, 0,045 ммоль) та карбонат калію (3 екв.).
 Одержану в результаті суміш перемішували протягом 25 хвилин, після чого додавали додаткову
 кількість бромацетату (2 екв.) і перемішували за к. т. протягом 1 години. Потім суміш
 розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар виділяли,
 висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержаний у
 35 результаті залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (від 0 до 15 %
 MeOH/DCM) з одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-ацетокси-10-гідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-

7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-іл-4-(2-єтоксис-2-оксоєтил)піперазин-1-карбоксилату (12 мг, 0,016 ммоль, вихід 42,5 %) у вигляді безбарвного масла. LCMS (ESI, маса/заряд), $[M+H]^+$ 751,3

5 Приклади 204 та 205

Приклади 204 та 205 одержували шляхом послідовності дій, вказаної на схемі 61.

Схема 61



10

Стадія 1.

Перемішували суміш (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-гідрокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-ілацетату (0,626 г, 0,699 ммоль), THF (4,58 мл, 55,925 ммоль), етилвінілового етеру (2,69 мл, 27,963 ммоль), PPTS (0,044 г, 0,175 ммоль) протягом ночі. У реакційну суміш додавали триетиламін (0,8 екв.) і перемішували протягом декількох хвилин, після чого екстрагували насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар виділяли та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-єтоксисетокси)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-ілацетату у вигляді суміші діастереомерів (636 мг, 0,657 ммоль, вихід 94 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,60 (q, J=7,65 Гц, 19 H) 0,78-0,92 (m, 10 H) 0,96 (t, J=7,91 Гц, 28 H) 1,16-1,30 (m, 8 H) 1,32-1,35 (m, 1H) 1,38 (br s, 5 H) 1,43-1,62 (m, 7 H) 1,71 (d, J=6,65 Гц, 4 H) 2,02-2,08 (m, 3 H) 2,33-2,53 (m, 3 H) 2,53-2,59 (m, 1H) 2,79-2,87 (m, 1H) 3,42-3,67 (m, 2 H) 3,68-3,76 (m, 1H) 3,78-3,86 (m, 1H) 4,94-5,13 (m, 2 H) 5,14-5,20 (m, 1H) 5,57-5,78 (m, 3 H) 6,03-6,13 (m, 1H) 6,35-6,47 (m, 1H).

Стадія 2.

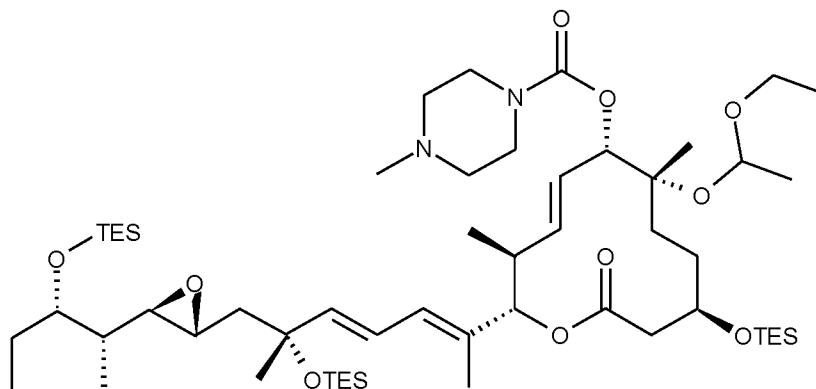
Перемішували суміш (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-єтоксисетокси)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-ілацетату (1,4 г, 1,447 ммоль), карбонату натрію (0,300 г, 2,17 ммоль) і метанолу (14,47 мл, 1,447 ммоль) протягом 1 год. У суміш додавали EtOAc та насичений водний розчин хлориду амонію і органічний шар об'єднували. Потім водний шар три рази екстрагували за допомогою EtOAc і органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням (4R, 7R, 8S, 11S, 12S, E)-7-(1-єтоксисетокси)-8-гідрокси-7,11-диметил-12-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-4-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-9-єн-2-ону (1 г, 1,080 ммоль, вихід 74,7 %).

Стадія 3.

Об'єднували (4R, 7R, 8S, 11S, 12S, E)-7-(1-єтоксисетокси)-8-гідрокси-7,11-диметил-12-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-4-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-9-єн-2-он (1 г, 1,08 ммоль), DCM (0,1 М), основу Хуніга (5,0 екв.), DMAP (1,0 екв.) та 4-нітрофенілхлорформіат (1,8 екв.) і перемішували протягом ночі. В одержану в результаті суміш додавали водний розчин

гідроксиду натрію (1 н.) і органічний шар виділяли. Потім водний шар три рази екстрагували за допомогою DCM. Органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Одержаний у результаті залишок розбавляли за допомогою DCM (0,1 М) і у дану суміш додавали основу Хуніга (5,0 екв.) та амін (3,0 екв.), після чого перемішували протягом 2 годин. Потім одержану в результаті суміш очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 1 до 10 % MeOH у DCM) з одержанням карбаматної проміжної сполуки.

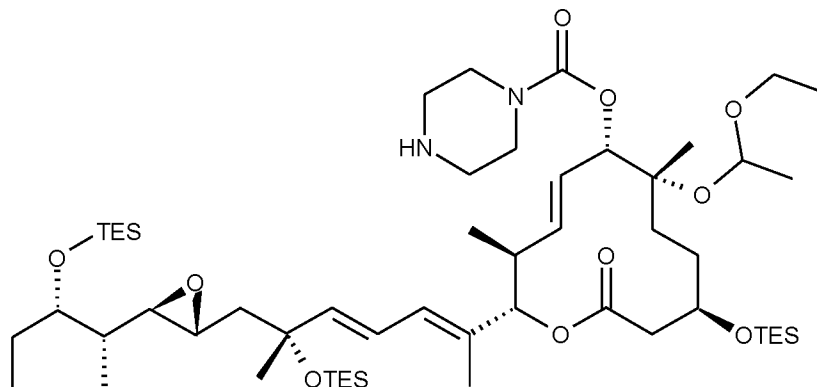
Карбаматна проміжна сполука № 1



(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-Етоксietокси)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (700 мг, 0,666 ммоль, вихід 61,6 %). LCMS (ESI, маса/заряд), 1052,6 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 0,60-0,70 (m, 18 H) 0,82-1,03 (m, 38 H) 1,12-1,26 (m, 5 H) 1,26-1,36 (m, 6 H) 1,43 (s, 3 H) 1,45-1,64 (m, 7 H) 1,77 (s, 4 H) 1,88-1,99 (m, 1H) 2,30 (s, 3 H) 2,36-2,46 (m, 5 H) 2,46-2,65 (m, 3 H) 2,82-2,93 (m, 1H) 3,55 (s, 6 H) 3,71-3,81 (m, 1H) 3,84-3,98 (m, 1H) 4,88-5,00 (m, 2 H) 5,09-5,18 (m, 1H) 5,52-5,63 (m, 1H) 5,72-5,88 (m, 2 H) 6,09-6,19 (m, 1H) 6,45-6,57 (m, 1H).

Карбаматна проміжна сполука № 2



(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-Етоксietокси)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-ілпіперазин-1-карбоксилат (330 мг, 0,318 ммоль, вихід 69,4 %).

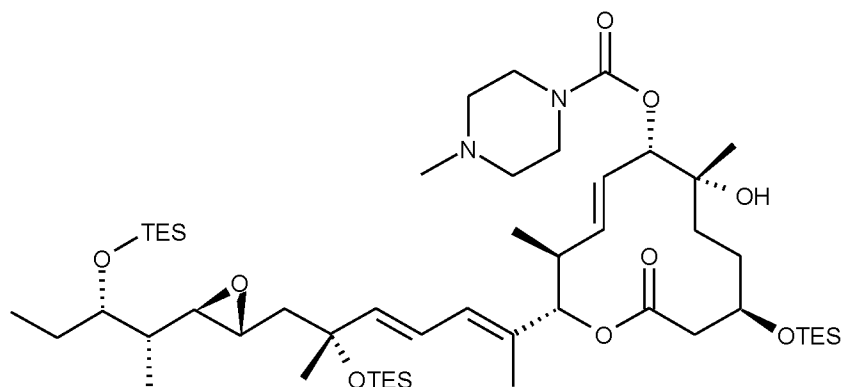
Стадія 4.

Об'єднували трет-бутанол (0,16 М), THF (0,08 М) та PPTS (3,0 екв.) і перемішували за к. т. У суміш додавали (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-(1-етоксietокси)-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (1,0 екв.) і її перемішували протягом ночі. Потім додавали насичений сольовий розчин і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Органічний шар виділяли і водний шар три рази екстрагували за допомогою DCM. Органічні шари об'єднували, висушували над безводним

сульфатом натрію, фільтрували, концентрували *in vacuo* і одержаний у результаті залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (від 0 до 100 % EtOAc у гексані) з одержанням три-TES-захищеної проміжної сполуки.

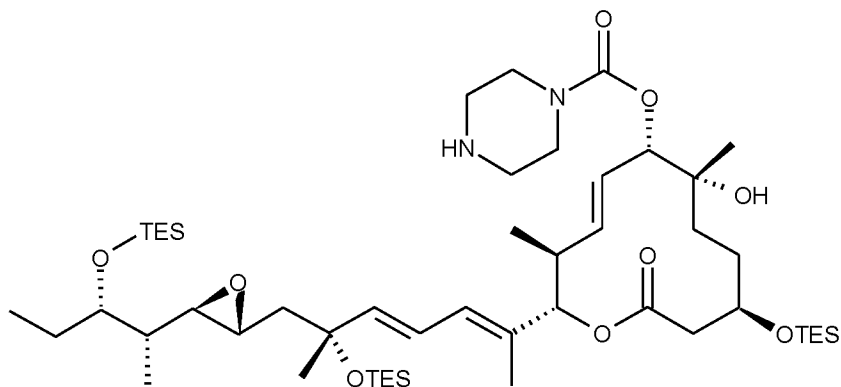
Три-TES-захищена проміжна сполука № 1

5



(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (172 мг, 0,176 ммоль, вихід 41,1 %) LCMS (ESI, маса/заряд), 980,144 (M+H)⁺

Три-TES-захищена проміжна сполука № 2



15

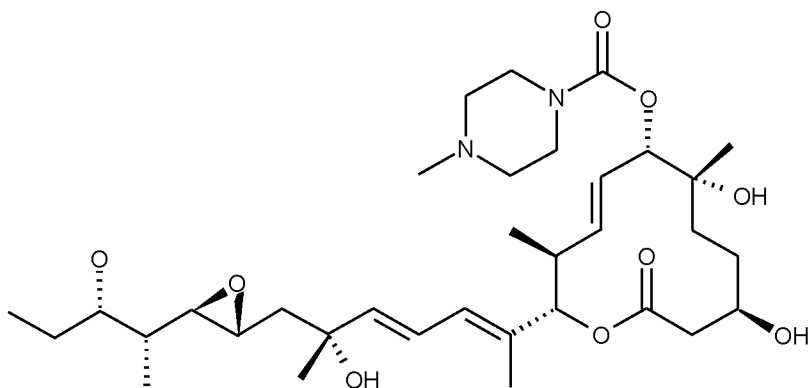
(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (0,49 г, 96 %) LCMS (ESI, маса/заряд), 966,1 (M+H)⁺.

20 Стадія 5.

Об'єднували (2S,3S,6S,7R,10R,E)-7-Гідрокси-3,7-диметил-2-((R,2E,4E)-6-метил-6-((триетилсиліл)окси)-7-((2S,3S)-3-((2S,3S)-3-((триетилсиліл)окси)пентан-2-іл)оксиран-2-іл)гепта-2,4-дієн-2-іл)-12-оксо-10-((триетилсиліл)окси)оксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,102 ммоль), DCM (371 екв.) та DIPEA (191 екв.) і охолоджували до -78 °C. Додавали гідрофторид-піридин (30 екв.) і суміш нагрівали до к. т. та перемішували протягом ночі. Потім суміш охолоджували на льодовій бані і потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію. Одержану в результаті суміш екстрагували за допомогою DCM і органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували *in vacuo* і хроматографували на силікагелі (MeOH/DCM) з одержанням необхідної сполуки.

30

Приклад 204

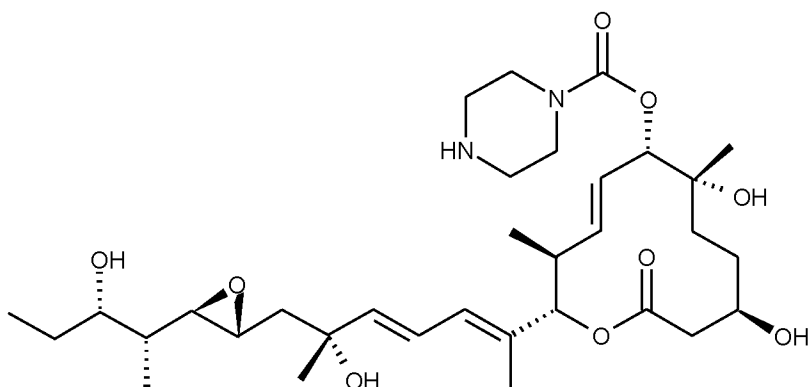


(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-Дигідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-іл-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (31,6 мг, 0,050 ммоль, вихід 48,6 %).

MS (ESI, маса/заряд), 637,6 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 0,86-0,98 (m, 9 H) 1,20-1,23 (m, 3 H) 1,23-1,32 (m, 2 H), 1,34 (s, 3 H) 1,35-1,70 (m, 7 H) 1,78 (d, J=0,75 Гц, 3 H) 1,83-1,93 (m, 1H) 2,30 (s, 3 H) 2,41 (br t, J=4,77, Гц, 4 H) 2,52 (dd, J=3,39, 1,63 Гц, 3 H) 2,65-2,72 (m, 1H) 2,86-2,95 (m, 1H) 3,38-3,73 (m, 5 H) 3,76-3,88 (m, 1H) 4,95 (s, 1H) 5,03-5,13 (m, 1H) 5,51-5,63 (m, 1H) 5,66-5,78 (m, 1H) 5,82-5,93 (m, 1H), 6,08-6,20 (m, 1H) 6,48-6,61 (m, 1H).

Приклад 205



(2S,3S,6S,7R,10R,E)-7,10-Дигідрокси-2-((R,2E,4E)-6-гідрокси-7-((2R,3R)-3-((2R,3S)-3-гідроксипентан-2-іл)оксиран-2-іл)-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл)-3,7-диметил-12-оксооксациклододец-4-єн-6-ілпіперазин-1-карбоксилат (50 мг, вихід 78 %).

MS (ESI, маса/заряд), 623,7 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 0,88-0,99 (m, 9 H) 0,98-1,05 (m, 2 H) 1,25 (s, 4 H) 1,21-1,27 (m, 1H) 1,34-1,37 (m, 4 H) 1,48-1,73 (m, 5 H) 1,76-1,83 (m, 3 H) 1,85-1,93 (m, 1H) 2,46-2,74 (m, 4 H) 2,88-2,95 (m, 1H) 3,21 (s, 4 H) 3,51-3,60 (m, 1H) 3,78 (s, 5 H) 4,94-5,01 (m, 1H) 5,05-5,11 (m, 1H) 5,56-5,66 (m, 1H) 5,70-5,79 (m, 1H) 5,86-5,93 (m, 1H) 6,08-6,24 (m, 1H) 6,45-6,63 (m, 1H)

Біологічні аналізи

Протокол аналізу життєздатності клітин

Клітини (WiDr і Panc05.04, одержані від ATCC) висівали в 96-лункові планшети, з концентрацією 2000 клітин/100 мкл/лунка, та інкубували протягом ночі. Видаляли відпрацьовані середовища і додавали свіжі середовища, які містили сполуку з 9 різними концентраціями (100 мкл/лунка), при цьому концентрацію DMSO з вихідного розчину сполуки регулювали до 0,1 %.

Кожну обробку сполукою здійснювали в двох або трьох повторностях для кожної концентрації. Інший планшет з висіяними клітинами був призначений як планшет початку відліку часу (Tz), в який додавали 0,1 % DMSO в середовищах (100 мкл/лунка) з подальшим додаванням реагенту CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Медисон, Вісконсин, США) (50 мкл/лунка) для вимірювання рівня АТФ як ідентифікатора життєздатності клітин. Середнє значення після здійснення вимірювання багатьох лунок даного планшета застосовували як Tz.

Планшети, оброблені сполукою, інкубували протягом 72 год. при 37 °С. Потім додавали реагент CellTiter-Glo® (50 мкл/лунка) і вимірювали рівень АТФ. Середнє значення для вимірювань лунок, оброблених сполукою, взятих у двох або трьох повторностях, застосовували як T_i , і засіяні планшети з середовищем, яке містить 0,1 % DMSO без сполуки, застосовували як контрольний ріст (C).

Відсоток інгібування росту/відсоток життєздатності розраховували як:

$[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100$ для значень концентрації, для яких $T_i \geq T_z$,

$[(T_i - T_z) / T_z] \times 100$ для значень концентрації, для яких $T_i < T_z$.

*початок відліку часу (T_z), контрольний ріст (C) і тестовий ріст у присутності сполуки (T_i).

Відсоток інгібування росту/відсоток життєздатності наносили на графік відносно концентрації сполуки для визначення E_{max} .

Інгібування росту 50 % (GI_{50}) розраховували як $[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100 = 50$, що являє собою концентрацію лікарського засобу, яка забезпечує 50 % зменшення чистого збільшення рівня АТФ у лунках контрольного росту (C) під час обробки сполукою.

Протокол (біохімічного) аналізу сплайсингу *in vitro*

Одержували мічену біотином pre-mRNA конструкції аденовірусу 2 типу з делецією у вставній послідовності (Ad2) (Berg, M.G., et al. 2012 Mol. Cell Bio., 32(7):1271-83) шляхом транскрипції *in vitro*. Конструкцію Ad2, що містить екзон 1 (41 нуклеотид), інтрон (231 нуклеотид) та екзон 2 (72 нуклеотиди), одержували шляхом генного синтезу і клонували в сайти EcoRI та XbaI вектора pGEM®-3Z (Promega) за допомогою Genewiz® (Саут-Плейнфілд, Нью-Джерсі, США). Потім плазмиду лінеазували шляхом розщеплення XbaI і очищували. Транскрипцію *in vitro* та очищення транскрибованої pre-mRNA проводили із застосуванням набору для транскрипції MEGAscript® T7 (Invitrogen™, Life Technologies™, Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США) і набору для очищення транскрипту MEGAclean™ (Invitrogen™, Life Technologies™, Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США) відповідно, дотримуючись інструкцій виробника. Співвідношення біотин-16-UTP (Roche Diagnostics Corporation, Індіанapolis, Індіана, США) і "холодного" UTP становило 1:13 для включення приблизно двох молекул біотину на сплайсовану mRNA Ad2.

Аналіз сплайсингу *in vitro* здійснювали при 30°C у 25-мкл реакційних сумішах, що містили 95 мкг ядерного екстракту HeLa (Promega Corporation, Медісон, Вісконсин, США), 47 нМ pre-mRNA Ad2, 25 од. інгібітора РНКаз RNasin (Promega Corporation, Медісон, Вісконсин, США), 1-кратний буфер SP (0,5 мМ АТФ, 20 мМ креатинфосфату, 1,6 мМ $MgCl_2$) і сполуки в DMSO (з кінцевою концентрацією DMSO 1 %). Після 90 хв. інкубації реакцію зупиняли шляхом додавання 18 мкл 5 М NaCl і суміші інкубували з використанням 10 мкл покритих стрептавідином магнітних гранул M-280 (Invitrogen™, Life Technologies™, Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США), протягом 30 хв. за кімнатної температури для захоплення pre-mRNA і сплайсованої mRNA Ad2. Гранули двічі промивали за допомогою 100 мкл буферу, що містив 10 мМ Tris, pH=7,5, 1 мМ EDTA та 2 М NaCl, і потім інкубували у гелевому завантажувальному буфері для РНК, який містив 95 % формаміду, при 70°C протягом 10 хв. для елюювання РНК. РНК Ad2 розділяли за допомогою 6 % гелю TBE-UREA, переносили на нейлонову мембрану, поперечно зшивали за допомогою УФ-випромінювання та досліджували шляхом зв'язування з міченим за допомогою IRDye® стрептавідином (LI-COR, Лінкольн, Небраска, США). Кількість сплайсованої РНК кількісно визначали шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції смуги із застосуванням програмного забезпечення LI-COR Image Studio.

Результати

Дані приведені в таблиці 13 нижче. E_{max} означає максимально досягну відповідь на сполуку в тестованому діапазоні доз, при цьому від'ємне значення вказує на клітинну летальність. Велике від'ємне значення E_{max} вказує на велику клітинну летальність для конкретної сполуки. Наприклад, у клітинах Рапс 05.04 мутантної клітинної лінії SF3B1 велике від'ємне значення E_{max} вказує на те, що сполука 1 має більшу клітинну летальність, ніж сполука 7.

Клітини WiDr-R являють собою ракові клітини товстої кишки, які мають хімічно індуквану мутацію R1074H і, як показано, є стійкими щодо пладієноліду В стосовно інгібування росту (Yokoi, A., et al., 2011 FEBS Journal, 278:4870-4880). Дослідження селективності та специфічності сполук у даному аналізі життєздатності зі "стійкою" клітинною лінією WiDr-R може вказувати на те, чи мають дані сполуки нецільовий(нецільові) ефект(ефекти). Сполуки, які не проявляють активність в інгібуванні росту (GI_{50}) щодо стійкої клітинної лінії WiDr-R, але зберігають активність щодо батьківської клітинної лінії WiDr, вказують на те, що дієвий механізм модуляції сплайсингу відповідальний за інгібування росту, яке спостерігається в батьківській клітинній лінії WiDr.

