(19) URZĄD PATENTOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

(10) **PL 246999 B1**

(12) # Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438696**
(22) Data zgłoszenia: **2021.08.05**
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.02.06 BUP 06/2023**
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.04.22 WUP 16/2025**

(51) MKP:

C07D 493/20	*(2006.01)*
A61K 31/34	*(2006.01)*
A61K 31/35	*(2006.01)*
A61K 31/351	*(2006.01)*
A61K 31/4427	*(2006.01)*
A61K 31/443	*(2006.01)*
A61K 31/4433	*(2006.01)*
A61P 35/00	*(2006.01)*

(73) Uprawniony z patentu:
FILECLO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Łódź, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
DOMINIKA CZERWONKA, Poznań, PL
JULIA KRZYWIK, Grzybki, PL
TOMASZ SOBIERAJSKI, Łask, PL
GRETA KLEJBORSKA, Poznań, PL
MAŁGORZATA ULLRICH, Łódź, PL
WITOLD MOZGA, Łódź, PL
ADAM HUCZYŃSKI, Poznań, PL
PRZEMYSŁAW PILASZEK, Gałkówek-Parcela, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Sylwia Błażej-Sosnowska, Rzeszów, PL

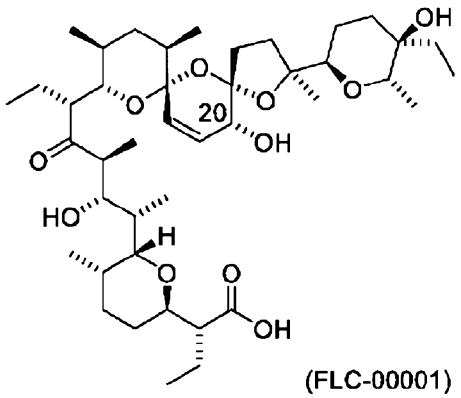
(54) Tytuł:
Związki stanowiące C20-modyfikowane pochodne salinomycyny, sposób ich otrzymywania, kompozycja je zawierająca, zastosowanie tych związków oraz produkty pośrednie

PL 246999 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pojedynczo modyfikowane pochodne salinomycyny w pozycji C20, sposób ich otrzymywania, kompozycja je zawierająca, jak również ich zastosowanie jako leku, zwłaszcza jako środka przeciwnowotworowego. Przedmiotem wynalazku są także produkty pośrednie w sposobie otrzymywania modyfikowanych w pozycji C20 pochodnych salinomycyny.

Jednym z najbardziej eksploatowanych sposobów poszukiwania nowych leków onkologicznych jest chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego o udowodnionej, wysokiej aktywności biologicznej. Salinomycyna jest powszechnie stosowanym w weterynarii naturalnym polieterowym antybiotykiem jonoforowym izolowanym ze *Streptomycesalbus* o wzorze (FLC-00001):



(FLC-00001)

Salinomycyna znana jest z wysokiej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, ale także przeciwnowotworowej. W testach *in vitro* oraz *in vivo* salinomycyna wykazuje skuteczność w walce z różnorodnymi komórkami nowotworowymi, w tym komórkami lekoopornymi oraz macierzystymi komórkami nowotworowymi. Mechanizm biologicznego działania salinomycyny związany jest ze zdolnością tego związku do selektywnego kompleksowania kationów metali, głównie kationów sodu oraz potasu, a następnie do przenoszenia ich poprzez błony biologiczne. Prowadzi to do zaburzenia równowagi kationowej w komórce, zmian wewnątrzkomórkowego pH, a finalnie skutkuje śmiercią komórki. Wysoka aktywność przeciwnowotworowa salinomycyny związana jest również z oddziaływaniem tego związku na różnorodne cele molekularne oraz szlaki sygnalizacyjne, w tym AMPK, MAPK, VEGF czy też Wnt/β-katenina. Salinomycyna została z powodzeniem zastosowana na niewielkiej grupie pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy, szyi, piersi oraz jajników. Terapia z użyciem salinomycyny skutkowała zahamowaniem postępu choroby nowotworowej z jednoczesnym brakiem ostrych skutków ubocznych jej stosowania, co udowadnia wysoki potencjał terapeutyczny tego związku.

W zgłoszeniu patentowym EP3191493 oraz publikacji naukowej [Mai *et al., Nature Chemistry*, 9, 2017, 1025–1033] ujawniono aminowe pochodne salinomycyny otrzymane w pozycji C-20. W testach *in vitro* niektóre związki charakteryzowały się wyższą aktywnością przeciwnowotworową oraz selektywnością działania wobec macierzystych komórek nowotworowych CD24, a także zdolnością do hamowania tworzenia mammosfer w porównaniu do wyjściowej salinomycyny. Użycie aminowych pochodnych salinomycyny w pozycji C20 skutkowało również zmniejszeniem objętości oraz masy guzów u myszy ze wszczepionym ludzkim nowotworem piersi MCF-7. Wysoka aktywność przeciwnowotworowa tych pochodnych związana jest z ich zdolnością do wywoływania ferroptozy – programowanej śmierci komórki zależnej od zawartości kationów żelaza. Wyniki badań zamieszczone w zgłoszeniu patentowym EP3191493 oraz publikacji naukowej [Mai *et al., Nature Chemistry*, 9, 2017, 1025–1033] odnoszą się wyłącznie do badań *in vivo* przeprowadzonych na myszach. Organizm myszy istotnie różni się od organizmu człowieka, a więc niemożliwe jest proste przełożenie rezultatów tych badań na rzeczywisty potencjał terapeutyczny otrzymanych pochodnych salinomycyny.

Z kolei w publikacji naukowej [Li *et al., European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 2018, 279–290] autorzy ujawnili *N*-amidowe oraz *N*-karbaminianowe (uretanowe) pochodne C20-*epi*-salinomycyny o odwróconej konfiguracji absolutnej (konfiguracji absolutnej *S* zamiast *R*) na asymetrycznym atomie węgla w pozycji C-20. Aktywność przeciwnowotworową *in vitro* tych związków sprawdzona została wobec serii nowotworowych linii komórkowych: 4T1 (mysi nowotwór sutka), A549 (ludzki gruczolakorak płuc), HL-60 (ludzka białaczka promielocytowa), HeLa (ludzki nowotwór szyjki macicy), MCF-7

(ludzki nowotwór piersi), SMMC-7721 (ludzki nowotwór wątroby) oraz SW480 (ludzki gruczolakorak okrężnicy). Z danych ujawnionych w publikacji naukowej [Li *et al., European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 2018, 279–290] wynika, że większość otrzymanych pochodnych C20-*epi*-salinomycyny charakteryzuje się wyższą aktywnością przeciwnowotworową w porównaniu ze związkiem wyjściowym. Badania przeprowadzone na prawidłowej linii komórkowej BEAS-2B (ludzkie komórki nabłonkowe oskrzeli) ujawniły ponadto, że najaktywniejsze przeciwnowotworowo pochodne C20-*epi*-salinomycyny cechują się również wysoką selektywnością działania, która w niektórych przypadkach jest kilkakrotnie wyższa od tej wykazywanej przez niemodyfikowaną chemicznie salinomycynę. Informacje zawarte w publikacji naukowej [Li *et al., European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 2018, 279–290] ograniczają się jedynie do badań *in vitro*, zatem nieznane jest działanie tych związków „w żywym organizmie" (badania *in vivo*). Niewiadomą jest również zdolność otrzymanych pochodnych C20-*epi*-salinomycyny do przełamywania lekooporności komórek nowotworowych.

W publikacji naukowej [Versini *et al., Chemistry A European Journal*, 26 (33), 2020, 7416–7424] autorzy ujawnili aminowe pochodne salinomycyny otrzymane w pozycji C-20 z zachowaniem konfiguracji absolutnej *R* na asymetrycznym atomie węgla C20 (jak w wyjściowej salinomycynie). Badania przeprowadzone na linii komórkowej HMLER CSC (ludzkie nowotworowe komórki macierzyste nabłonka sutka) wykazały, że nowe pochodne charakteryzują się wyższą stabilnością, selektywnością działania, a także bardzo wysoką aktywnością wobec modelowych komórek macierzystych raka piersi.

Aktywność przeciwnowotworowa związków biologicznie czynnych, w tym salinomycyny oraz jej pochodnych, ściśle zależy od rodzaju użytych w badaniach linii komórkowych. Niemniej, żadna ze zsyntetyzowanych dotychczas pochodnych salinomycyny nie znalazła praktycznego zastosowania medycznego, co związane było między innymi z niską bioaktywnością, niską selektywnością działania, brakiem szczegółowych badań dotyczących mechanizmów biologicznego działania czy też właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Z tego powodu prowadzone są wciąż intensywne prace zmierzające do otrzymania pochodnych salinomycyny o wysokim indeksie terapeutycznym, które znalazłyby zastosowanie w terapii onkologicznej.