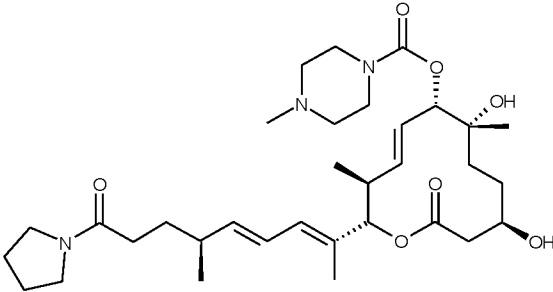
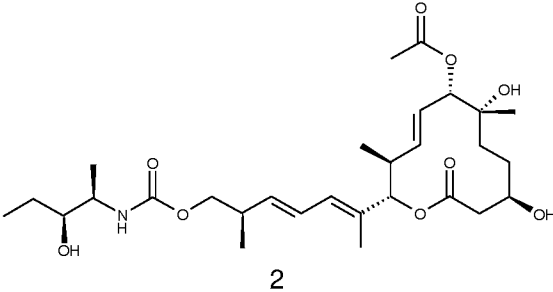
Сцинтиляційний аналіз зближення (SPA) із зондом на основі [^3H]-міченого пладієноліду

Імобілізацію порції антитіл до SF3B1 (MBL) на покриті антитілами до Ig миші сцинтиляційні

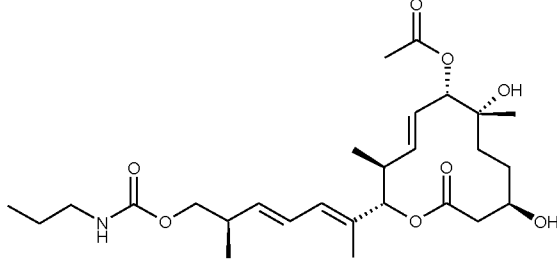
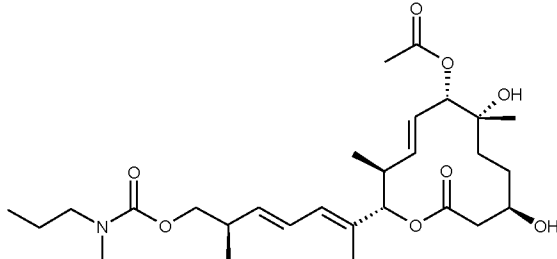
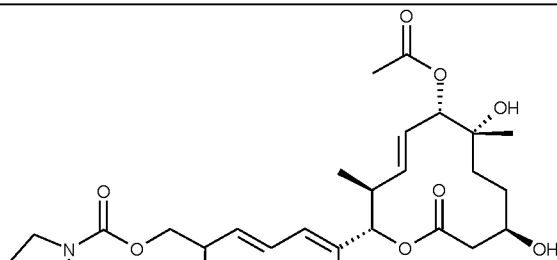
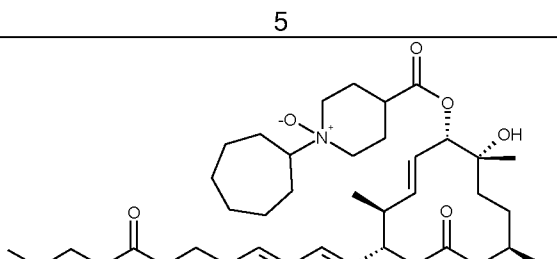
- гранули з PVT для SPA-аналізу (PerkinElmer) проводили у наступний спосіб: на кожні 2,5 мг ядерних екстрактів змішували 5 мкг антитіла до SF3B1 та 1,5 мг гранул у 150 мкл PBS. Суміш антитіла-гранули інкубували протягом 30 хв. за к. т. і центрифугували при 18000g протягом 5 хв. Застосовували 150 мкл PBS для повторного суспендування кожних 1,5 мг суміші антитіла-гранули. Гранули суспендували і додавали до одержаних ядерних екстрактів. Завись інкубували протягом 2 год. при 4 °C під час обережного перемішування. Потім гранули збирали за допомогою центрифугування при 18000g протягом 5 хв. і двічі промивали за допомогою PBS+0,1 % Triton X-100. Після стадії кінцевого центрифугування кожні 1,5 мг гранул суспендували з 150 мкл PBS. Комплекси SF3b тестували щодо зв'язування із зондом на основі $[^3\text{H}]$ -міченого пладієноліду ($[^3\text{H}]$ -PB), синтезованого, як описано раніше (Kotake et al., 2007). Одержували 100 мкл реакційних сумішей для зв'язування за допомогою 50 мкл зависі гранул і шляхом додавання різних концентрацій PB або PB-OH, і через 30 хв. попередньої інкубації додавали 2,5 нМ $[^3\text{H}]$ -PB. Суміш інкубували протягом 30 хв. і сигнали люмінесценції зчитували із застосуванням планшетного лічильника MicroBeta2 (PerkinElmer). Застосовували Prism 6 (Graphpad) для підбору кривої нелінійної регресії даних.
- Умовні позначення для таблиці 13
- Клітини WiDr = ракові клітини товстої кишки; дикий тип SF3B1.
- Клітини WiDr-R = ракові клітини товстої кишки; хімічно індукована мутантна лінія SF3B1, яка є стійкою до E7107 (мутація R1074H).
- Клітини Panc 05.04 = ракові клітини підшлункової залози; мутації Q699H та K700E в SF3B1.
- SPA = сцинтиляційний аналіз зближення.

Таблиця 13

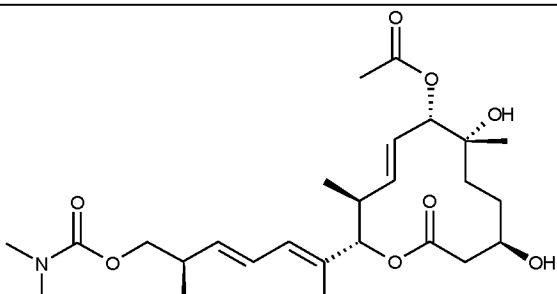
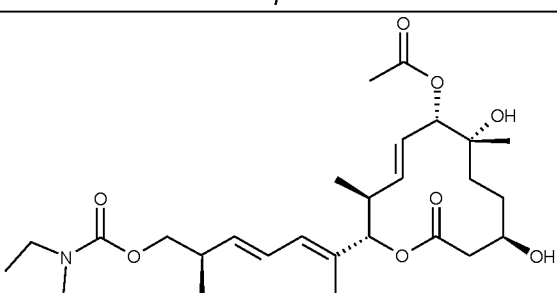
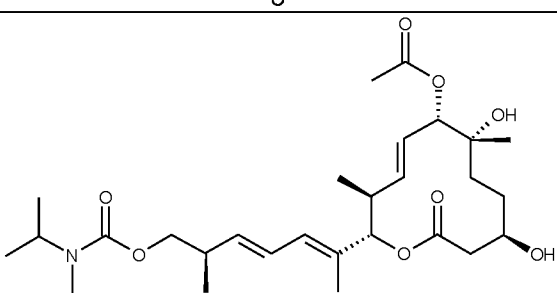
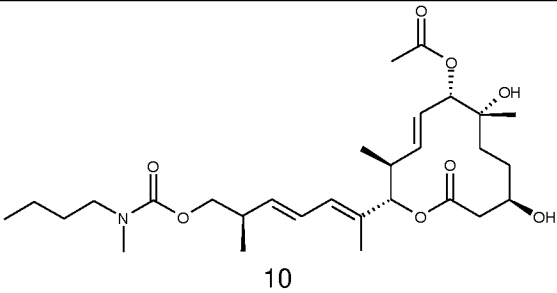
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), $E_{\max}$ (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI_{50} (нМ)	WiDr, GI_{50} (нМ)	WiDr-R, GI_{50} (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC_{50} (нМ)
 1	-87,275	27,349	26,410	>1000	4,355
 2	-92,825	326,677	554,751	>10000	53,368

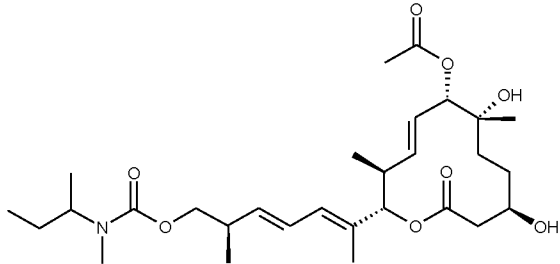
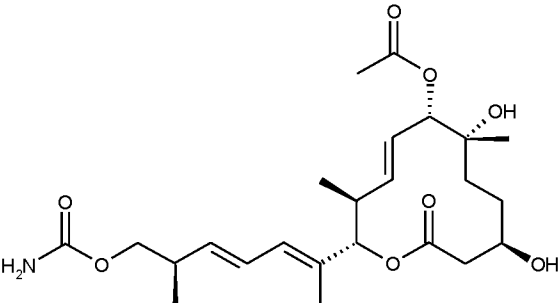
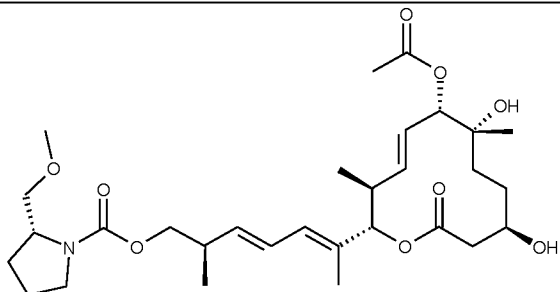
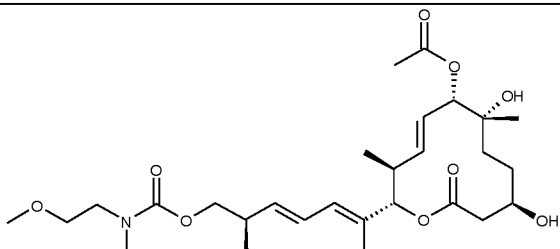
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 3	40,550	4589,385	1941,512	>10000	472,770
 4	-91,760	42,549	39,130	>1000	6,215
 5	-94,128	20,087	4,826	>1000	2,746
 6	-94,410	250,128	172,085	>10000	

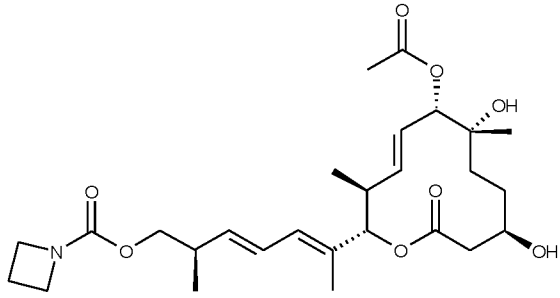
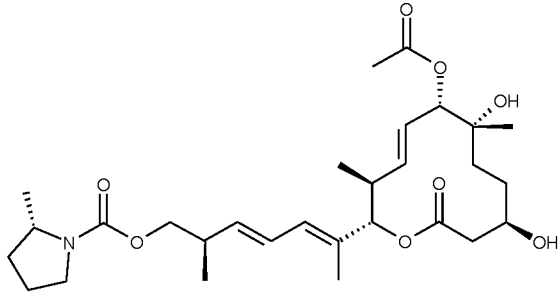
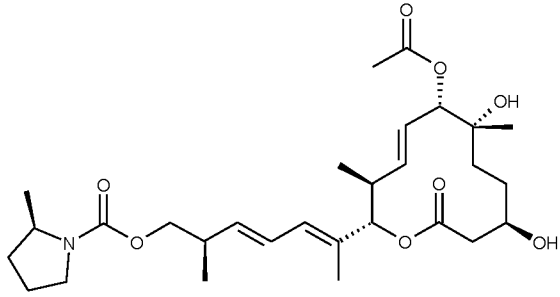
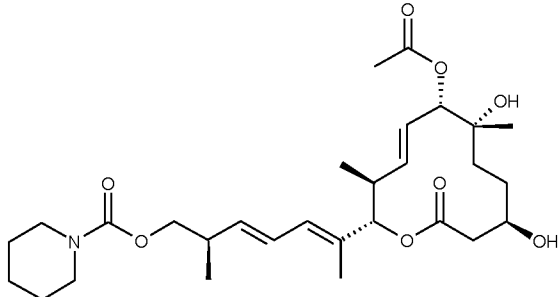
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 7	-91,152	74,414	46,727	>10000	17,965
 8	-92,151	25,017	21,224	>10000	2,397
 9	-87,370	54,563	32,637	>10000	4,853
 10		198,03	86,457	>10000	

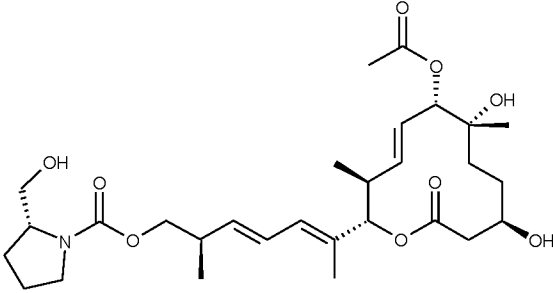
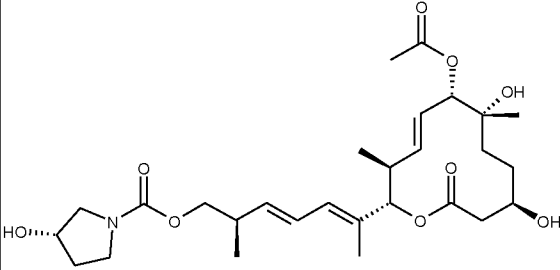
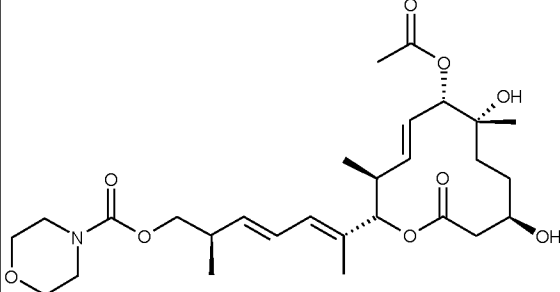
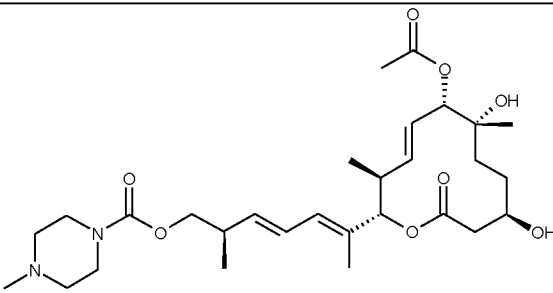
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 11		587,41	301,763	>10000	
 12	40,097	2090,471	8131,147	>10000	
 13	-90,898	76,514	71,613	>1000	60,673
 14	-96,801	64,282	246,764	>1000	

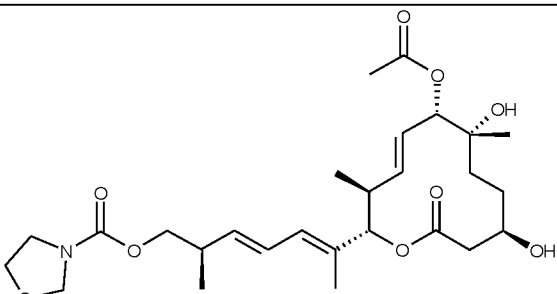
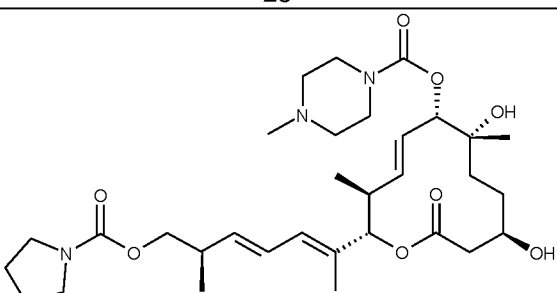
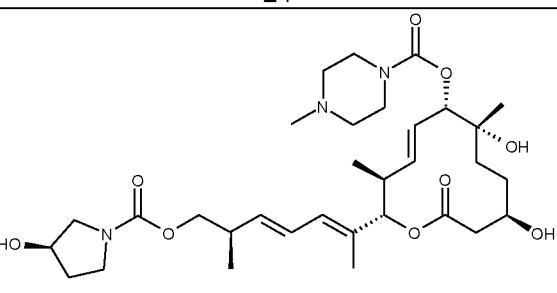
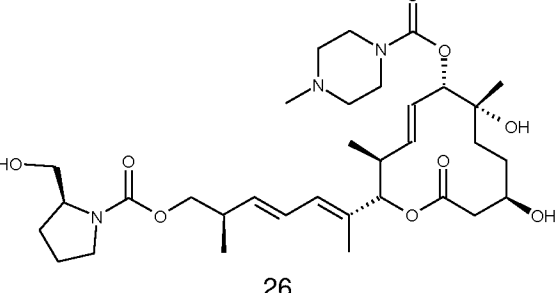
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 15	-91,832	44,669	137,681	>10000	10,740
 16	-89,983	52,598	38,111	>10000	27,299
 17	-79,344	2,110	0,983	>1000	2,721
 18	-74,649	82,242	49,693	>10000	15,049

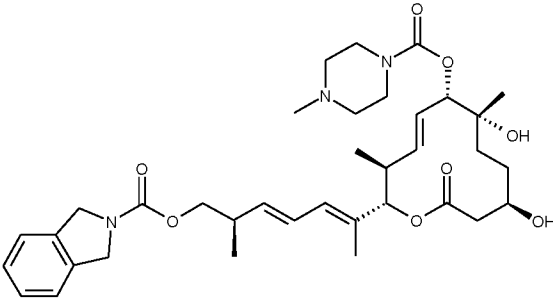
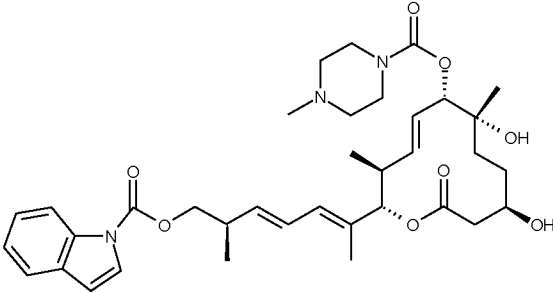
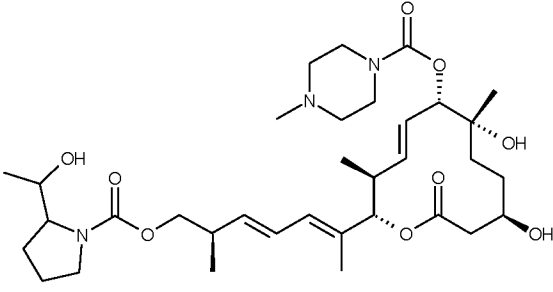
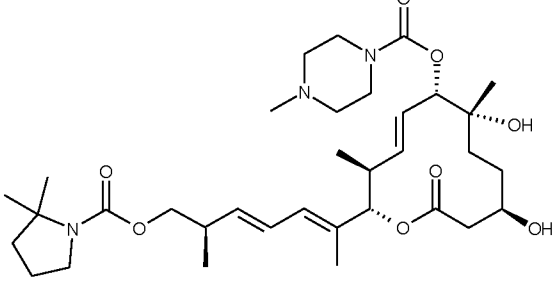
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 19	-83,432	35,134	24,651	>10000	80,359
 20	-89,552	45,075	51,472	>10000	96,546
 21		15,45	91,252	>10000	
 22	-88,833	203,085	105,995	>1000	235,639

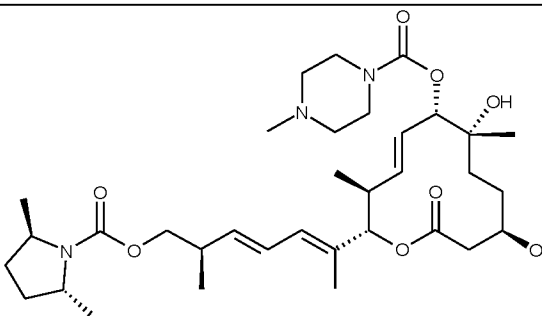
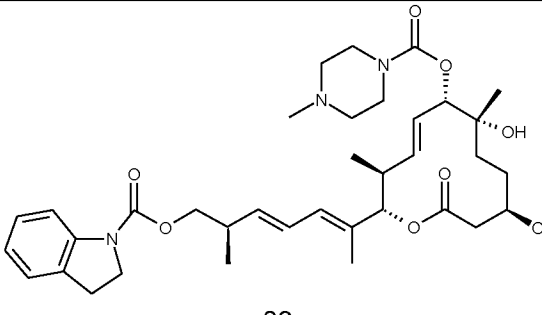
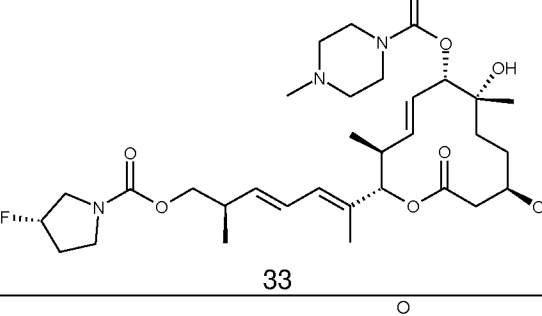
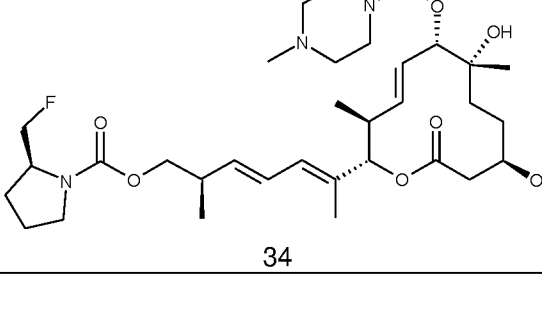
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 23		67,97	62,92	>1000	
 24	-90,269	3,051	3,832	>1000	2,103
 25	-94,750	88,064	89,925	>1000	
 26	-77,223	20,340	29,407	>1000	14,018

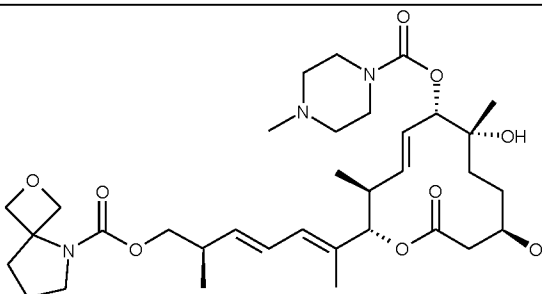
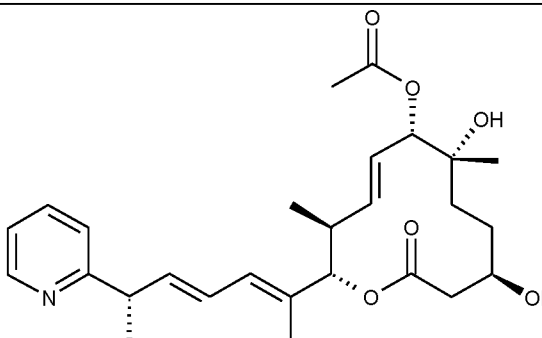
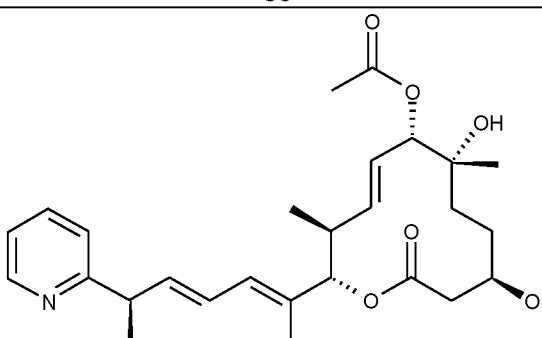
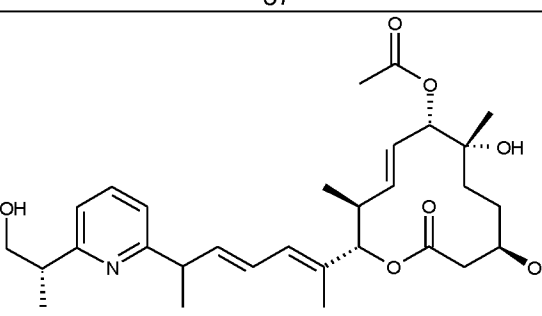
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 27	-56,00	35,40	33,788	>1000	
 28	-92,84	30,49	36,628	>1000	
 29	-85,416	10,054	14,697	>1000	
 30	-93,737	7,817	9,605	>1000	3,729

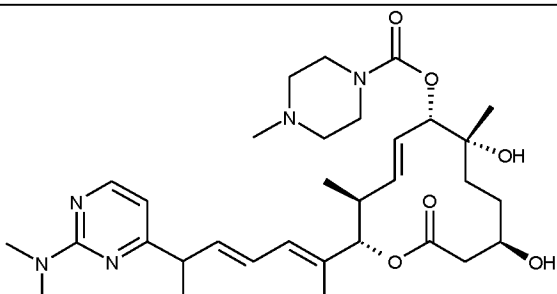
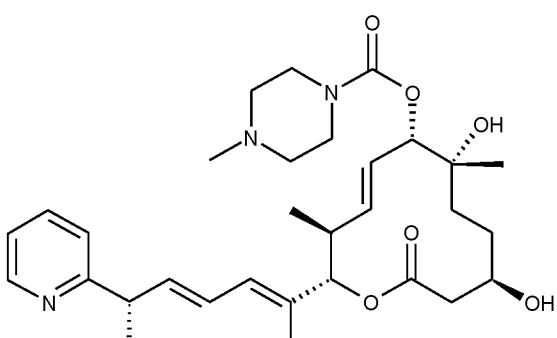
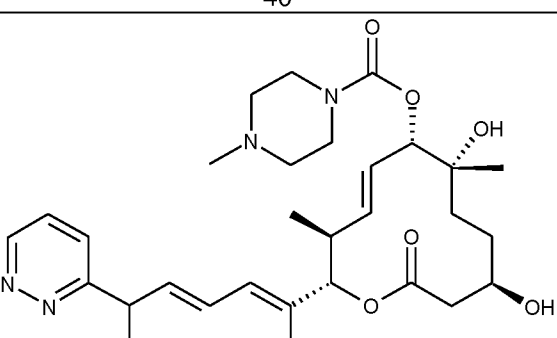
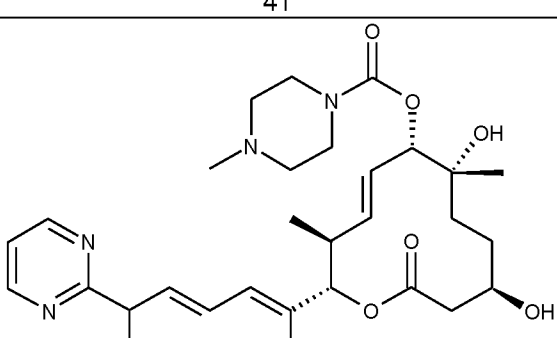
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 31	-68,065	1,123	1,035	>1000	2,772
 32	-97,033	16,654	19,777	>1000	
 33	-90,19	4,86	2,844	>1000	
 34	-82,07	2,25	1,697	>1000	

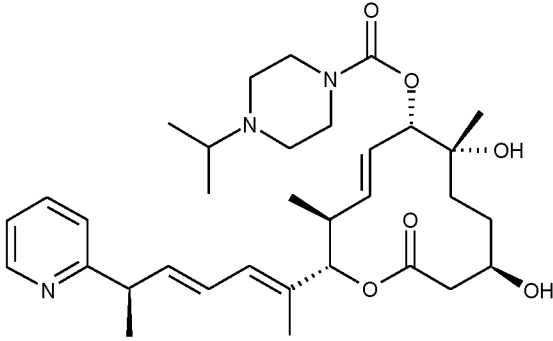
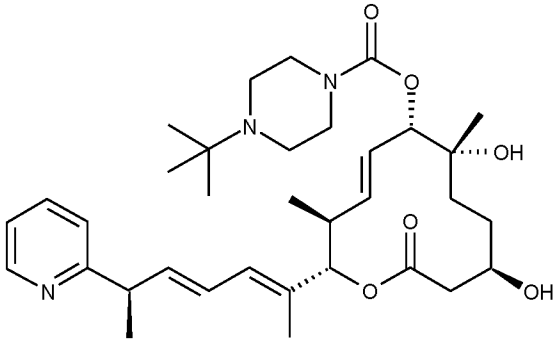
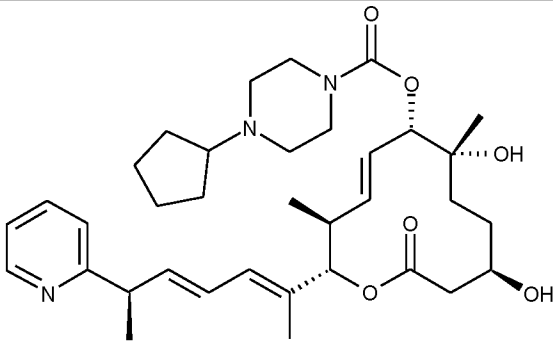
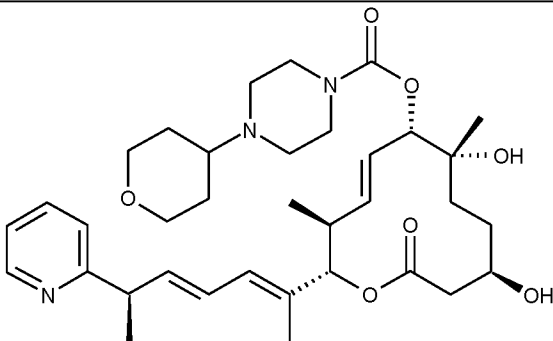
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 35	-90,700	31,462	47,213	>1000	9,557
 36	1,960	545,544	204,979	>10000	234,867
 37	-16,082	537,655	230,686	>10000	45,128
 38	-28,235	408,252	343,407	>10000	

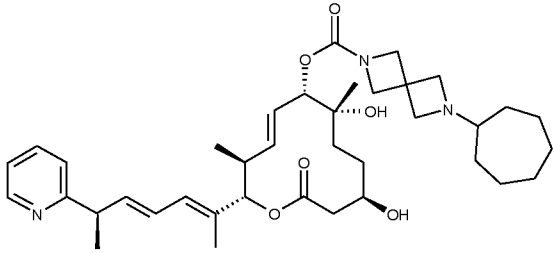
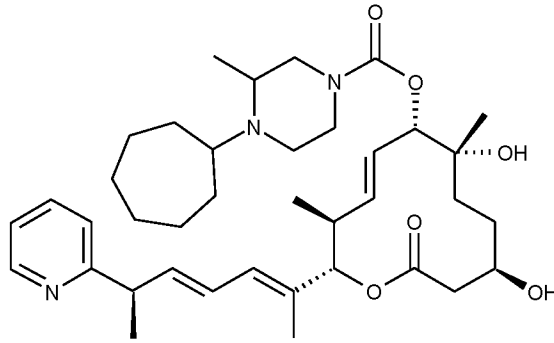
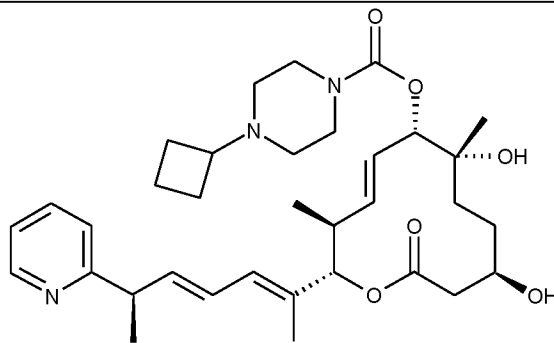
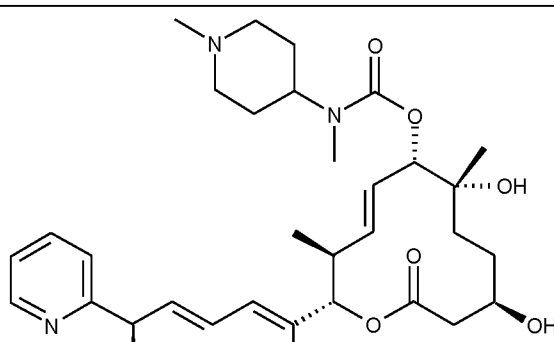
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 39	6,969	1288,990	252,246	>1000	
 40	-49,209	53,638	34,307	>1000	5,693
 41	-90,908	59,215	18,672	>1000	9,201
 42	-22,224	155,424	60,103	>1000	38,444

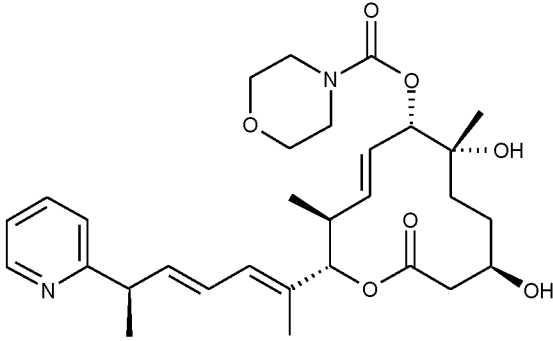
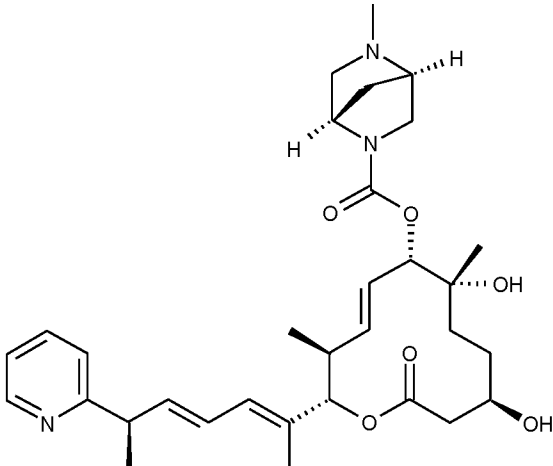
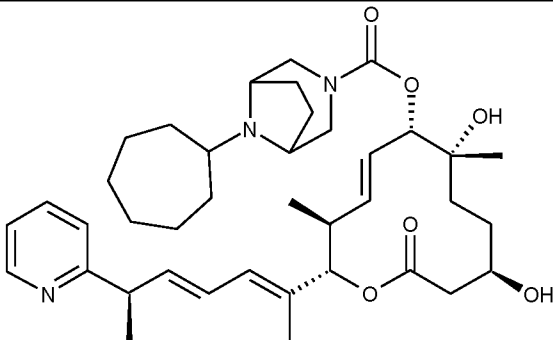
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 43	-90,107	26,610	31,754	>1000	6,373
 44	-78,056	65,979	76,010	>1000	13,057
 45	-89,491	27,891	19,587	>1000	8,756
 46	-87,701	37,193	53,113	>1000	8,560

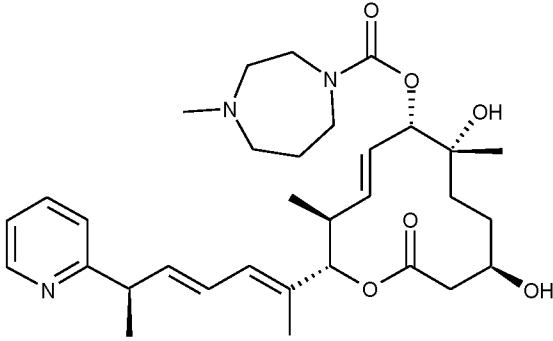
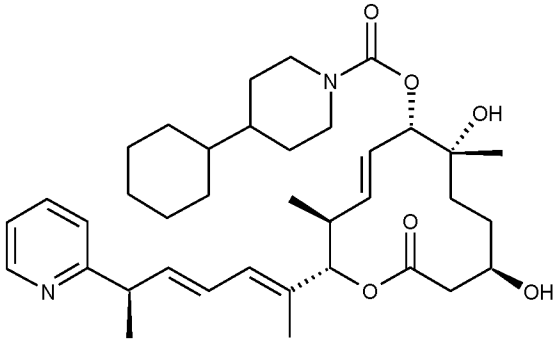
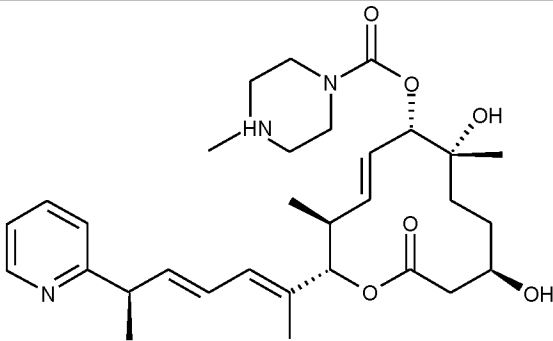
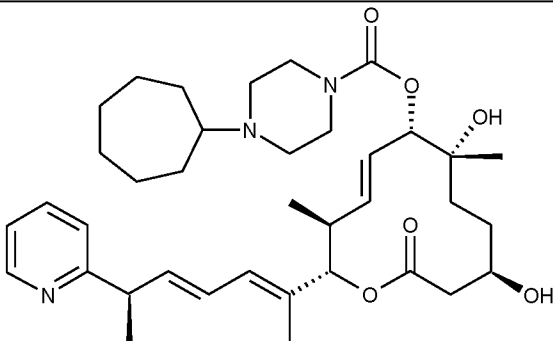
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 47	-41,858	114,631	129,855	>1000	71,254
 48	-60,371	126,216	132,822	>1000	
 49	-83,573	38,919	36,709	>1000	7,230
 50	-60,16	25,08	16,250	>1000	

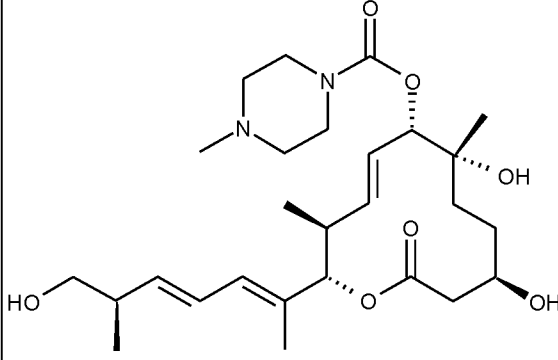
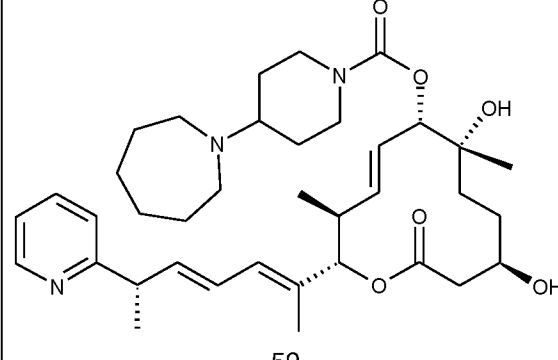
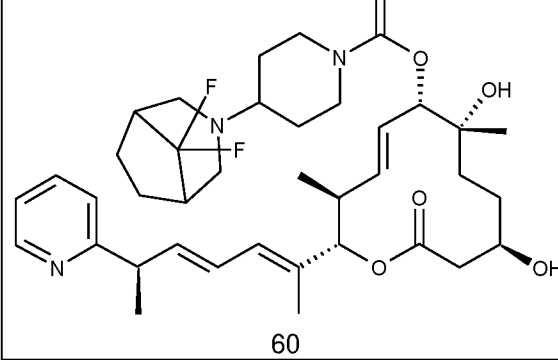
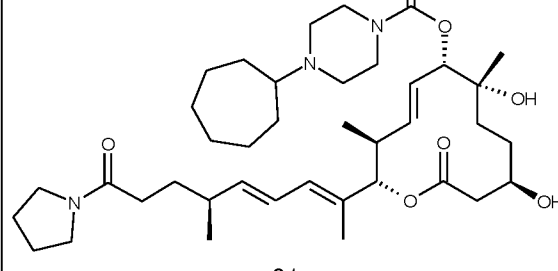
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 51	35,309	2545,788	>1000,000	>1000	479,605
 52	-29,357	56,386	41,521	>1000	12,258
 53	-95,714	64,987	51,978	>1000	

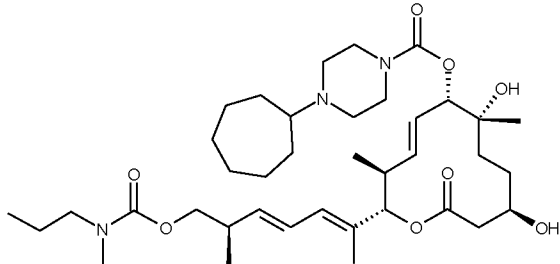
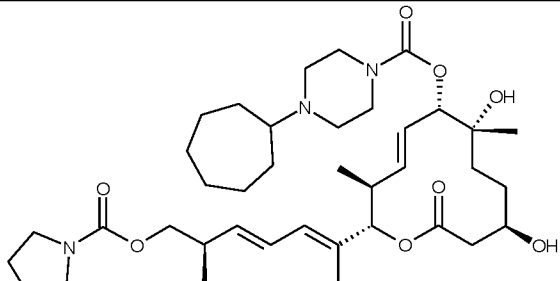
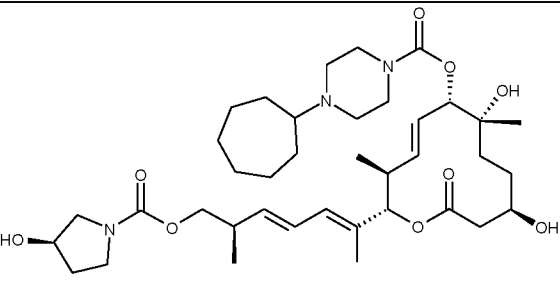
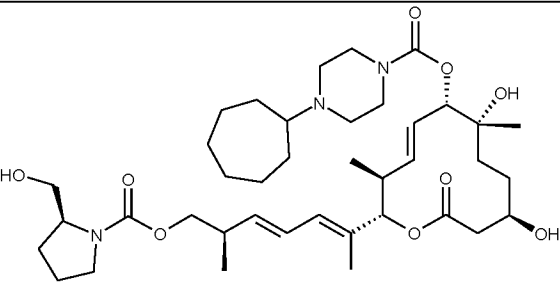
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 54	-23,122	84,867	33,109	>1000	6,869
 55	-94,348	21,406	21,202	>1000	3,325
 56	-76,515	39,538	15,971	>1000	26,868
 57	-12,670	103,826	74,907	>1000	7,317

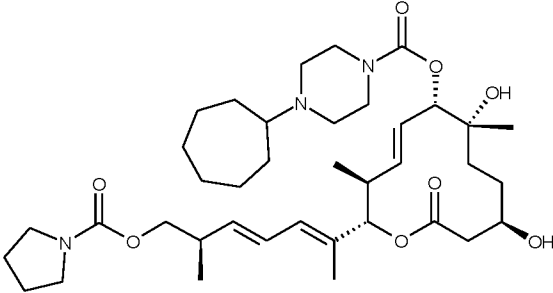
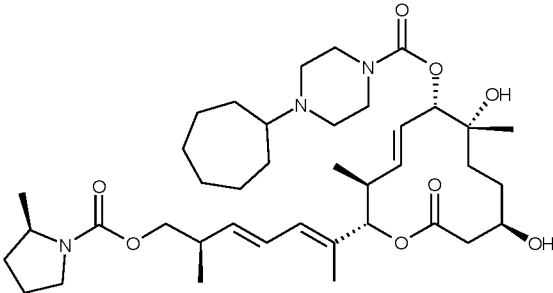
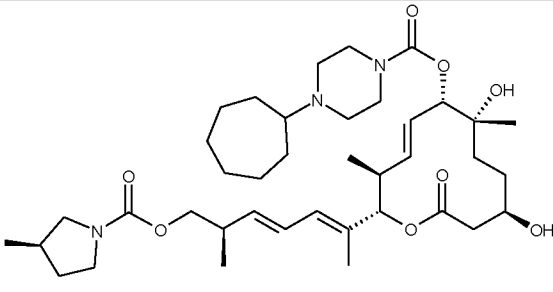
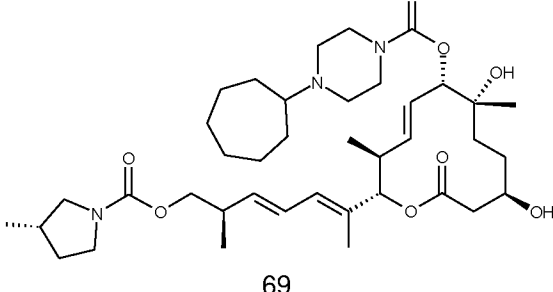
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 58	35,115	1389,178	1145,992	>10000	
 59	-93,786	13,556	7,178	>1000	2,347
 60	-90,314	76,078			47,340
 61	-86,908	3,254	12,669	>1000	5,114