Otrzymywanie nowych pochodnych salinomycyny związane jest z szeregiem problemów syntetycznych, które należy rozwiązać. Salinomycyna oraz produkty pośrednie do otrzymania jej pochodnych mogą być niestabilne w medium reakcyjnym, zwłaszcza w obecności środków kwasowych i/lub zasadowych. Salinomycyna jak i jej pochodne są wrażliwe na wysokie temperatury, przez co mogą ulegać nieodwracalnemu rozpadowi. Obecność wielu grup funkcyjnych stanowi dodatkowe wyzwanie dla selektywnej modyfikacji cząsteczki salinomycyny, w tym dla wszelkich chemo- oraz regioselektywnych modyfikacji jednej z trzech grup hydroksylowych obecnych w obrębie jej struktury. Problem stanowi także niezwykle wysoka cena handlowo dostępnej salinomycyny, co znacząco utrudnia opracowywanie nowych i wydajnych metod chemicznej modyfikacji tego związku.

Wobec powyższego wynalazek wychodzi naprzeciw problemom ze stanu techniki w zakresie otrzymywania pochodnych salinomycyny modyfikowanych w pozycji C20 z zachowaniem konfiguracji absolutnej *R* na asymetrycznym atomie węgla C20 (jak w wyjściowej salinomycynie). Celem wynalazku było zatem otrzymanie nowych pochodnych salinomycyny modyfikowanych w pozycji C20 z wykorzystaniem sposobu według wynalazku. Sposób ten obejmuje otrzymywanie produktu pośredniego w procesie, który został znacząco zmodyfikowany i uproszczony w porównaniu do metod uprzednio opisanych w literaturze, w szczególnych przemianach obejmujących dobrane reakcje, reagenty oraz środki, jak i warunki reakcji, które umożliwiają otrzymanie wspomnianych pochodnych z zachowaniem konfiguracji absolutnej *R* na asymetrycznym atomie węgla w pozycji C20 w relatywnie łatwym i wydajnym procesie.

Obiecujące pochodne salinomycyny modyfikowane w pozycji C20 nie zawsze było łatwo otrzymać opracowanym sposobem dlatego też na potrzeby otrzymania niektórych pochodnych według wynalazku opracowano sposoby wykorzystujące specyficzne produkty pośrednie. Ujawniono sposób otrzymywania tych produktów pośrednich jak i wykorzystanie tych produktów pośrednich do następczych przemian w kierunku pochodnych salinomycyny o właściwościach biologicznych. Związki pośrednie do syntez jak i pełna synteza w kierunku otrzymywania pochodnych salinomycny według wynalazku pozwala na otrzymanie korzystnych związków o działaniu biologicznym.

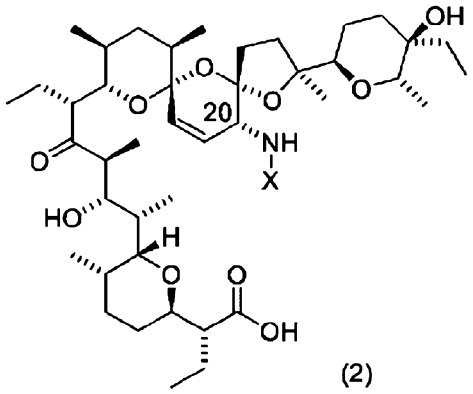
Ponadto, celem wynalazku było wytworzenie nowych pochodnych naturalnego jonoforu – salinomycyny, zarówno w formie kwasowej, jak i jej soli, modyfikowanych w pozycji C20, które mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej. Celem wynalazku jest również zapewnienie takich

pochodnych salinomycyny modyfikowanych przy atomie węgla C20, które wykazują aktywność względem komórek nowotworowych z wyjątkowo korzystną selektywnością.

Nieoczekiwanie okazało się, że pochodne salinomycyny według wynalazku wykazują wyjątkową aktywność i selektywność wobec schorzeń nowotworowych, w szczególności wobec nowotworów wybranych z grupy, takich jak: rak jajnika, czerniak, rak trzustki, rak płuca, rak wątroby, rak żołądka, złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny, białaczka bifenotypowa czy białaczka szpikowa.

Istota wynalazku

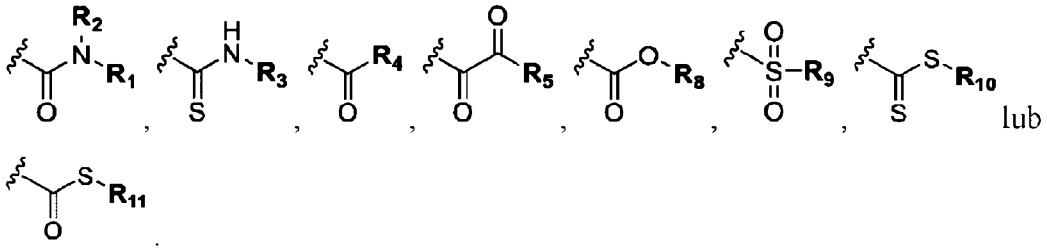
Przedmiotem wynalazku są ogólnie związki stanowiące C20-*N*-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



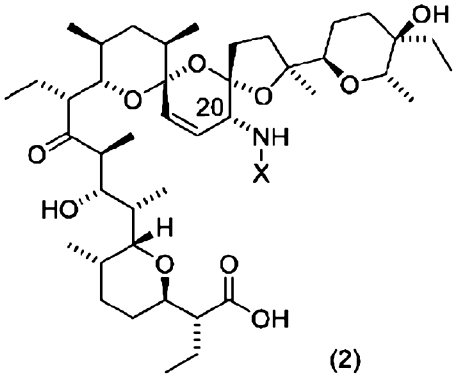
(2)

gdzie:

– X oznacza odpowiednio:

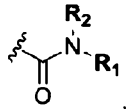


Przedmiotem wynalazku są związki stanowiące C20-*N*-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (2):

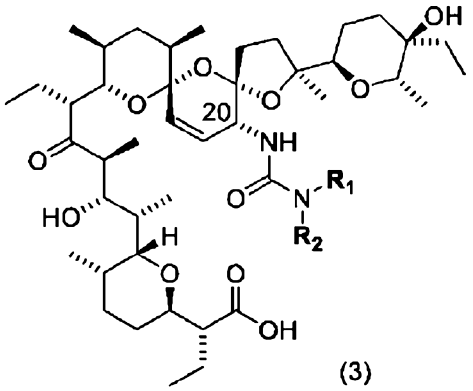


(2)

gdzie X jest wybrany:



, wtedy związkami są C20-*N*-mocznikowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (3):



(3)

gdzie, R_1 może być różne od R_2 lub równe R_2 i oznacza:
– gdy R_1 = H, R_2 oznacza:

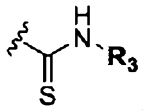
- atom wodoru;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla z wykluczeniem n-propylu i n-butylu;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 3 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wykluczeniem 3-chloropropylu,
- grupę alkilową prostą zawierającą od 3 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania eterowe, estrowe lub grupę aminową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu lub siarki, lub grupę sulfonylową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, podstawioną od 1 do 3 atomów halogenów;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
- aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, alkoksylowych, a także atomów halogenów,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów azotu,
- grupę monocykliczną lub arylową zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla lub poprzez wiązanie sulfonylowe;

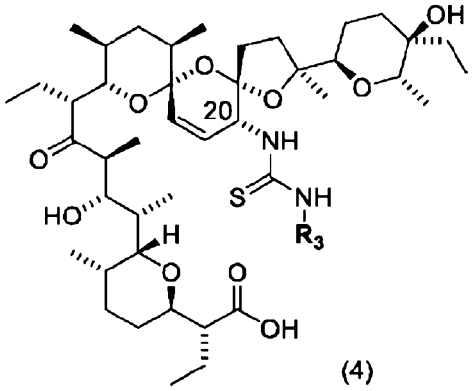
lub ich sole.
– gdy R_1 i $R_2 \neq$ H, a R_1 może być równe R_2 lub różne od R_2,
R_1 i R_2 oznaczają:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą zawierającą od 3 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania grupę aminową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu, tlenu lub siarki, lub grupę sulfonylową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla podstawioną przez 1 do 3 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, lub

taką gdzie co najmniej jeden z węgli w pierścieniu jest zastąpiony sulfonylem lub karbonylem;

lub ich sole;

X =  , wtedy związkami są C20-*N*-tiomocznikowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (4):