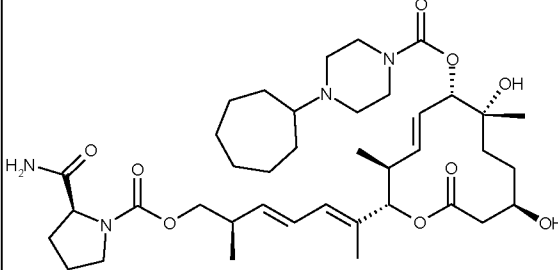
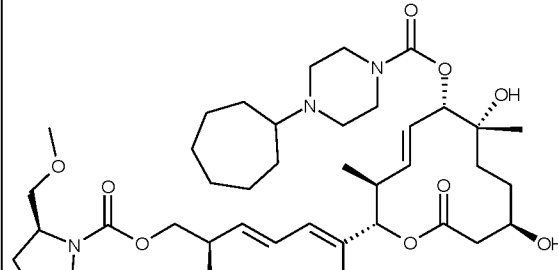
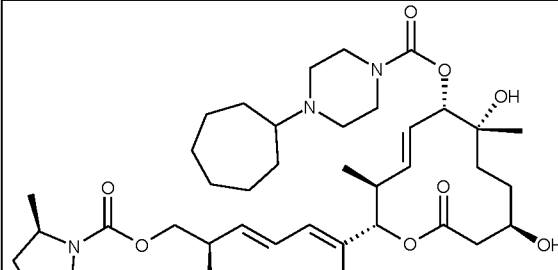
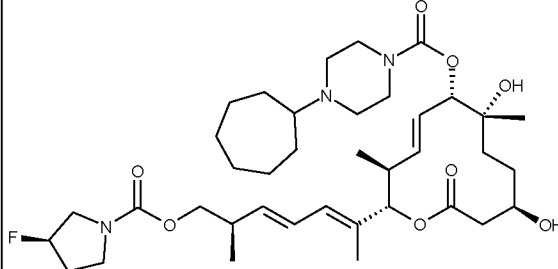
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 62	-92,429	278,544	43,378	>1000	
 63	-87,256	1,658	2,545	>1000	2,825
 64	-84,513	5,509	5,562	>1000	7,661
 65	-70,370	2,394	2,735	40,140	7,033

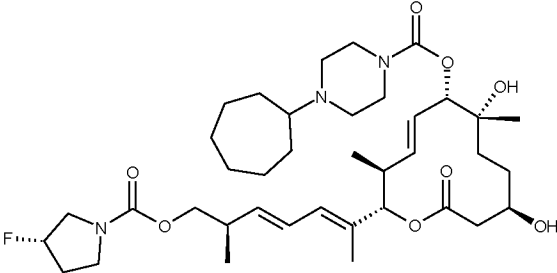
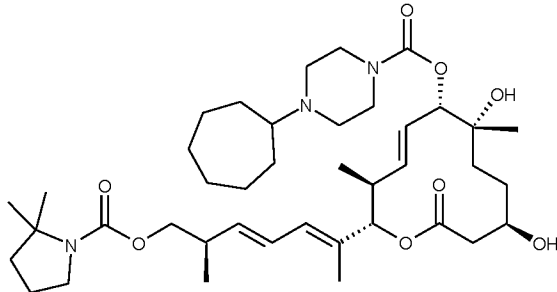
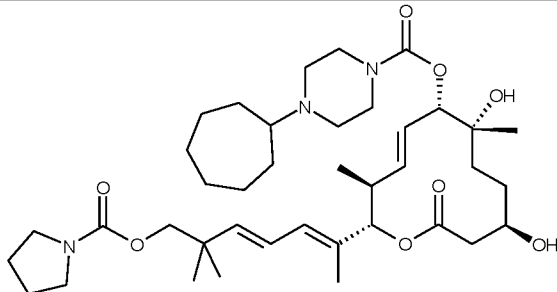
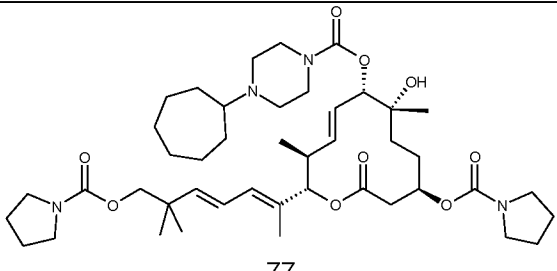
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 66		80,11	77,26	>1000	
 67		2,52	1,424	21,764	
 68	-86,642	1,198	3,934	>1000	
 69	-93,599	2,593	6,204	>1000	

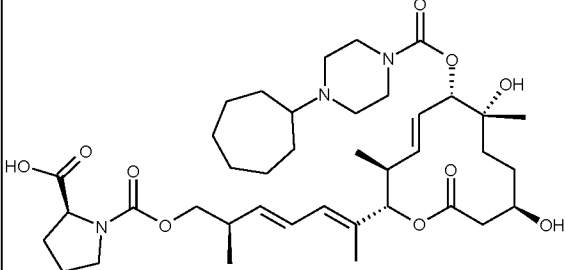
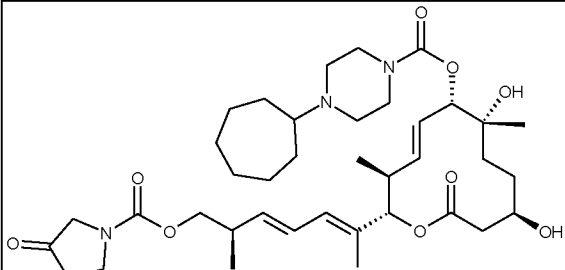
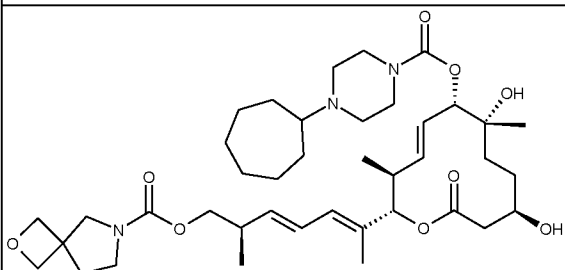
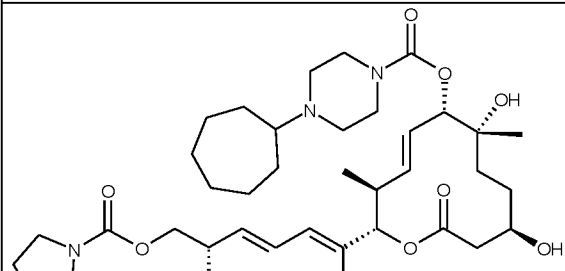
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 70	-92,870	40,226	32,782	>1000	
 71	-89,146	11,933	29,094	>1000	16,761
 72	-68,88	4,52	2,392	14,819	
 73	-92,218	22,502	7,641	>1000	

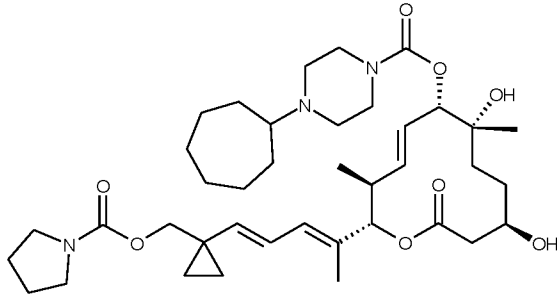
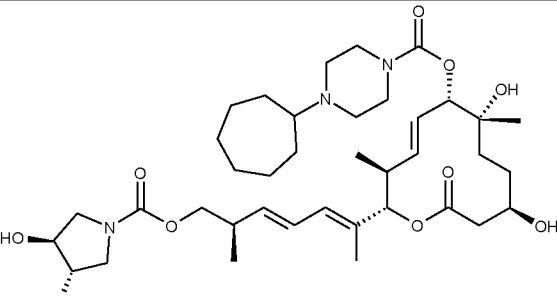
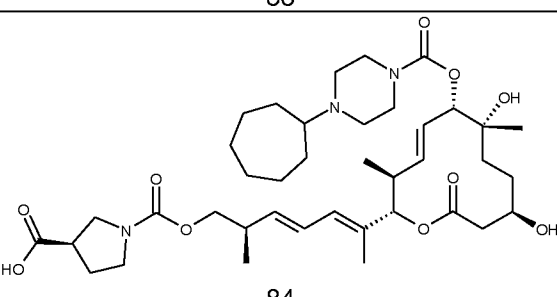
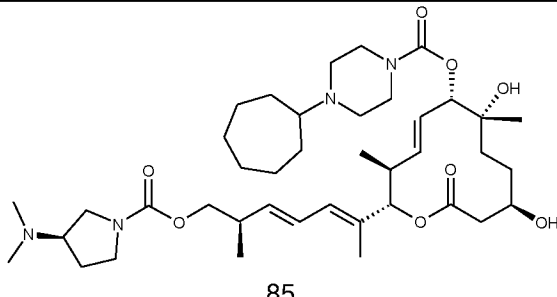
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 74	-79,385	1,764	4,297	>1000	1,929
 75	-92,980	10,383	28,938	>1000	
 76	-79,728	4,434	3,462	221,390	5,142
 77	-92,417	86,299	41,399	1879,784	

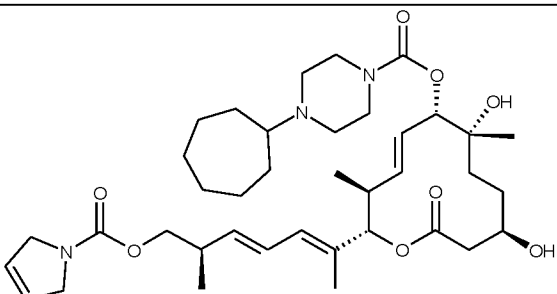
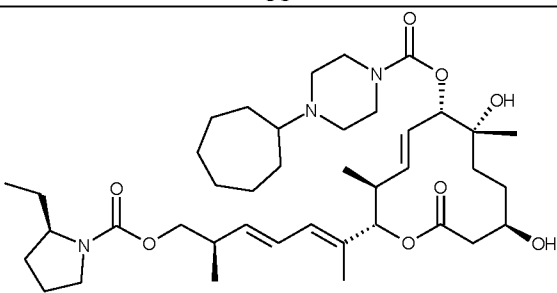
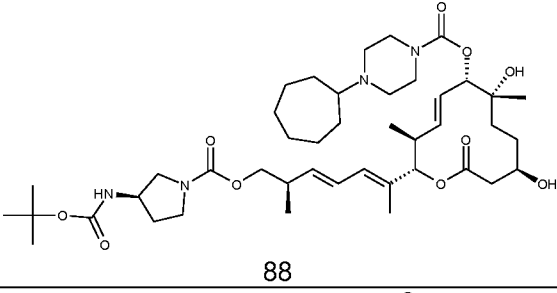
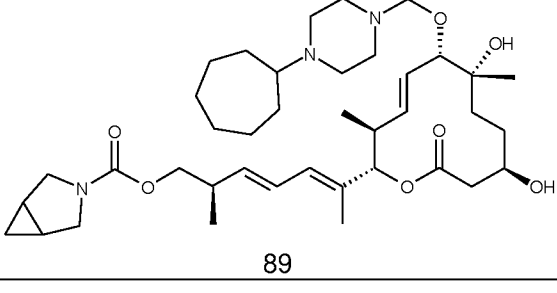
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 78	35,028	2635,026	>1000,000	>1000	36,054
 79	-93,610	2,845	4,774	449,450	
 80	-76,42	7,98	6,393	602,820	
 81	-93,540	11,681	11,789	861,860	11,552

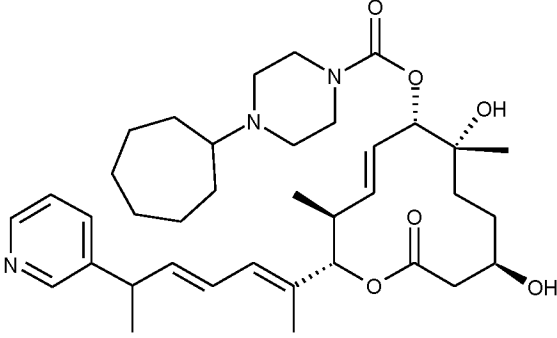
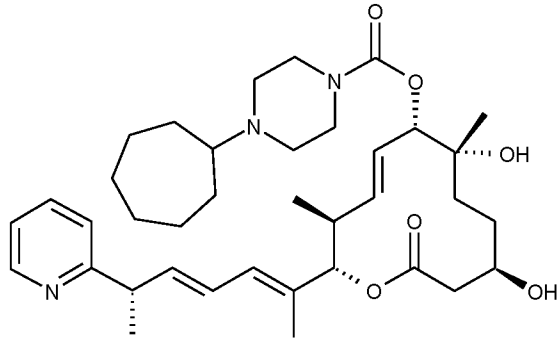
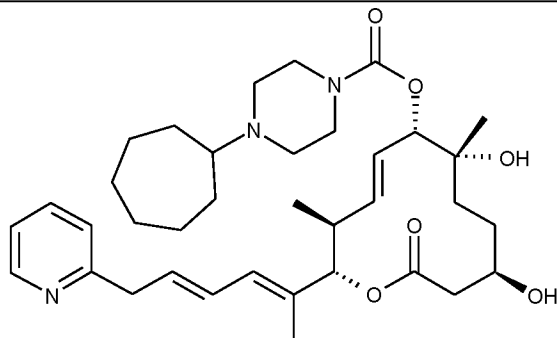
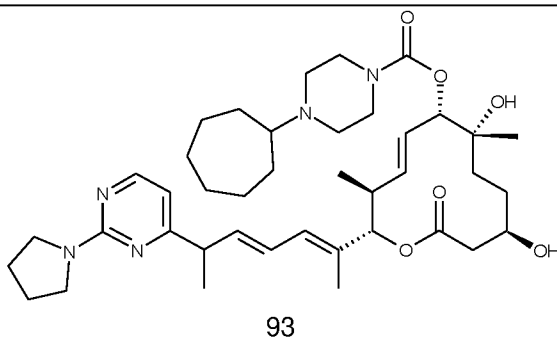
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 82	-24,659	302,087	137,820	>1000	
 83	-95,353	74,626	294,340	>1000	
 84	-58,256	108,430	691,610	>1000	2,255
 85	-85,429	33,049	30,233	3992,400	9,701

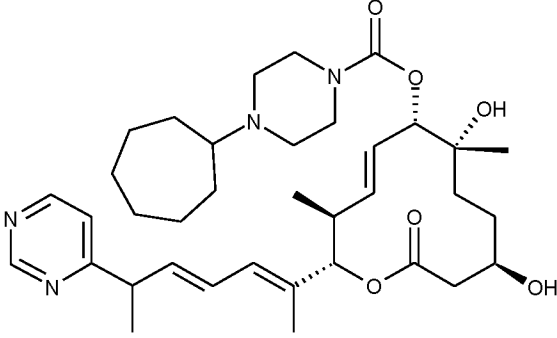
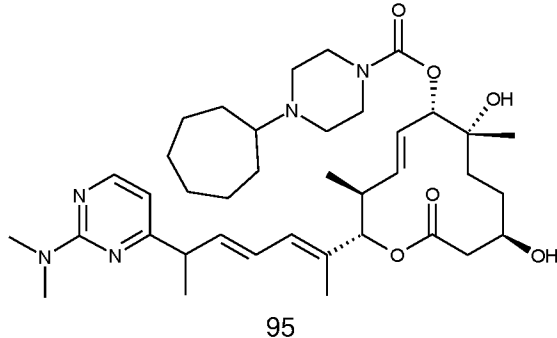
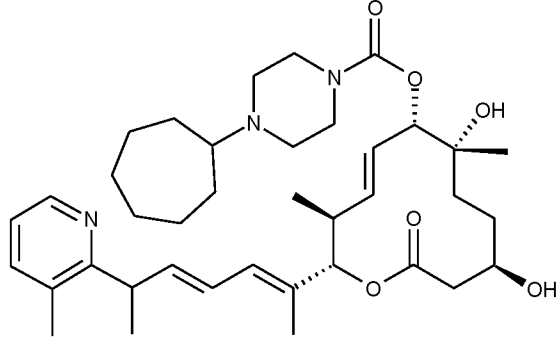
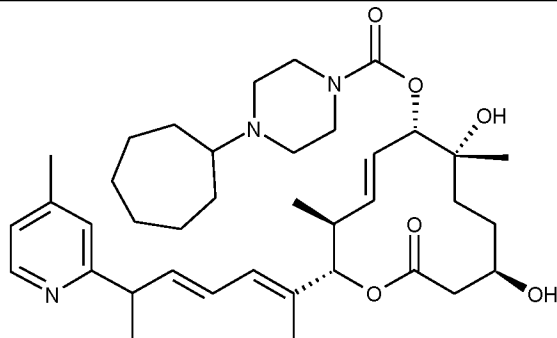
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 86	-89,812	3,676	22,230	>1000	3,679
 87	-72,713	1,745	1,235	>1000	4,234
 88	-59,56	59,43	28,047	>1000	
 89	-84,18	18,62	8,277	>1000	

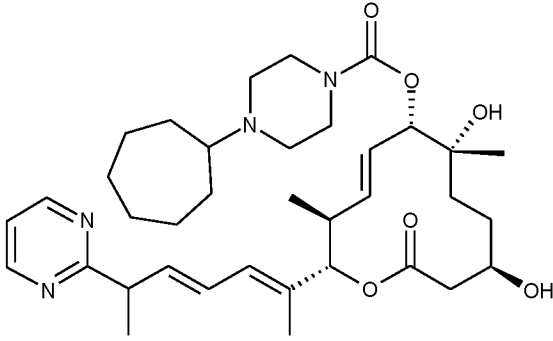
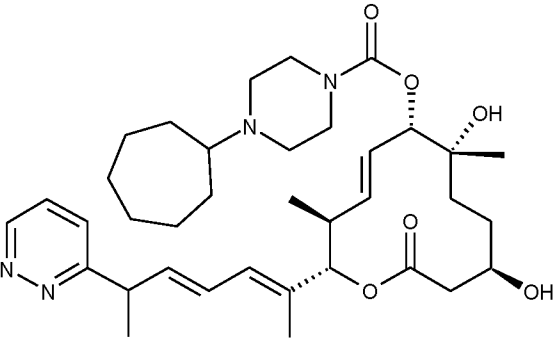
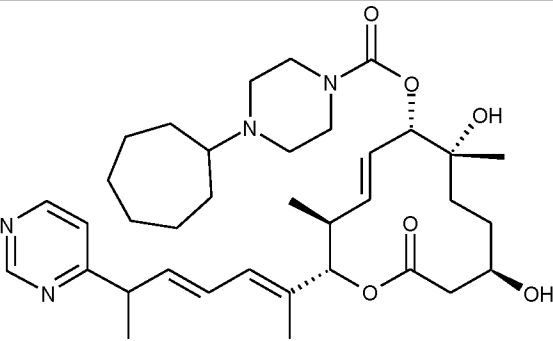
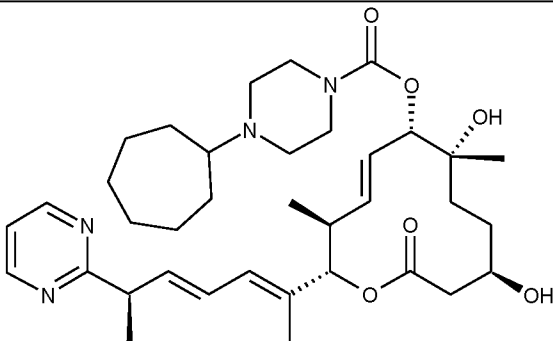
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 90	-95,447	10,381	19,662	>1000	2,514
 91	-90,025	71,754	65,037	>1000	5,952
 92	63,471	>4000,000	148,414	>1000	
 93	-96,595	147,043	22,977	4310,192	

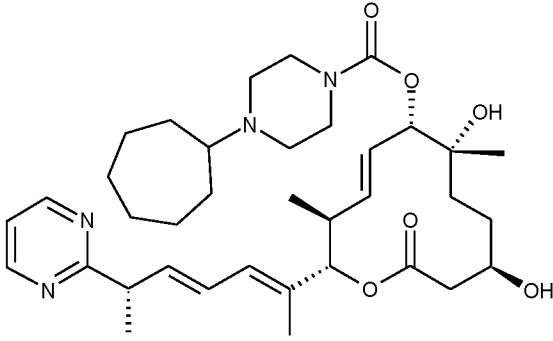
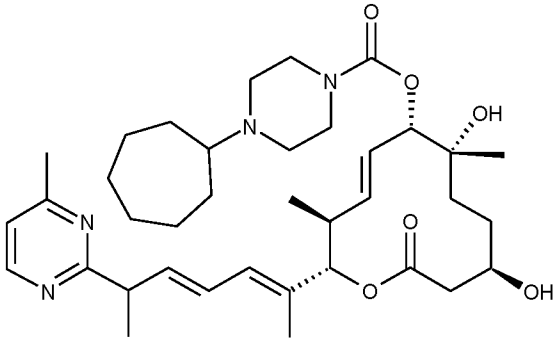
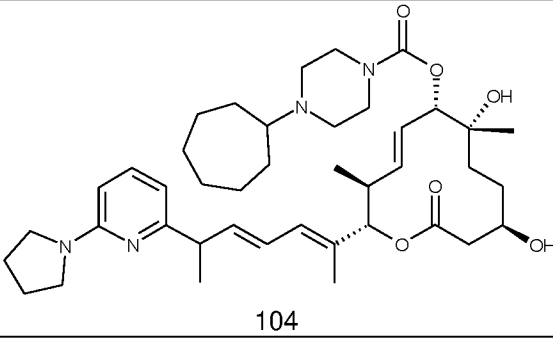
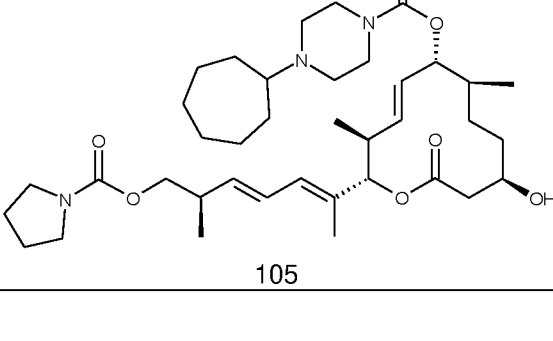
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 94	-93,732	22,057	31,918	>10000	6,375
 95	-94,489	98,272	40,135	>10000	16,134
 96	-92,260	21,238	15,850	>1000	6,265
 97	-92,395	59,861	58,701	>1000	6,791