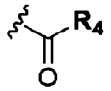


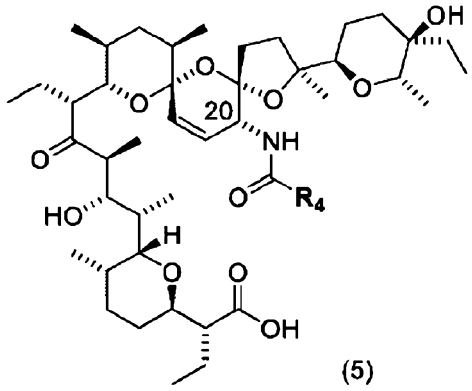
(4)

gdzie, R_3 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania tioeterowe lub estrowe;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
- aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, a także atomów halogenów,
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla;

lub ich sole;

X =  , wtedy związkami są C20-*N*-amidowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (5):



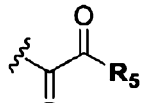
(5)

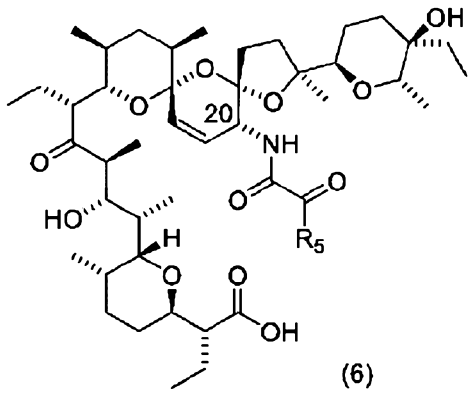
gdzie, R_4 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 10 atomów węgla z wykluczeniem izopropylu;

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 3 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wykluczeniem chlorom etylu i 3-chloropropylu,
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla, zawierającą terminalną grupę karboksylową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny, podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, alkoksylowych, haloalkoksylowych, a także atomów halogenów, z wyłączeniem 4-(chlorometylo)fenylu,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów azotu;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-*N*-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (6):



(6)

gdzie, R_5 oznacza:

- -O-R_6 lub -NH-R_7;

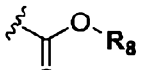
gdzie R_6 oznacza:

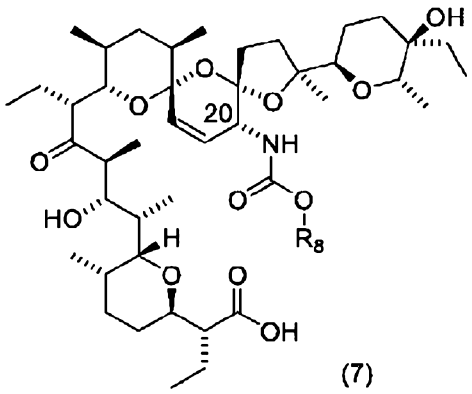
- grupę alkilową prostą zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;

gdzie R_7 oznacza:

- atom wodoru;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązanie amidowe;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego grupą hydroksylową lub aminową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny;
- aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 3 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkoksylowych a także atomów halogenów;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla lub aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów z grupy zawierającej atomy azotu lub tlenu;
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-*N*-uretanowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (7):

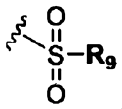


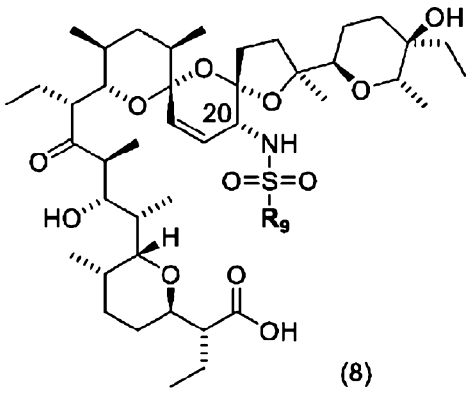
(7)

gdzie, R_8 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 3 do 20 atomów węgla, z wyłączeniem grupy neopentylowej,
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 3 do 10 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne, zarówno podwójne jak i potrójne, z wyłączeniem grupy propargilowej;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 6 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wyłączeniem grupy trichloroetylowej;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup hydroksylowych, aminowych, nitrylowych, sulfonylowych lub ich dowolną kombinacją;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 10 atomów węgla, w tym podstawioną atomami halogenów, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego jedno lub więcej wiązań eterowych;
- monocykliczną alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla,
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy tlenu lub azotu,
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla podstawioną grupą alkilową w dowolnej pozycji,
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
- aromatyczną grupę arylową podstawioną 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych lub atomów halogenów,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu lub siarki,
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla i/lub wiązanie eterowe;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-*N*-sulfonamidowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (8):

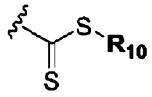


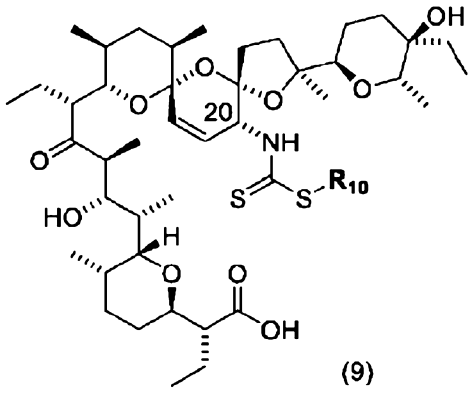
(8)

gdzie, R_9 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową pięcioczłonową lub sześcioczłonową,
- aromatyczną grupę arylową pięcioczłonową lub sześcioczłonową podstawioną 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, alkoksylowych, haloalkilowych lub atomów halogenów,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy tlenu, azotu lub siarki;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-*N*-ditiokarbaminianowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (9):

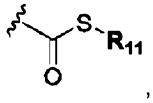


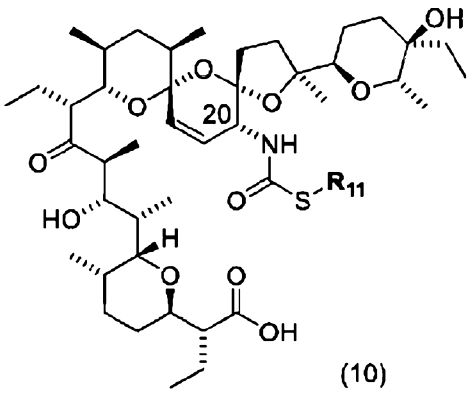
(9)

gdzie, R_{10} oznacza:

- grupę alkilową prostą zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- grupę benzylową gdzie atomami w pierścieniu aromatycznym będą wodory lub od 1 do 3 wodorów będzie zastąpionych halogenem lub alkilem lub alkoksylem lub haloalkilem;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są S-podstawione tiokarbaminianowe pochodne C20-aminosalinomycyny o wzorze ogólnym (10):



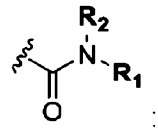
(10)

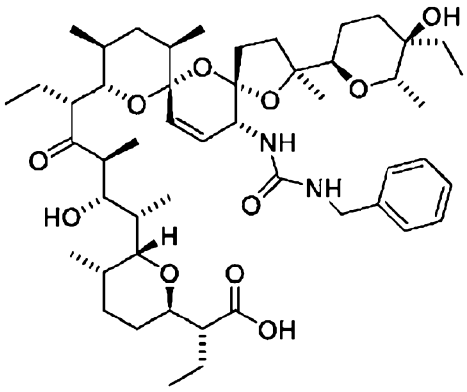
gdzie, R_{11} oznacza:

- grupę fenylową lub benzylową;
- grupę fenylową lub benzylową podstawioną w dowolnej pozycji od 1 do 3 atomów halogenów;

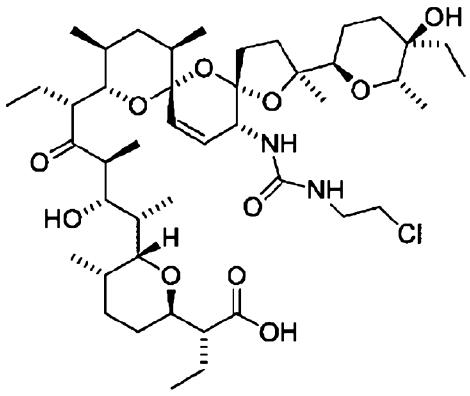
lub ich sole.