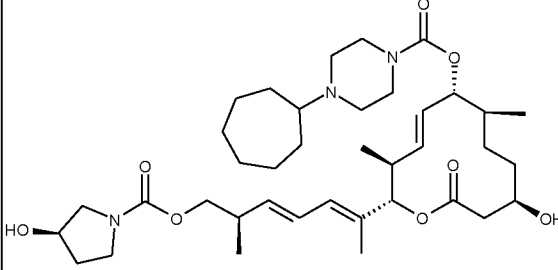
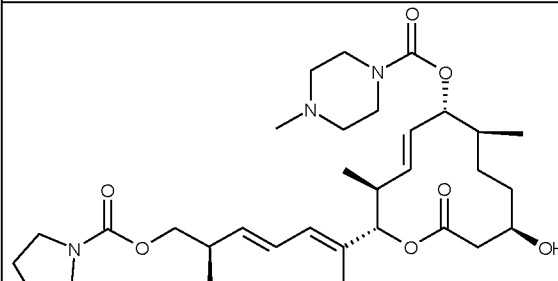
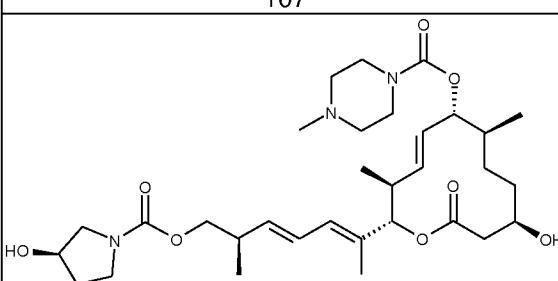
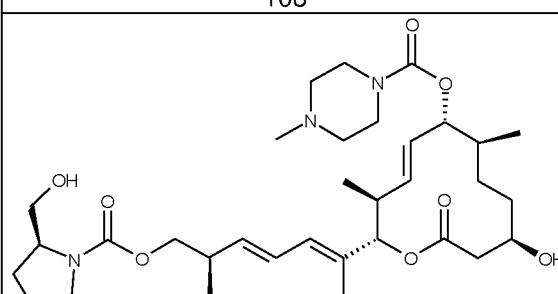
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 98	-91,588	30,954	45,936	>1000	11,891
 99	-94,716	22,005	15,089	>1000	3,382
 100	-26,648	955,710	531,915	>1000	503,624
 101	-92,893	29,505	33,604	>1000	8,103

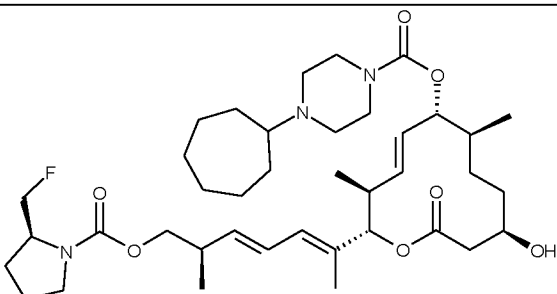
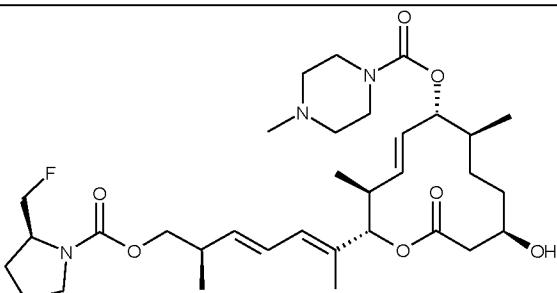
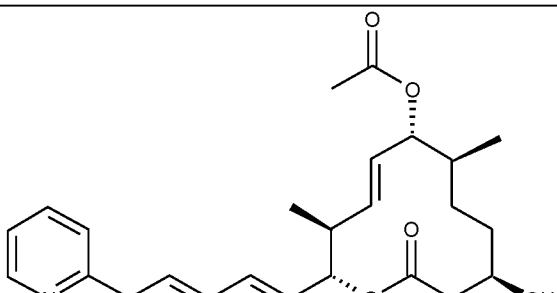
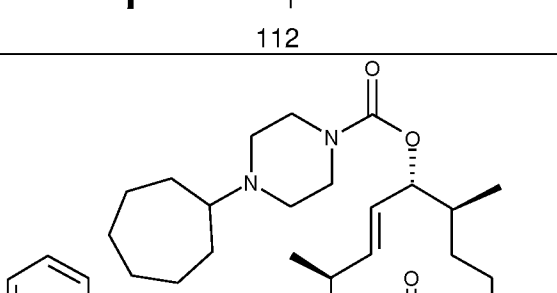
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 102	-93,100	34,531	38,061	>1000	6,573
 103	-76,743	100,995	124,520	>1000	9,698
 104	-95,264	121,789	320,244	>1000	21,857
 105	-90,949	10,781	8,393	>1000	

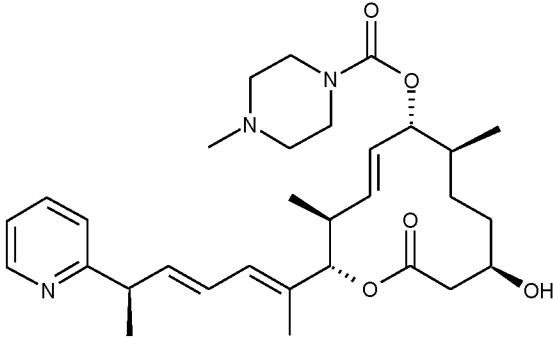
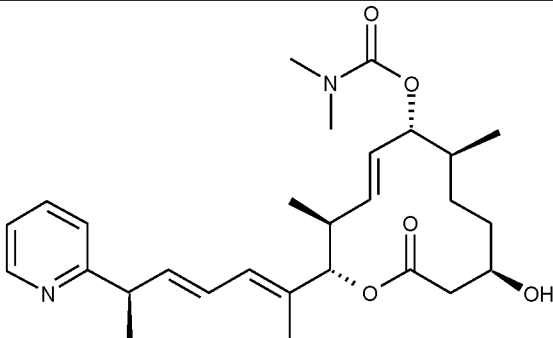
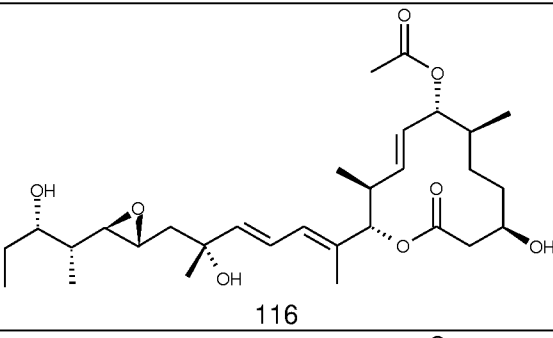
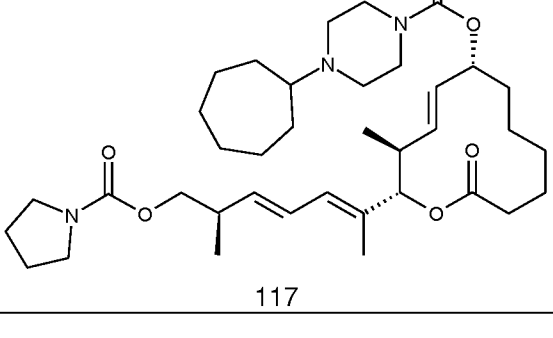
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 106	-77,841	10,825	8,272	>1000	5,670
 107	-86,024	1,364	3,805	>1000	2,961
 108	-83,342	3,374	4,863	>1000	5,435
 109	-78,99	4,36	2,656	>1000	

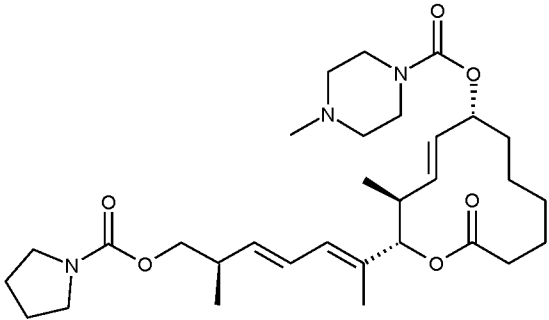
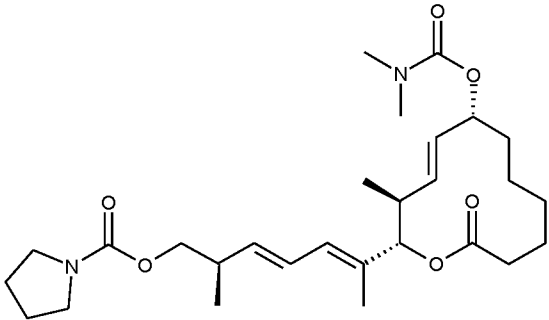
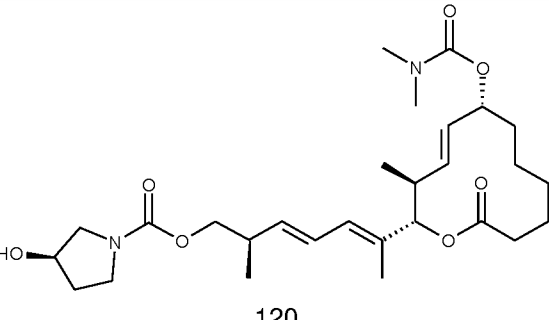
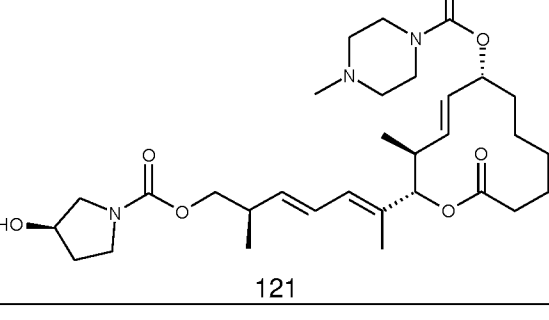
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 110	-77,71	6,76	5,055	>1000	
 111	-79,107	0,339	2,198	>1000	
 112	28,067	2890,203	420,641	>10000	538,320
 113	-96,287	43,969	33,240	2428,955	10,560

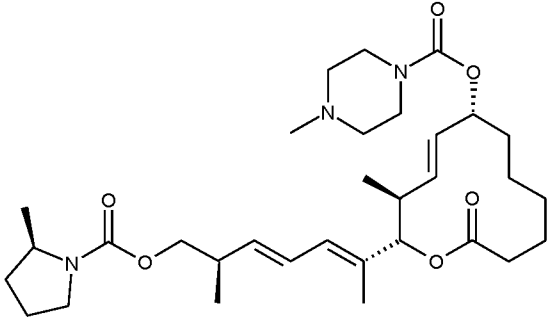
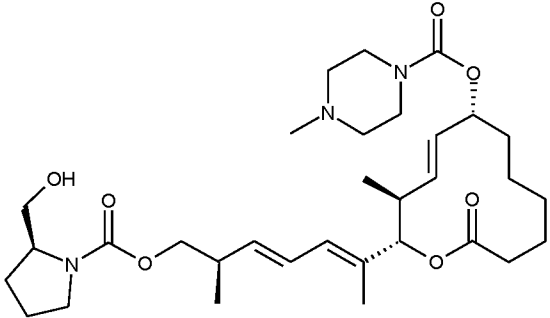
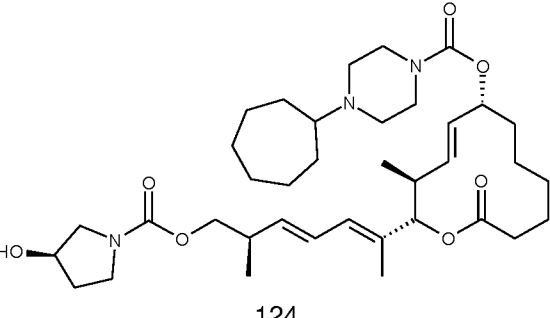
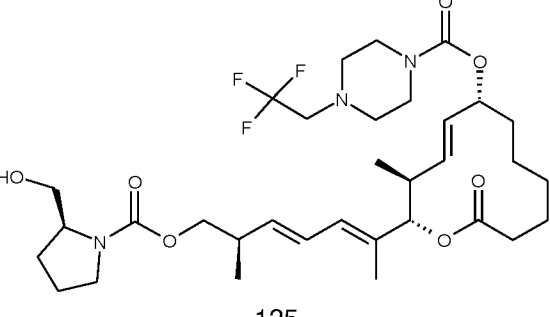
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 114	-94,255	8,070	15,318	>10000	3,784
 115	23,951	1717,435	478,660	>10000	142,021
 116	-65,323	4,885	2,140	821,510	5,281
 117	-93,253	170,176	74,629	929,153	

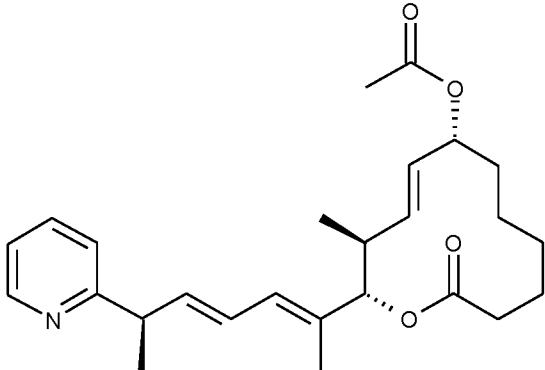
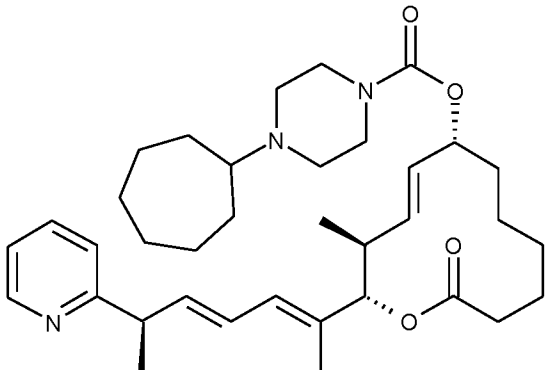
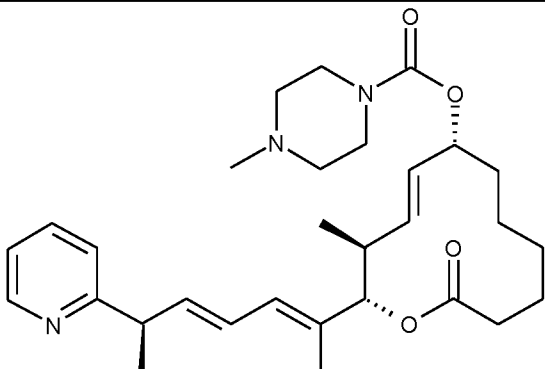
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 118	-90,468	6,738	7,836	2443,625	3,712
 119	-94,777	155,862	135,293	6382,117	71,129
 120	-83,689	139,143	154,043	>10000	
 121	-87,001	6,480	8,588	2835,605	5,422

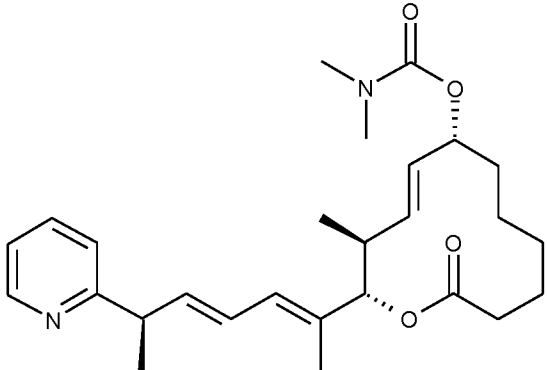
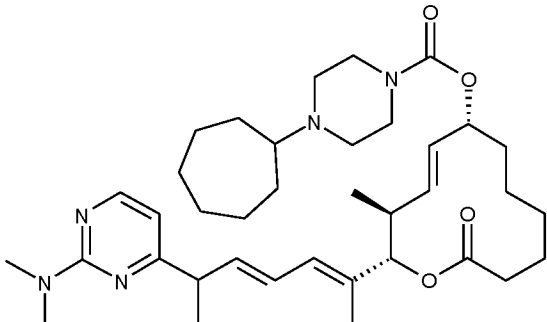
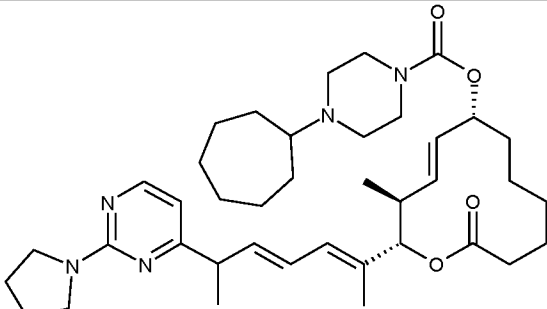
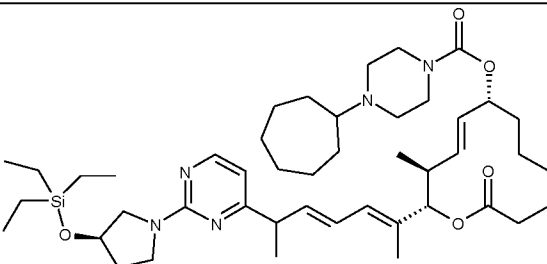
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 122	-65,34	7,73	3,440	680,844	
 123	-62,754	2,897	2,519	422,835	3,608
 124	-81,612	35,234	45,539	>1000	40,193
 125	-85,578	54,749	65,541	>1000	113,381

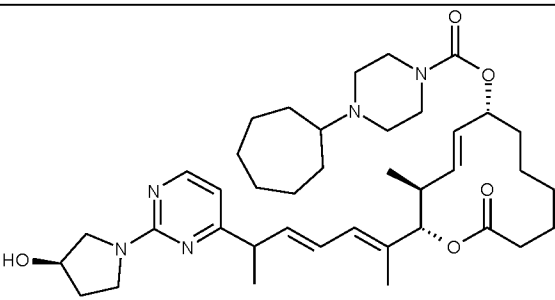
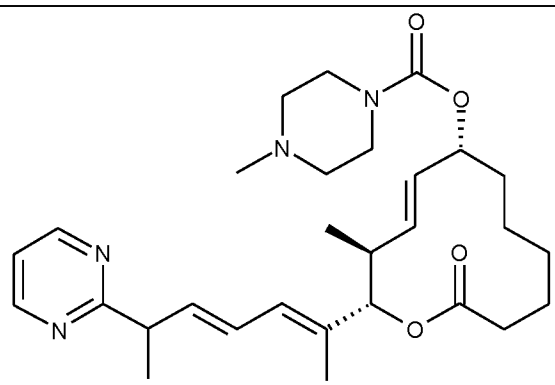
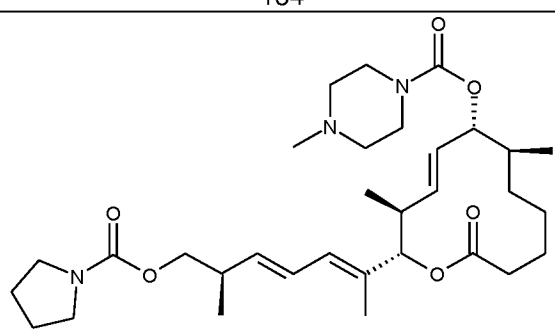
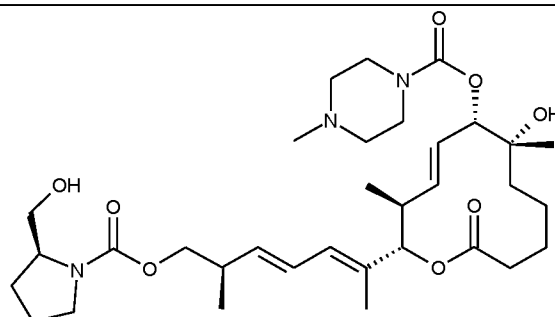
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 126		>10000	>10000	>10000	
 127	-40,649	882,501	258,063	3819,588	
 128	-93,548	75,129	67,116	>10000	7,896

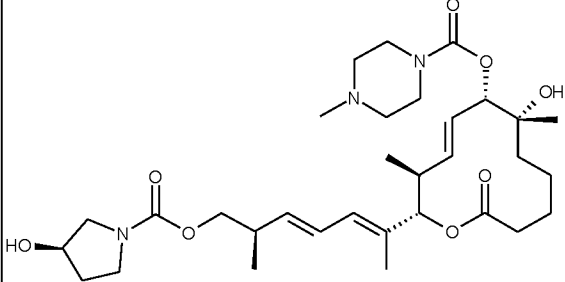
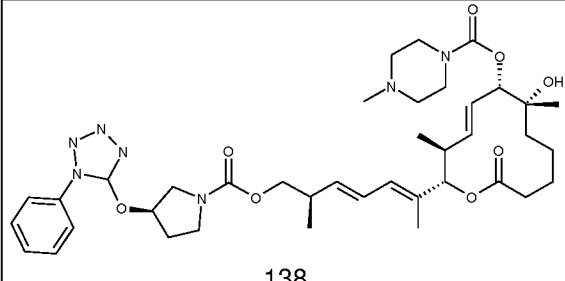
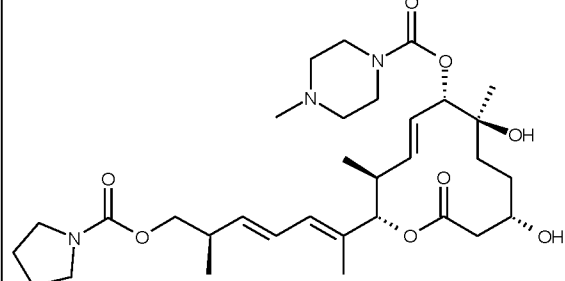
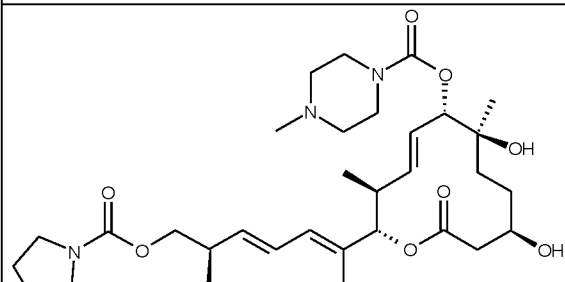
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 129	48,162	5794,861	1064,595	7760,310	>1200,000
 130	52,01	>10000	4284,737	>10000	
 131	51,96	>10000	810,247	4077,331	
 132			>10000,00 0	>10000	

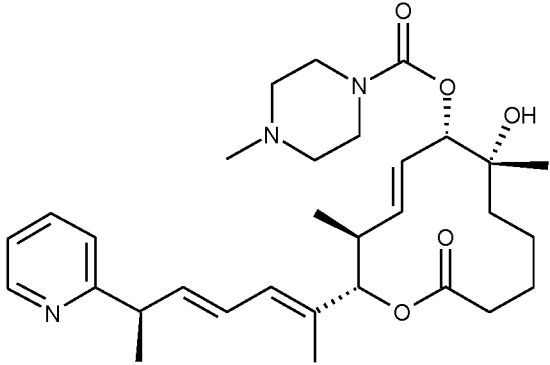
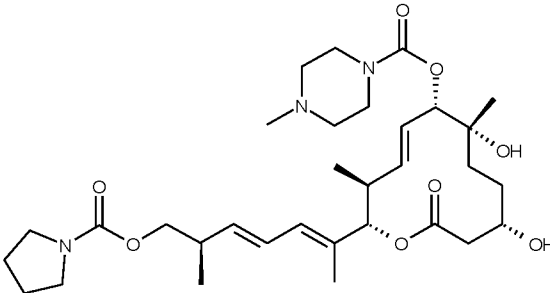
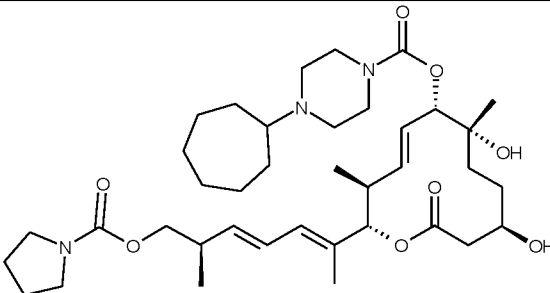
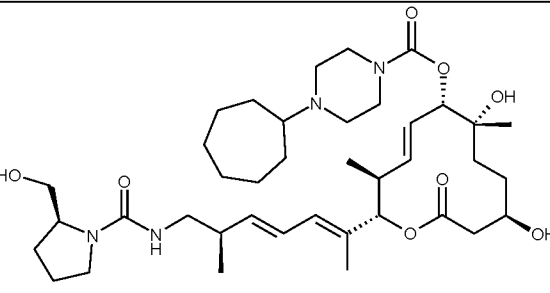
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 133	-94,806	474,937	454,567	>10000	
 134	-72,647	40,380	45,671	>1000	
 135	-91,386	2,385	4,925	>1000	1,667
 136	-72,301	2,068	1,742	>1000	2,543

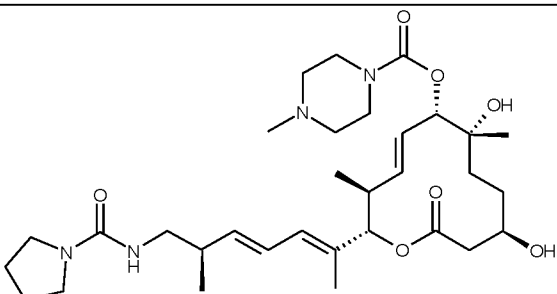
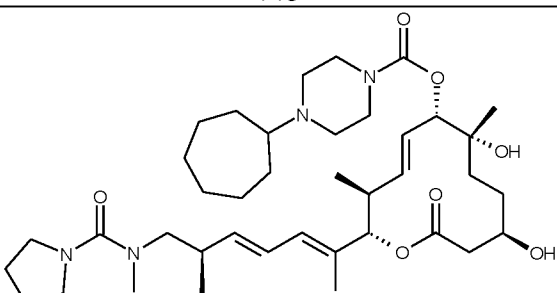
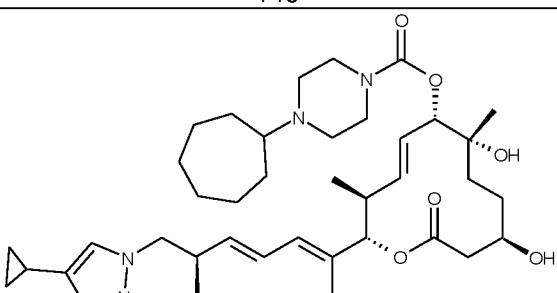
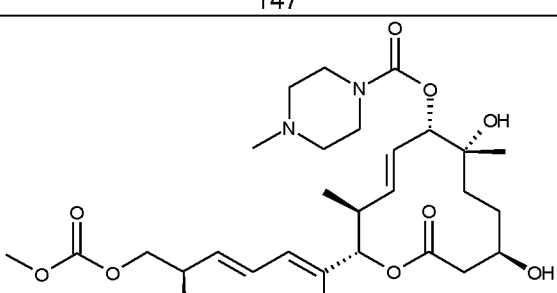
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 137	-94,561	4,443	11,236	>1000	
 138	-94,92	37,27	31,612	>1000	
 139	-90,189	6,549	15,226	>1000	47,804
 140	-83,721	3,139	7,117	>1000	5,692

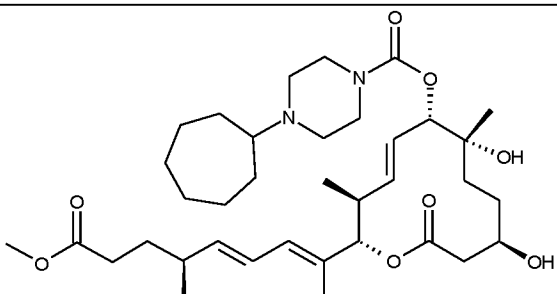
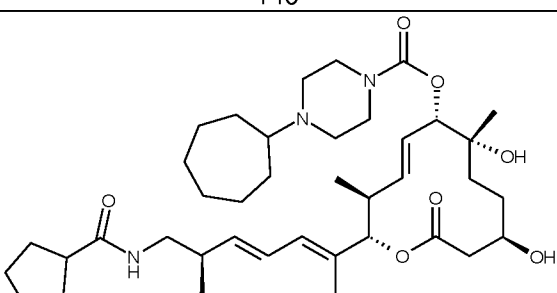
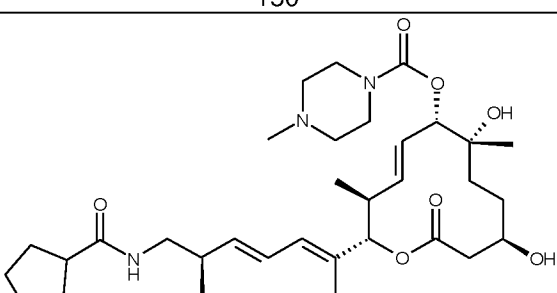
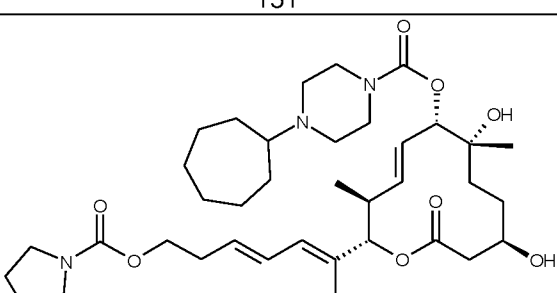
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 141	-75,710	33,924	31,569	>1000	
 142	-95,426	12,251	24,983	>1000	
 143	-90,982	19,831	27,644	>1000	5,244
 144	-85,001	77,295	95,904	>1000	40,798

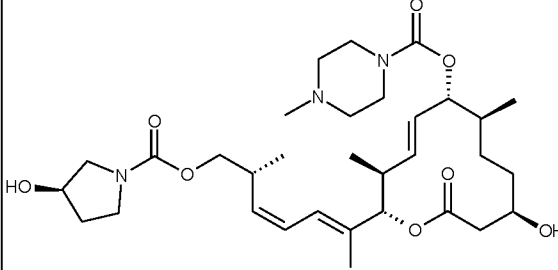
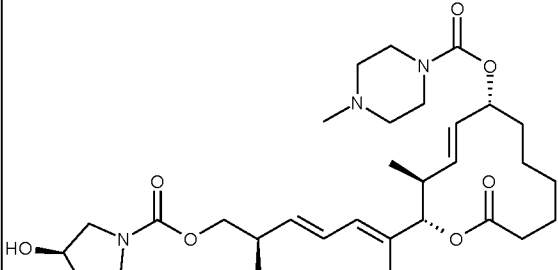
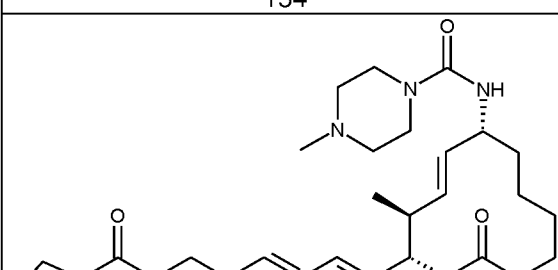
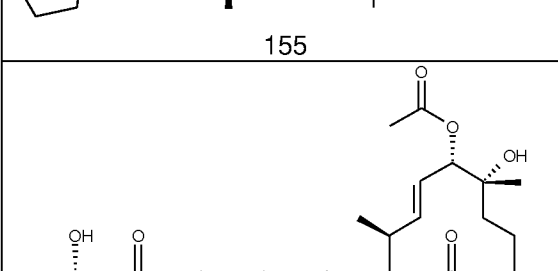
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 145	-90,365	54,083	76,622	>1000	7,619
 146	-94,475	23,520	145,219	>1000	
 147	-94,521	38,566	51,840	>1000	14,147
 148	-95,852	5,109	14,700	>1000	

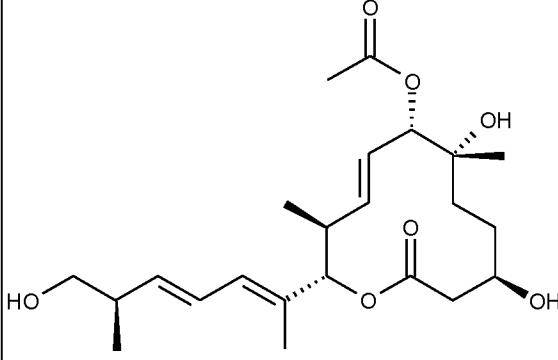
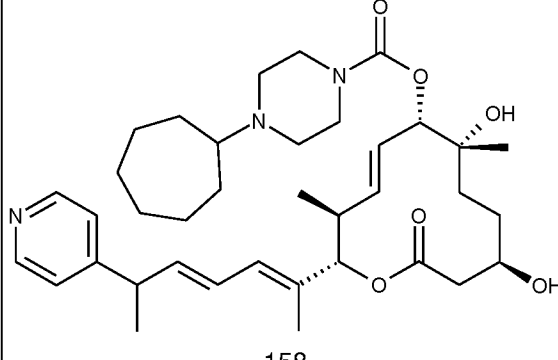
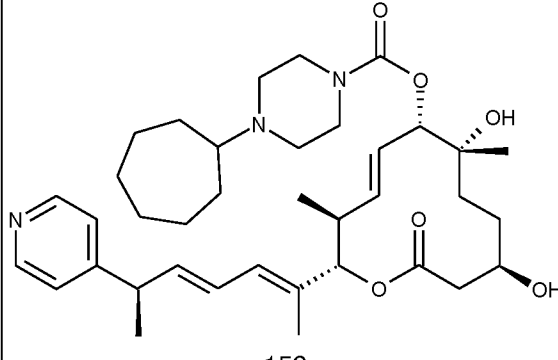
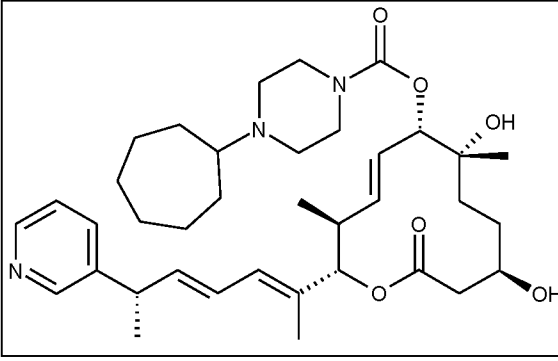
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 149	-96,911	51,275	103,451	>1000	4,542
 150	-88,360	53,333	72,976	>1000	11,236
 151	-56,978	136,788	262,578	>1000	
 152		58,44	63,59	>5500	

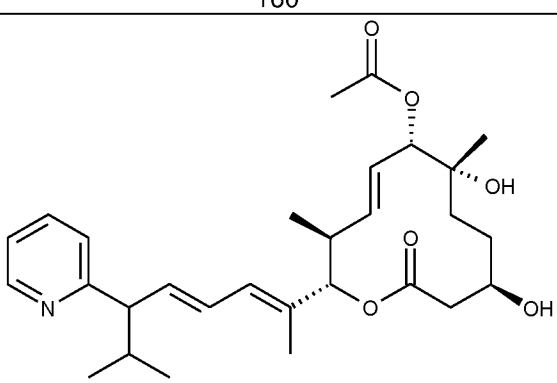
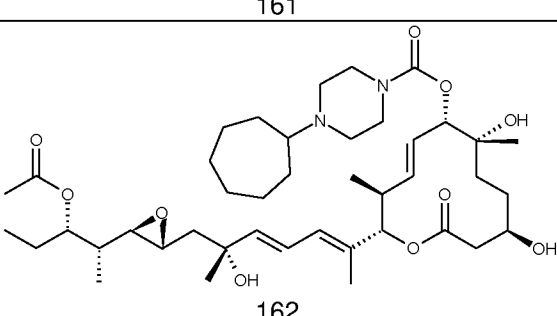
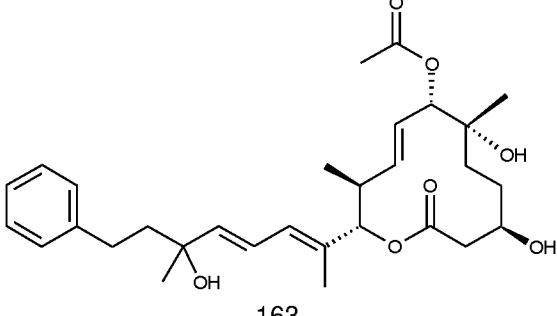
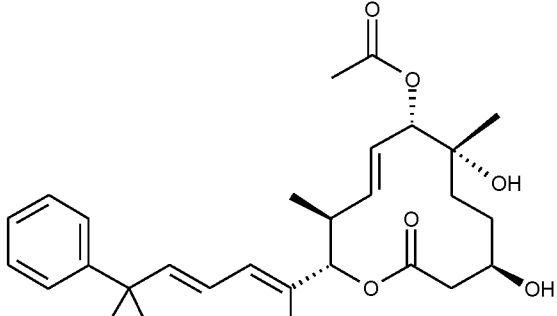
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 153	-90,353	6,672	4,508	>1000	2,153
 154	19,145	1179,770	375,699	>10000	267,299
 155	-93,574	18,961	18,526	>1000	14,419
 156	-90,53	31,10	42,835	>10000	

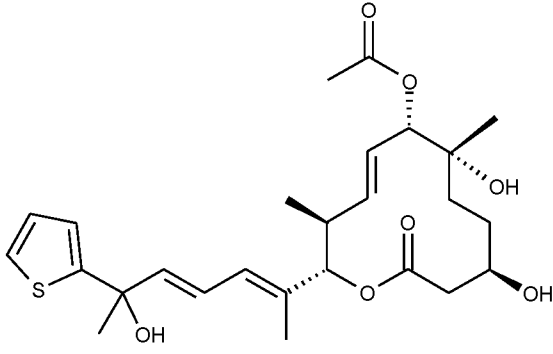
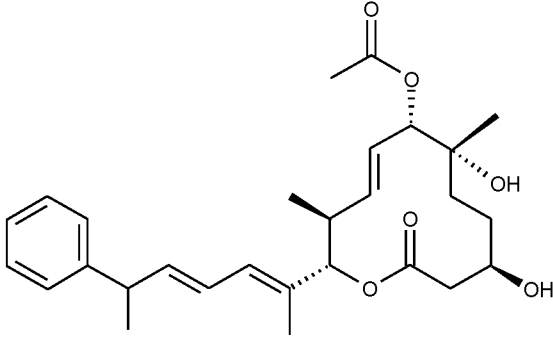
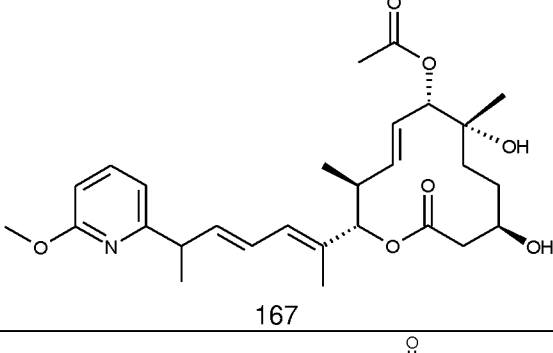
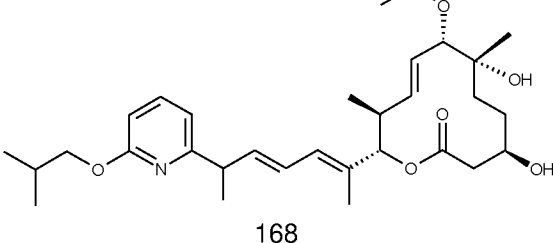
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 157	47,525	6919,552	4039,541	>10000	326,162
 158	-95,148	6,627	13,974	>1000	2,744
 159	-95,570	10,952	13,246	>1000	2,342
	-94,237	20,415	29,403	>1000	2,562

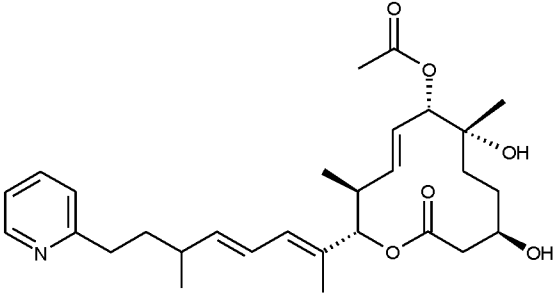
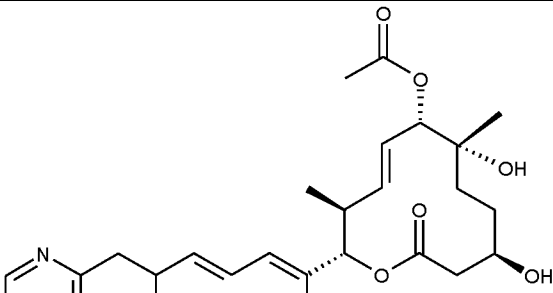
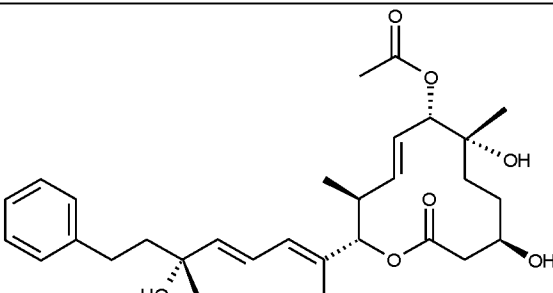
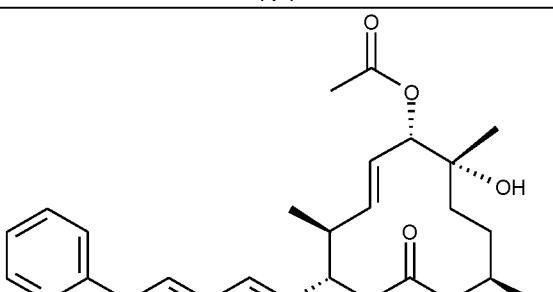
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
160					
					20,875
161					
	-78,560	2,407	2,000	132,081	5,851
162					
	-41,520	353,724	194	>10000	
163					
	13,281	1501,265	657	>10000	
164					

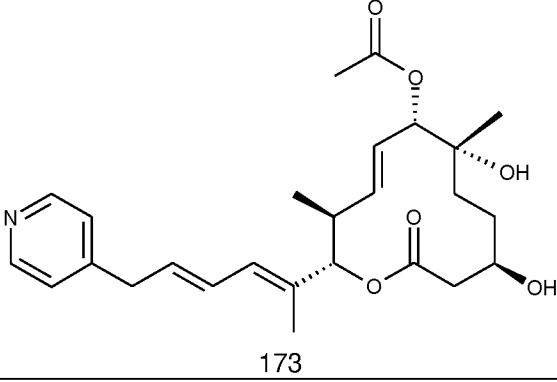
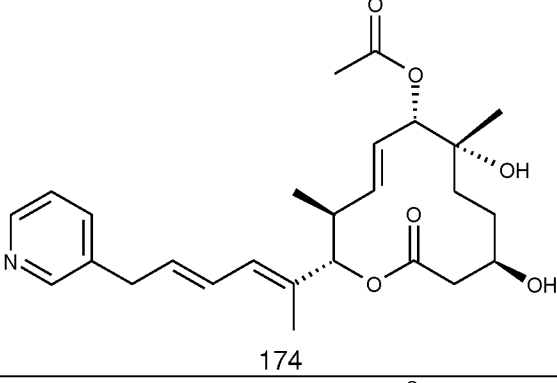
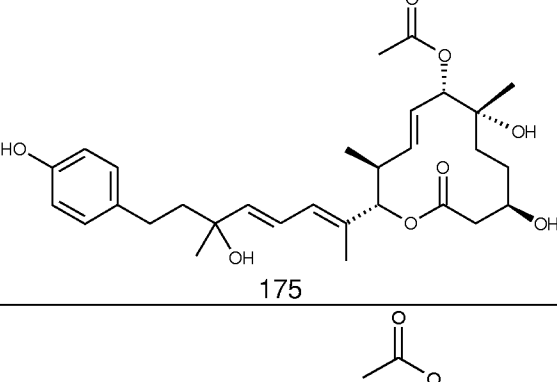
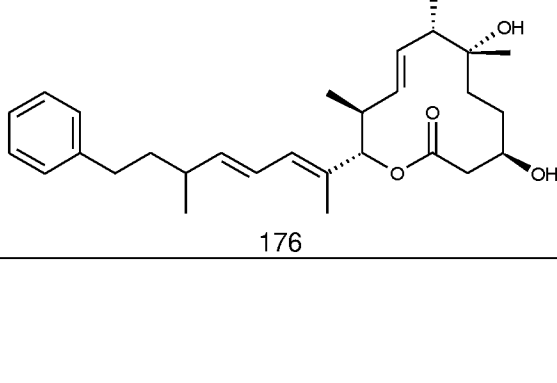
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 165	32,802	3786,286	473	> 10000	
 166	12,322	932,044	382	>10000	
 167	-12,662	554,116	282	>10000	
 168	-27,091	841,978	440	>10000	