Korzystnie związkami tymi są pochodne o wzorach:

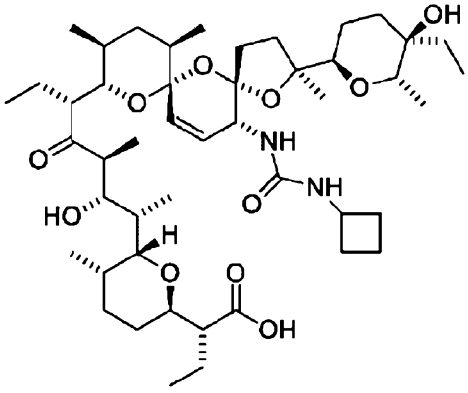
dla X =  :



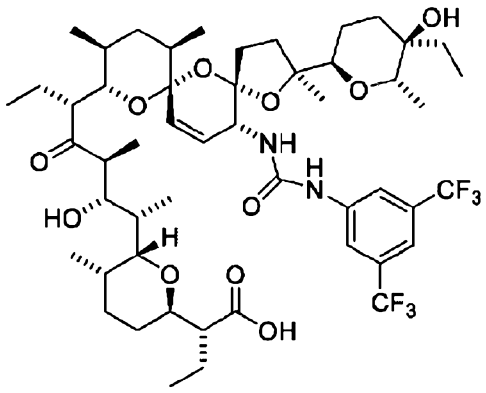
FLC-0337-1



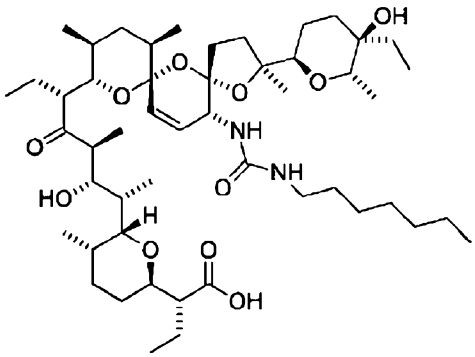
FLC-00338-1



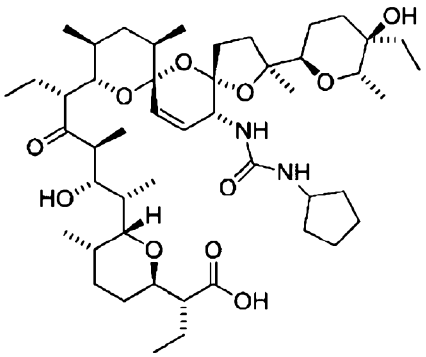
FLC-00341-1



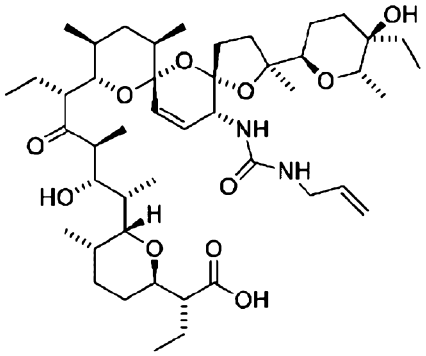
FLC-00344-1



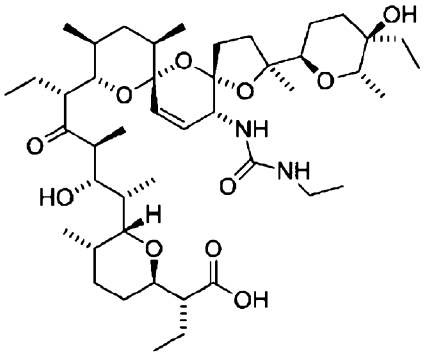
FLC-00350-1



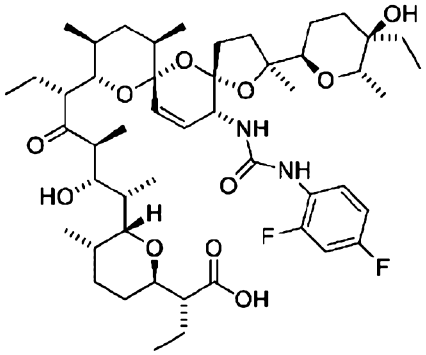
FLC-00351-1