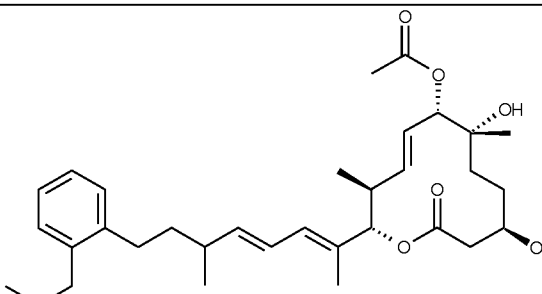
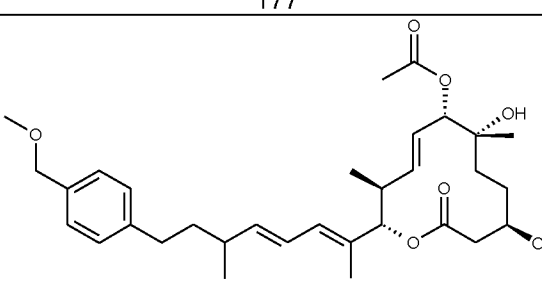
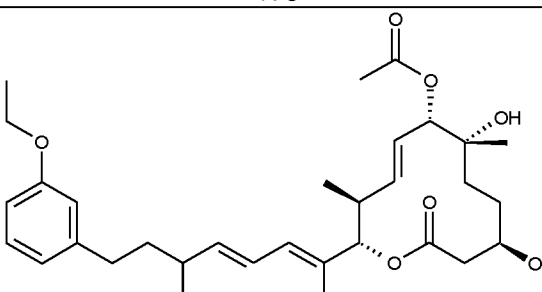
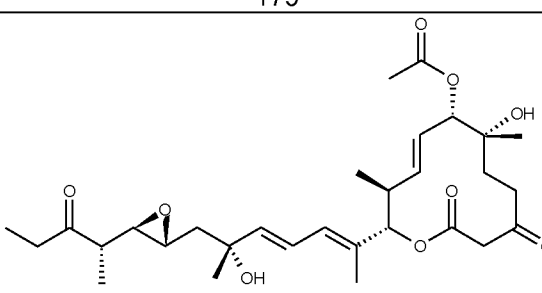
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 169	0,954	971,633	593	>10000	
 170	20,264	1667,412	911	>10000	
 171	-55,378	313,799	167	>10000	
 172	87,197	>10000	559	>10000	>1200

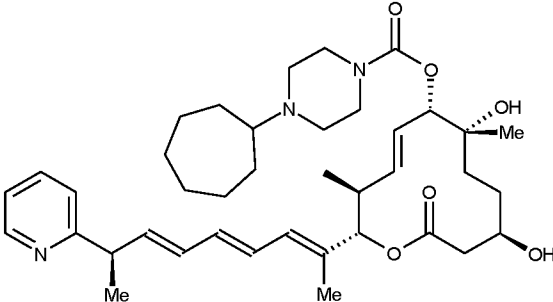
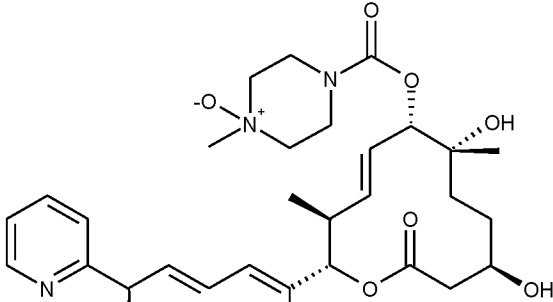
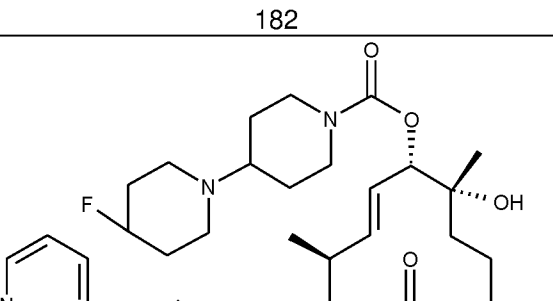
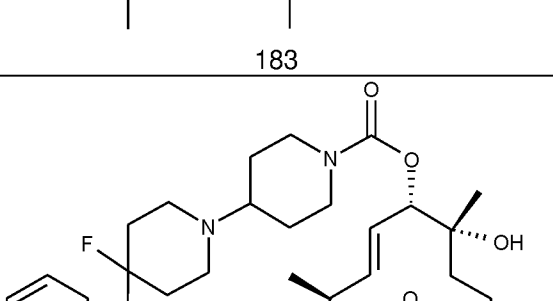
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 173	76,538	>6400	610	>10000	
 174	84,545	>6400	538	>10000	
 175	-70,521	248,761			
 176	-26,377	827,322			

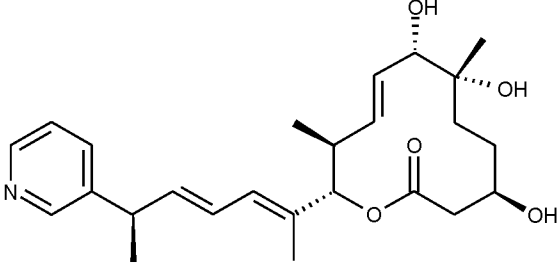
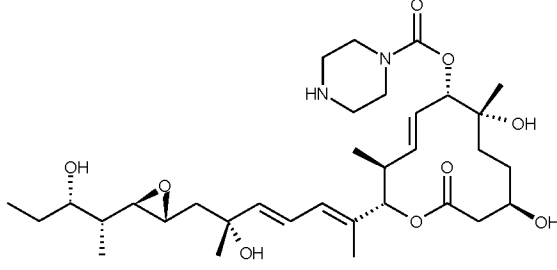
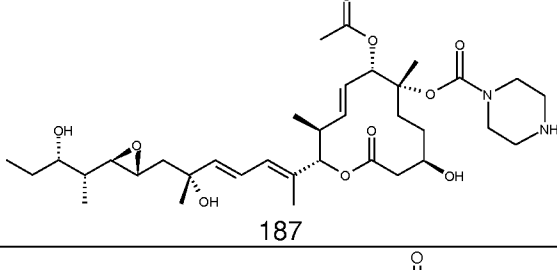
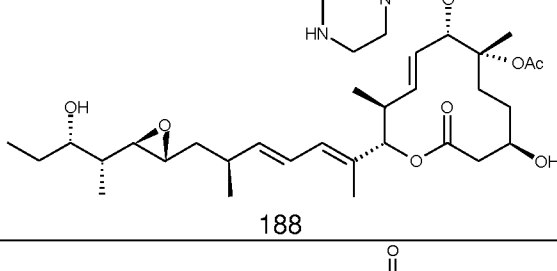
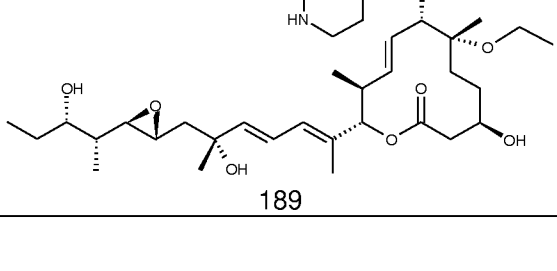
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 177	-39,524	427,157			
 178	-67,307	320,764			
 179	-32,036	508,411			
 180	-81,709	97,681			

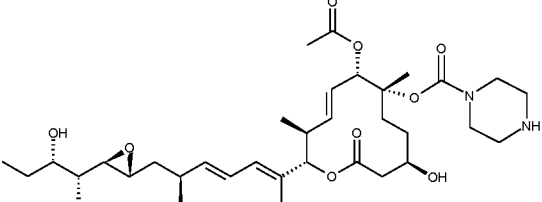
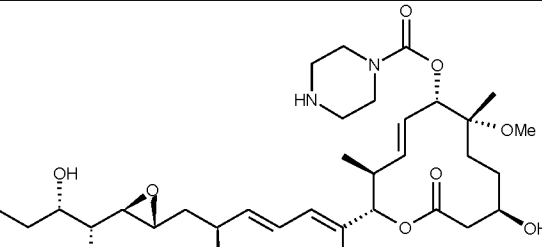
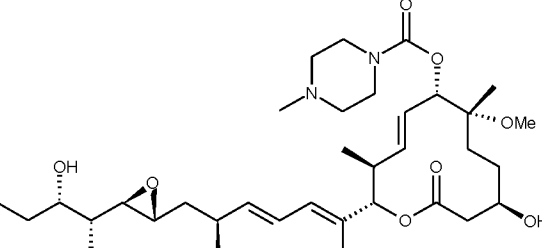
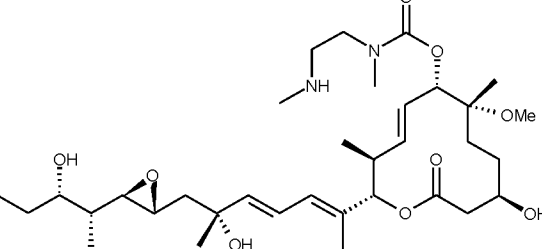
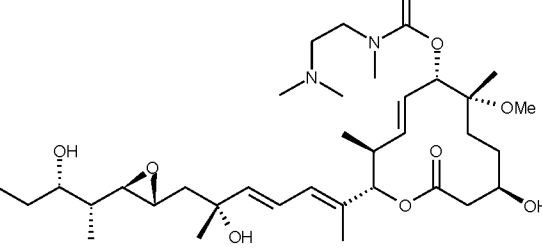
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 181	11,003	720,201			119,866
 182	-81,172	45,423			5,891
 183	12,455	861,913			
 184	-2,901	94,839			30,921

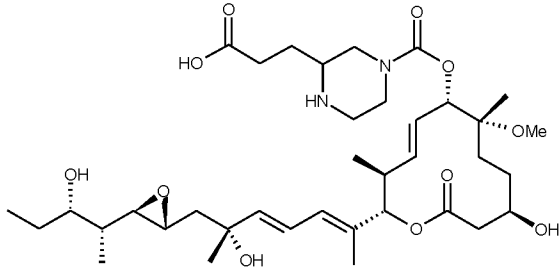
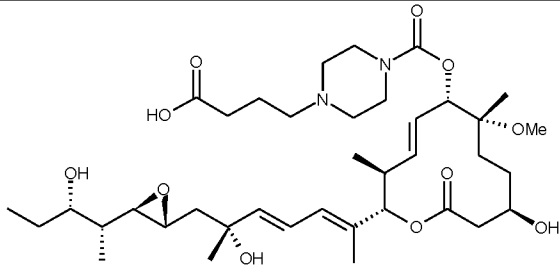
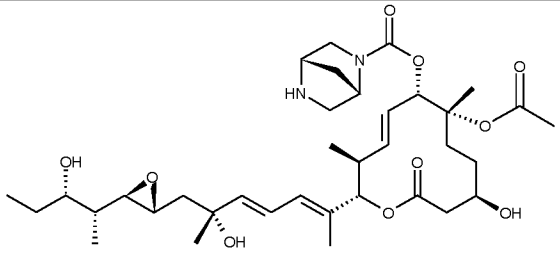
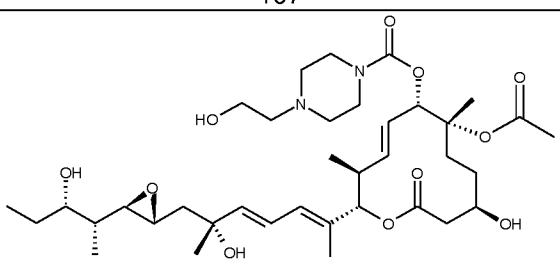
Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 185	49,481	3980,021			>1200
 186	-73,192	26,834			8,778
 187	-74,150	23,547			5,921
 188	-47,060	2,051			2,117
 189	-75,410	1,759			9,228

Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 190	-78,918	0,860			2,085
 191					0,990
 192					1,521
 193					18,251
 194	-64,413	3,485			

Біологічна активність ілюстративних сполук

Структура та № сполуки	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), E _{max} (%)	Ранс 05.04 (мутантні клітини SF3B1), GI ₅₀ (нМ)	WiDr, GI ₅₀ (нМ)	WiDr-R, GI ₅₀ (нМ)	SPA (клітини дикого типу SF3B1), IC ₅₀ (нМ)
 195					29,188
 196					14,557
 197					16,0
 199					24,3

Введення щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III і фармацевтично прийнятних солей будь-яких з вищевказаних сполук

5 Ракові клітини товстої кишки CT26 ($0,25 \times 10^6$; ATCC, № за кат. CRL-2638) імплантували підшкірно у правий бік самиць мишей Balb/c (Envigo) віком вісім тижнів у 100 мкл Matrigel без PVS. Забезпечували ріст пухлин CT26 у середньому до $\sim 100 \text{ мм}^3$, після чого тварин включали у дослідження ефективності. Кожна група обробки містила 12 мишей. Мишей обробляли щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III і фармацевтично прийнятних солей будь-яких із вищевказаних сполук, антитілом до

CTLA4 або їх комбінацією з різними дозами та за допомогою різних шляхів введення. Щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули I, сполук формули II, сполук формули III і фармацевтично прийнятних солей будь-яких із вищевказаних сполук, складена в композицію, яка містить 5 % етанолу і 95 % розчину метилцелюлози (0,5 % метилцелюлози). Антитіло до

5 CTLA4 складене в PBS при pH 7. Пухлини вимірювали 3 рази на тиждень протягом періоду тривалістю до 19 днів. Об'єми пухлин розраховували за формулою для еліпсоїду: об'єм пухлини = (довжина × ширина²)/2.

Перелік послідовностей

<110> KEANEY, GREGG F.
 10 WANG, JOHN
 GERARD, BAUDOUIN
 ARAI, KENZO
 LIU, XIANG
 ZHENG, GUO ZHU
 15 KIRA, KAZUNOBU
 MARCAURELLE, LISA A.
 NEVALAINEN, MARTA
 HAO, MING-HONG
 O'SHEA, MORGAN WELZEL
 20 TIVITMAHAISOON, PARCHAREE
 PRAJAPATI, SUDEEP
 LUO, TOUPING
 GEARHART, NICHOLAS C.
 LOWE, JASON T.
 25 KOTAKE, YOSHIHIKO
 NAGAO, SATOSHI
 KANADA SONOBE, REGINA MIKIE
 MIYANO, MASAYUKI
 MURAI, NORIO
 30 COOK, ANDREW
 ELLERY, SHELBY
 ENDO, ATSUSHI
 PALACINO, JAMES
 REYNOLDS, DOMINIC
 35

<120> CERTAIN PLADIENOLIDE COMPOUNDS AND METHODS OF USE

<130> 08061.0037-00304

40 <140> PCT/US2019/026313
 <141> 2019-04-08

<150> 62/814,843
 <151> 2019-03-06
 45

<150> 62/814,838
 <151> 2019-03-06

<150> 62/679,653
 50 <151> 2018-06-01

<150> 62/655,021
 <151> 2018-04-09

55 <160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 10 peptide"

 <400> 1
 Ser Pro Thr Leu Pro Pro Arg Ser Leu
 1 5
 15
 <210> 2
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 25 peptide"

 <400> 2
 His Pro Ser Ile Lys Arg Gly Leu Ser Ser Leu
 1 5 10
 30 <210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 35 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

 40 <400> 3
 Leu Leu Leu Pro His His Val Leu
 1 5

 <210> 4
 45 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 50 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

 <400> 4
 55 Arg Thr Ala Pro Gly Val Arg Pro Pro Phe
 1 5 10

<210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 10
 <400> 5
 Arg Pro Gln Lys Ser Ile Gln Ala Leu
 1 5
 15 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 25 <400> 6
 Ala Pro Ala Pro Pro Pro Leu Pro Ala
 1 5
 30 <210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 35 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 40 <400> 7
 Arg Pro Arg Pro Ser Phe Pro Val Ser Leu
 1 5 10
 45 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 50 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 55 <400> 8
 Arg Pro Lys His Gly Asp Gly Phe Ser Leu
 1 5 10
 <210> 9

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

5 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

10 <400> 9
 Gly Pro Ala Pro Gly Lys Thr Gly Leu
 1 5

15 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

25 <400> 10
 Glu Ala Ala Arg Lys Gly Asn Ser Leu
 1 5

30 <210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

35 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

40 <400> 11
 Arg Ile Lys Glu Lys Ile Glu Glu Leu
 1 5

45 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

50 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

55 <400> 12
 Glu Ile Lys Lys Arg Phe Arg Gln Phe
 1 5

<210> 13
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 5 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

 <400> 13
 10 His Glu Ser Ala Ala Met Ala Glu Thr
 1 5

 <210> 14
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 20 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

 <400> 14
 Ala Leu Lys Leu Lys Gln Val Gly Val
 25 1 5

 <210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 35 peptide"

 <400> 15
 Asp Leu Lys Lys Arg His Ile Thr Phe
 1 5
 40
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 50
 <400> 16
 Asp Val Lys Arg Asn Asp Ile Ala Met
 1 5

 55 <210> 17
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
5 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17
Ile Pro Ser Asp His Ile Leu Thr Pro Ala
10 1 5 10

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
15 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
20 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18
Thr Val Phe Ser Thr Ser Ser Leu Lys
1 5
25

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
30 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
35 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19
Ile Thr Ser Cys Leu Leu Asn Phe
1 5
40

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
45 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
50 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 20
Arg Ala Ser Pro Val Arg Gly Gln Leu
1 5
55

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 5 peptide"

 <400> 21
 Val Val Arg Lys Pro Val Ile Ala Leu
 1 5
 10
 <210> 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 15
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 20 peptide"
 <400> 22
 Leu Leu Ser Glu Lys Lys Lys Ile Ser
 1 5
 25 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 35 <400> 23
 Ala Pro Ala Ser Lys Pro Arg Pro Arg Leu
 1 5 10
 40 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 50 <400> 24
 Arg Tyr Gly Gln Leu Ser Glu Lys Phe
 1 5
 55 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 5
 <400> 25
 Val Tyr Ile Ser Asn Val Ser Lys Leu
 1 5
 10 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 15 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 20 <400> 26
 Leu Pro Thr Lys Glu Thr Pro Ser Phe
 1 5
 25 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 30 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 35 <400> 27
 Gly Glu Ala Pro Pro Pro Pro Ala
 1 5
 40 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 50 <400> 28
 Leu Glu Glu Ile Ser Lys Gln Glu Ile
 1 5
 55 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

5 <400> 29
 Ile Tyr Asn His Ile Thr Val Lys Ile
 1 5

10 <210> 30
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

20 <400> 30
 Val Asp Leu Glu Pro Thr Val Ile Gly Glu Leu Thr Ser Val Thr Gln
 1 5 10 15

25 Val Arg Ser Gln Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu Ser Trp Gly Gly Ser
 20 25 30

Ala Gly His Ser Pro Thr Leu Pro Pro Arg Ser Leu Ser Leu Leu Leu
 35 40 45

30 Leu Pro His His Val Leu Gln Met Lys Phe Ala Leu Ala Leu Thr Ala
 50 55 60

Ser Ser Ser Thr Leu Ser Asn Ser Ser Gln Ala Arg Lys Met Leu Pro
 65 70 75 80

35 Ile Thr Met Pro Glu Gly Thr Thr Pro Leu Ala Arg Arg Ser Leu Thr
 85 90 95

Ser Cys Trp Thr Glu Phe Ala Ser Trp Leu Thr Ser Ala Pro Val Phe
 100 105 110

40 Arg Ala Ser Trp Phe Ser Thr Ala Leu Val Gly Glu Leu Val Leu Gly
 115 120 125

Ser Pro Arg Cys Ser Trp Asn Val Ser Gln Leu Ile Met Ala Arg Ser
 45 130 135 140

Pro Ser Trp Ser Ser Pro Phe Thr Arg Arg Pro Arg Phe Pro Gln Leu
 145 150 155 160

50 <210> 31
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 31
 Ala Pro Pro Arg Ser His Pro Ser Ile Lys Arg Gly Leu Ser Ser Leu
 5 1 5 10 15

<210> 32
 <211> 28
 <212> PRT
 10 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 15 peptide"

<400> 32
 Met Val Arg Arg Ala Arg Trp Pro Gly Gly Arg Gly Glu Ala Arg Lys
 1 5 10 15

20 Ala Pro Arg Thr Ala Pro Gly Val Arg Pro Pro Phe
 20 25

<210> 33
 25 <211> 199
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 30 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 33
 35 Trp Val Asn Cys Leu Phe Val Ser Gly Arg Ala Ala Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Val Pro Pro Tyr Leu Glu Leu Ala Gly Pro Pro Phe
 20 25 30

40 Leu Leu Leu Thr Leu Ile Arg Ile Gly Leu Gly Arg Arg Ser Gly Arg
 35 40 45

Ala Gly Gly Arg Ala Gly Thr Gln Cys Gly Gly Glu Arg Gly Pro Gly
 45 50 55 60

Phe Ala Ala Phe Arg Pro Leu Arg Pro Phe Arg Arg Leu Arg Val Cys
 65 70 75 80

50 Ala Val Cys Val Arg Gly Ser Ala Leu Gly Arg Ser Val Gly Leu Pro
 85 90 95

Arg Gly Gly Ala Ala Gly Ala Pro Phe Ser Ser Ser Pro Ala Pro His
 100 105 110

55 Pro Arg Arg Val Leu Cys Arg Cys Leu Leu Phe Leu Phe Phe Ser Cys
 115 120 125

His Asp Arg Arg Gly Asp Ser Gln Pro Tyr Gln Val Pro Ala Glu Ala
 130 135 140

5 Gly Val Glu Gly Leu Glu Gly Ala Gly Gly Gly Arg Glu Gly Leu Leu
 145 150 155 160

Leu Glu Arg Arg Pro Gln Lys Ser Ile Gln Ala Leu Arg Cys Asn Thr
 165 170 175

10 Ser Glu Thr Ser Thr Ala Asp Pro Leu Lys Ile Pro Gly Leu Val Pro
 180 185 190

Leu Ala Leu Ser Ser Lys Val
 15 195

<210> 34
 <211> 101
 <212> PRT
 20 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 25 polypeptide"

<400> 34
 Met Pro Leu Pro Val Gln Val Phe Asn Leu Gln Val Thr Ser Arg Gly
 1 5 10 15

30 Arg Pro Gly Pro Pro Arg Pro Arg Ala Pro Arg His Trp Gly Arg Ala
 20 25 30

Glu Val Glu Gln Gly Arg Gly Ala Cys Ala Arg Ser Arg Ser Gly Thr
 35 35 40 45

Leu Arg Ala Gly Pro Pro Arg Ala Ala Arg Val Gly Gly Cys Arg Ala
 50 55 60

40 Glu Gly Ala Ser Pro Pro Trp Leu Arg Ala Ala Ile Gly Gly Arg Arg
 65 70 75 80

Ala Ala Pro Ala Pro Pro Pro Leu Pro Ala Ala His Gly Arg Gly Ser
 85 90 95

45 Arg Pro Pro Arg Arg
 100

<210> 35
 50 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 55 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 35
 Gln Pro Ala Gln Pro Arg Thr Gly Ala Pro Ala Arg Arg Pro Arg Pro
 1 5 10 15
 5 Arg Pro Ser Phe Pro Val Ser Leu Arg Ser Ala Ala Pro Pro Thr Gly
 20 25 30
 Thr Ala Gly Gly Thr Gly Arg Phe Val Leu Arg Pro Gly Glu Ser Gly
 10 35 40 45
 Ala Gly Gly Gly Gly Asp Ala Trp Asp Thr Gly Leu Gln Ala Arg Arg
 50 55 60
 15 Gly Thr Ala Ala Gly Thr Ser Gly Ala Pro Asn Arg Ser Gln Leu Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Thr Phe Pro Ala Gln Leu Arg Arg Ile Gly Val Ser Gly Arg
 85 90 95
 20 Lys Pro Gly Ala Gly Gly Arg Leu Gly Pro Gly Ser Arg Thr Cys Ala
 100 105 110
 Pro Arg Cys Leu Pro Arg Ala Arg Arg Gly Pro Gly Ala His Pro Arg
 25 115 120 125
 Gly Gly Arg Cys Pro Pro Ala Glu Thr Ala Leu Phe Arg Glu Ala Glu
 130 135 140
 30 Glu Gly Thr Gln Lys Tyr Ser Leu Pro Ser Asp Pro Ala Gly Gln Ala
 145 150 155 160
 Ala Phe
 35
 <210> 36
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 40
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 45
 <400> 36
 Phe Arg Leu His Thr Gly Pro Val Ser Pro Val Gly Gly Arg Arg Gln
 1 5 10 15
 50 Met Gly Arg Pro Lys His Gly Asp Gly Phe Ser Leu Gln Val Cys Ser
 20 25 30
 Phe Ile Met Glu Gln Asn Gly
 35
 55
 <210> 37
 <211> 71

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 5 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37
 10 Gly Val Val Glu Ile Thr Gly Glu Pro Pro Cys Ser Cys Arg Gly Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Ala Ser Arg Ala Gly Arg Ala Gly Gly Val Arg Leu Lys Arg
 20 25 30
 15 Gly Ser Arg Gly Pro Gly Glu Leu Asn Val Gly Pro Ala Pro Gly Lys
 35 40 45
 Thr Gly Leu Leu Ile Pro Leu Leu Arg Asn Trp Glu Cys Gly Ser Leu
 20 50 55 60
 Leu Arg Ala Leu Ser Ala Leu
 65 70

25 <210> 38
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

35 <400> 38
 Lys Met Gly Phe Pro Glu Ala Ala Arg Lys Gly Asn Ser Leu
 1 5 10

40 <210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

50 <400> 39
 Leu Glu Ala Arg Ile Lys Glu Lys Ile Glu Glu Leu Gln Gln Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile

55 <210> 40
 <211> 16

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 5 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40
 10 Glu Ile Lys Lys Arg Phe Arg Gln Phe Lys Gln Ala Val Tyr Lys Gln
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 16
 15 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 20 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 41
 25 Ala His Glu Ser Ala Ala Met Ala Glu Thr Leu Gln His Val Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 42
 <211> 16
 <212> PRT
 30 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 35 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 42
 40 Asn Arg Pro Ser Val Gln Ala Ala Leu Lys Leu Lys Gln Val Gly Val
 1 5 10 15

<210> 43
 <211> 19
 <212> PRT
 45 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

50 <400> 43
 Lys Thr Asp Asp Leu Lys Lys Arg His Ile Thr Phe Thr Leu Gly Cys
 1 5 10 15

55 Gly Ile Cys

<210> 44
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 10
 <400> 44
 Met Lys Leu Asp Glu Asp Val Lys Arg Asn Asp Ile Ala Met Ala Ile
 1 5 10 15
 15 <210> 45
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 25 <400> 45
 Asn Ser Ile Ser Gln Ile Pro Ser Asp His Ile Leu Thr Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Phe Ile Thr Phe Met Thr Ile Leu Asp Leu
 30 20 25
 <210> 46
 <211> 24
 <212> PRT
 35 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 40
 <400> 46
 Thr Val Phe Ser Thr Ser Ser Leu Lys Leu Asn Gln Pro Gln Lys Tyr
 1 5 10 15
 45 Leu Lys Met Lys Ser Trp Pro Cys
 20
 <210> 47
 50 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 55 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 47
 Ala Glu Glu Asp Arg Arg Lys Lys Val Ile Thr Ser Cys Leu Leu Asn
 1 5 10 15
 5 Phe Asn Leu Ser Lys Ala Gln Ser
 20
 <210> 48
 10 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 15 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 48
 20 Arg Ser Phe Ser Thr Ser Ala Gln Val Gly Gln Thr Arg Gly Gly Leu
 1 5 10 15
 Gln Ala Glu Ala Pro Arg Pro Gly Pro Arg Ala Ser Pro Val Arg Gly
 20 25 30
 25 Gln Leu
 <210> 49
 30 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 35 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 49
 40 Arg Gly Tyr Val Val Arg Lys Pro Val Ile Ala Leu Ser Val Lys Ile
 1 5 10 15
 <210> 50
 <211> 86
 45 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 50 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 50
 Val Asp Met Asp Phe Gly Thr Gly Gly Gln Gly Ala Gly Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Lys Asp Trp Ser Cys Thr Leu Ala Val His Leu Leu Ser Glu

20 25 30
 Lys Lys Lys Ile Ser Phe Ser Gln Ile Asp Arg Ala Trp Gly Gly Ser
 35 40 45
 5
 Gln Gly Thr Val Leu Asp Lys Trp Gly Pro Gly Val Val Ser Glu Leu
 50 55 60
 His Pro Ser Ala Lys Glu Val Ser Val Gly Arg Asn Ser Val Glu Ser
 10 65 70 75 80
 Leu Met Thr Trp Ala Ser
 85
 15 <210> 51
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 25 <400> 51
 Glu Lys Gly Ser His Glu Glu Glu Val Arg Val Pro Ala Leu Ser Trp
 1 5 10 15
 Gly Arg Pro Arg Ala Pro Ala Pro Ala Ser Lys Pro Arg Pro Arg Leu
 30 20 25 30
 Asp Leu Asn Cys Leu Trp Leu Arg Pro Gln Pro Ile Phe Leu Trp Lys
 35 40 45
 35 Leu Arg Pro Arg Pro Val Pro Ala Ala Thr Pro Leu Thr Gly Pro Leu
 50 55 60
 Pro Leu
 65
 40 <210> 52
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 50 <400> 52
 Arg Tyr Gly Gln Leu Ser Glu Lys Phe Asn Arg Arg Lys Val Met Asp
 1 5 10 15
 55 Ser

<210> 53
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 10
 <400> 53
 Met Val Tyr Ile Ser Asn Val Ser Lys Leu Cys Phe Ser Lys Met
 1 5 10 15
 15 <210> 54
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 25 <400> 54
 Asn Thr Leu Pro Thr Lys Glu Thr Pro Ser Phe Leu Leu Asn Pro His
 1 5 10 15
 Thr Ser Trp Val Pro Arg Pro His Arg Glu Ala Pro Arg Leu Arg Val
 30 20 25 30
 Gly Val Ala Ala Pro Leu Gln Arg Pro Leu Pro Ala Leu His Ser His
 35 40 45
 35 <210> 55
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 40 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 45 <400> 55
 Phe Gly Asp Ile Tyr Leu Gly Glu Ala Pro Pro Pro Pro Ala Ala
 1 5 10 15
 Arg Arg Pro Gly Pro Cys Gly Cys Gln Asp Gln Ala Arg Ser Arg Lys
 50 20 25 30
 Glu Val Val Ala Pro Ala Gly Ser Pro Arg Lys Ser Arg His Arg Arg
 35 40 45
 55 Ile Val Ala Arg Thr Gln Arg Pro Leu Gly
 50 55

<210> 56
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 10
 <400> 56
 Gly Ser Ala Ser Asp Leu Leu Glu Glu Ile Ser Lys Gln Glu Ile Ser
 1 5 10 15
 15 Phe

 <210> 57
 <211> 16
 20 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 25 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

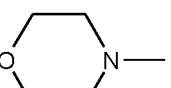
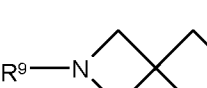
 <400> 57
 Gln Leu Ile Tyr Asn His Ile Thr Val Lys Ile Asn Leu Gln Gly Asp
 30 1 5 10 15

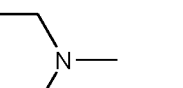
 <210> 58
 <211> 4
 <212> PRT
 35 <213> Unknown

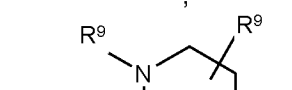
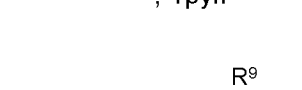
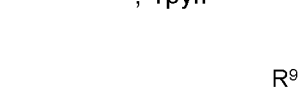
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 40 DEAH box helicase 9 (DHX9) peptide"

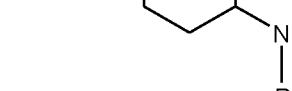
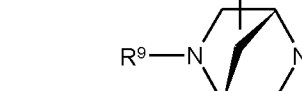
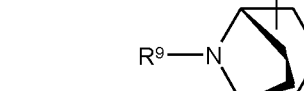
 <400> 58
 Asp Glu Ala His
 1
 45

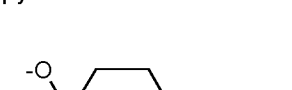
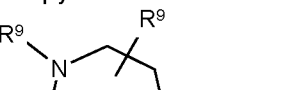
The chemical structure shows a bicyclic system consisting of a six-membered ring fused to a five-membered ring. The six-membered ring has a carbonyl group (=O) at position 1 and an oxygen atom at position 4. Substituents on the six-membered ring include R⁵ at position 2 (wedge), R⁶ at position 3 (wedge), and R⁴ at position 5 (wedge). The five-membered ring has a carboxylate group (-C(=O)OR¹) at position 1 (dashed bond), R² at position 2 (dashed bond), and R³ at position 3 (wedge). A side chain is attached to the six-membered ring at position 2, consisting of a trans-alkene connected to a cyclopropyl group. The cyclopropyl group has substituents Y and R⁷ on one carbon, and R⁸ on another carbon. The third carbon of the cyclopropyl group is bonded to the side chain.

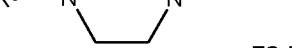
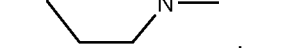





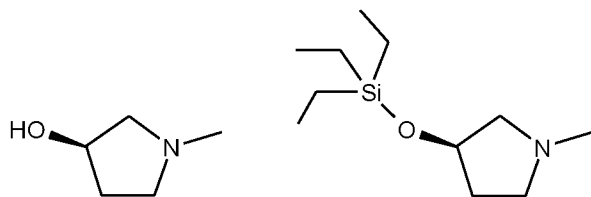
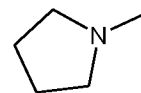




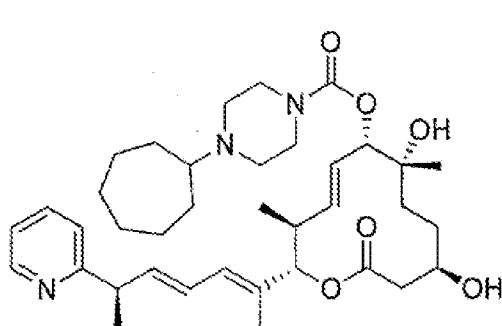





У вибраний із фенілу, тіофенілу, триазолілу, піридинілу, піримідинілу, піридазинілу та піразинілу, де У може бути не заміщений або заміщений 1-3 рази групами, незалежно вибраними з оксогруп, C₁-C₆алкільних груп, C₃-C₅циклоалкільних груп, гідроксі-C₁-C₆алкільних

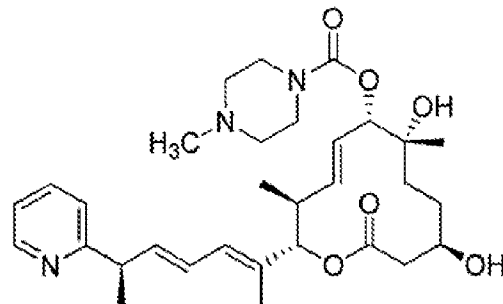
груп, C₁-C₆алкоксигруп, метоксі-C₁-C₆алкільних груп, груп -NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹²,



та
де кожний із R¹¹ та R¹² незалежно вибраний із водню та C₁-C₆алкільних груп,
де сполука не є будь-якою з наступних сполук 1-4:

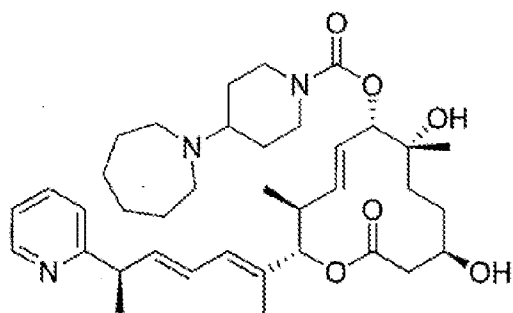


1

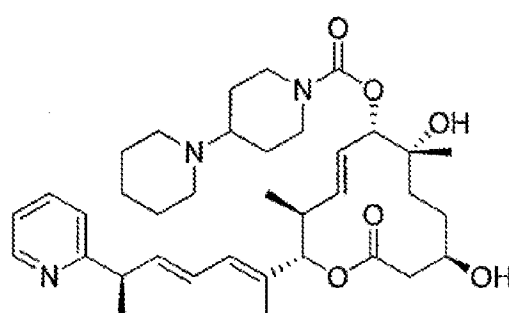


2

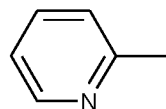
5



3



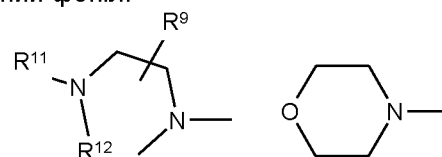
4



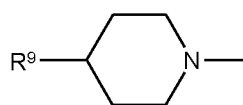
2. Сполука за п. 1, де Y являє собою

3. Сполука за п. 1, де Y являє собою необов'язково заміщений феніл.

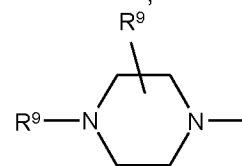
4. Сполука за п. 1, де R¹ вибраний із метилу, груп



груп

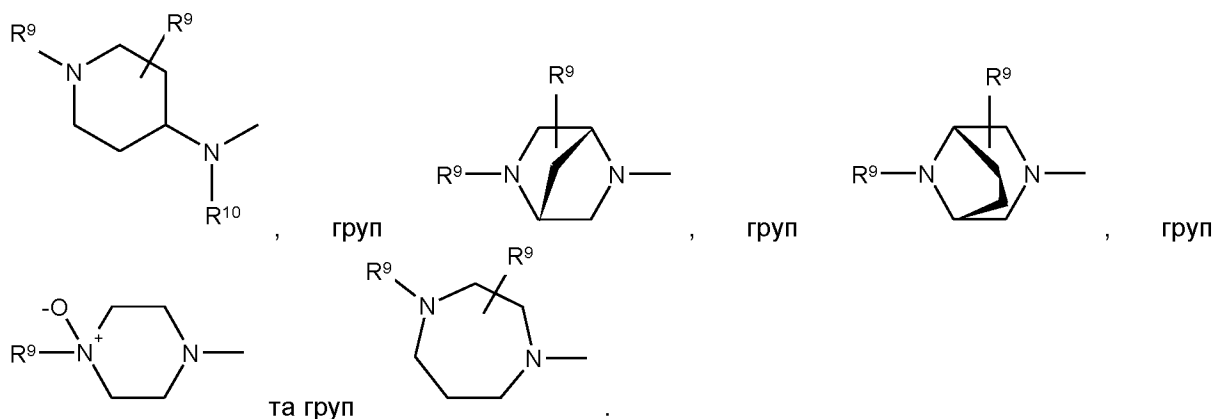


груп



груп

10



5. Сполука, вибрана з:

- 5 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E)-6-[6-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]піридин-2-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]ацетату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-2-[(2E,4E)-6-[2-(диметиламіно)піримідин-4-іл]гепта-2,4-дієн-2-іл]-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 10 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридазин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 15 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піримідин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6R)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-пропан-2-ілпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату;
- 20 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклопентилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(оксан-4-іл)піперазин-1-карбоксилату;
- 25 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-6-циклогептил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептил-3-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- 30 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклобутилпіперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)карбамату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-морфолін-4-карбоксилату;
- 35 [(2R,3R,4E,6S,7R,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6R)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-(1S,4R)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-8-циклогептил-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату;
- 40 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогексилпіперазин-1-карбоксилату;
- 45 [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-піперазин-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-циклогептил-1,4-діазепан-1-карбоксилату;
- [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-2-[(2E,4E,6R)-7-гідрокси-6-метилгепта-2,4-дієн-2-іл]-3,7-

- [illegible]

- [illegible]

[(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-дигідрокси-3,7-диметил-12-оксо-2-[(2E,4E)-6-піридин-3-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-4-ен-6-іл]-4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату; (4S,7S,8S,9E,11S,12S)-4,7,8-тригідрокси-7,11-диметил-12-[(2E,4E,6S)-6-піридин-2-ілгепта-2,4-дієн-2-іл]-1-оксациклододец-9-ен-2-ону

5 та їхніх фармацевтично прийнятних солей.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де вказана сполука містить більше ніж приблизно 80 % за вагою одного стереоізомеру сполуки та менше ніж приблизно 20 % за вагою інших стереоізомерів сполуки.

10 7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку та/або фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-6.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, де вказана композиція складена для внутрішньовенного, перорального, підшкірного або внутрішньом'язового введення.

9. Застосування сполуки та/або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-6 або фармацевтичної композиції за п. 7 або 8 в одержанні лікарського препарату для лікування раку.

15 10. Застосування за п. 9, де вказаний рак вибраний із мієлодиспластичного синдрому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, раку товстої кишки, раку підшлункової залози, раку ендометрія, раку яєчника, раку молочної залози, увеальної меланоми, раку шлунка, холангіокарциноми та раку легені.

20 11. Застосування за п. 10, де вказаний рак вибраний із мієлодиспластичного синдрому, хронічного лімфоцитарного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу та гострого мієлоїдного лейкозу.

12. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою мієлодиспластичний синдром.

13. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз.

25 14. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою хронічний мієломоноцитарний лейкоз.

15. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою гострий мієлоїдний лейкоз.

16. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак товстої кишки.

17. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак підшлункової залози.

18. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак ендометрія.

30 19. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак яєчника.

20. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак молочної залози.

21. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою увеальну меланому.

22. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак шлунка.

23. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою холангіокарциному.

35 24. Застосування за п. 10, де вказаний рак являє собою рак легені.

25. Застосування за будь-яким із пп. 9-24, де вказаний рак є позитивним щодо однієї або декількох мутацій у гені або білку сплайсосоми.

40 26. Застосування за п. 25, де вказаний ген або білок сплайсосоми вибраний із субдиниці 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1), допоміжного фактора 1 малих ядерних РНК U2 (U2AF1), фактора сплайсингу 2 із високим умістом серину/аргініну (SRSF2), білка 2 із "цинковими пальцями" (тип CCCH), РНК-зв'язувальним мотивом і високим умістом серину/аргініну (ZRSR2), фактора сплайсингу 8, що бере участь у процесингу pre-mRNA (PRPF8), допоміжного фактора 2 малих ядерних РНК U2 (U2AF2), фактора сплайсингу 1 (SF1), субдиниці 1 фактора сплайсингу 3а (SF3A1), гомолога В фактора 40 процесингу pre-mRNA PRP40 (PRPF40B), білка 10 із РНК-зв'язувальним мотивом (RBM10), полі(гС)-зв'язувального білка 1 (PCBP1), фактора 1, що бере участь у сплайсингу pre-mRNA, "crooked neck" (CRNKL1), гелікази 9 із DEAH-боксом (Asp-Glu-Ala-His) (DHX9), білка 2, який подібний до пептидил-проліл-цис/транс-ізомерази (PPIL2), білка 22 із РНК-зв'язувальним мотивом (RBM22), малого ядерного рибонуклеопroteїну Sm D3 (SNRPD3), передбачуваної АТФ-залежної РНК-гелікази DDX5 (DDX5), фактора, що приймає участь у сплайсингу pre-mRNA, з активністю АТФ-залежної РНК-гелікази DHX15 (DHX15) та поліаденілат-зв'язувального білка 1 (PABPC1).

50 27. Застосування за п. 26, де вказаний ген або білок сплайсосоми являє собою субдиницю 1 фактора сплайсингу 3В (SF3B1).