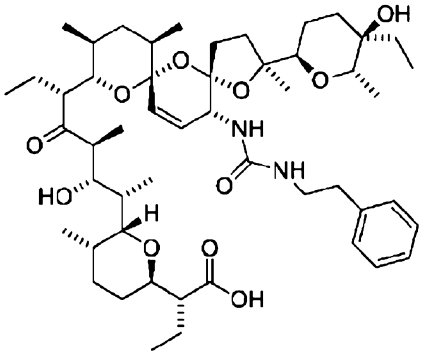
FLC-00353-1



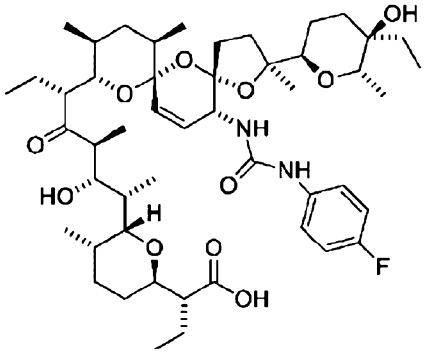
FLC-00358-1



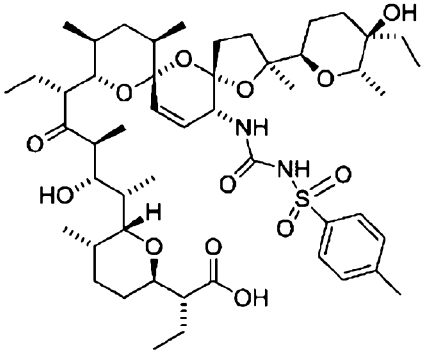
FLC-00359-1



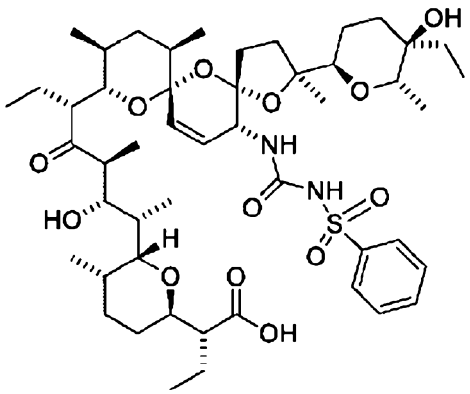
FLC-00362-1



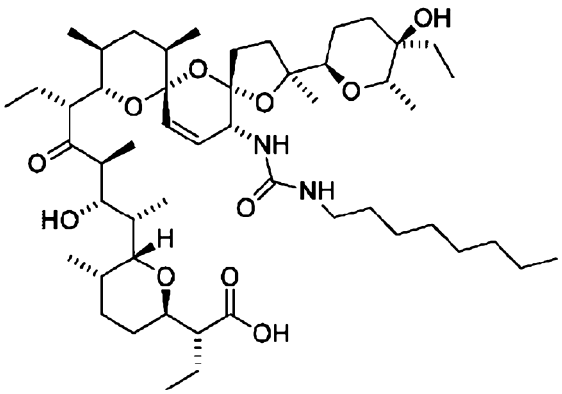
FLC-00363-1



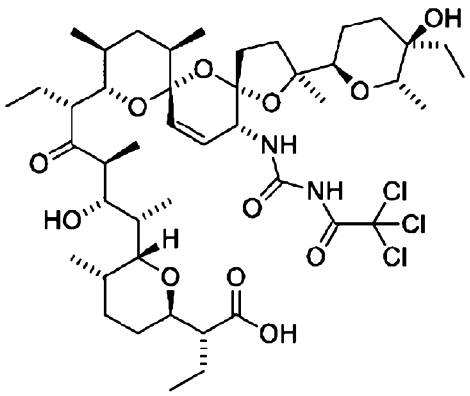
FLC-00364-1



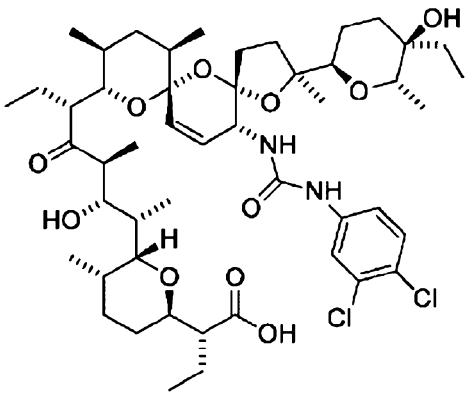
FLC-00365-1



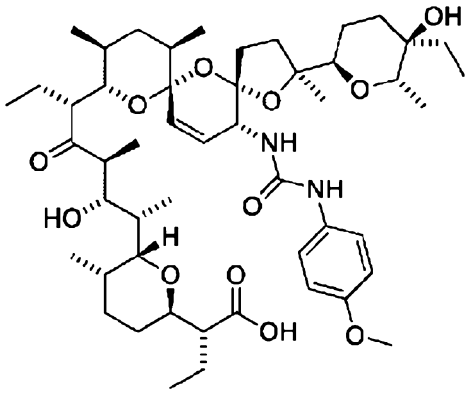
FLC-00366-1



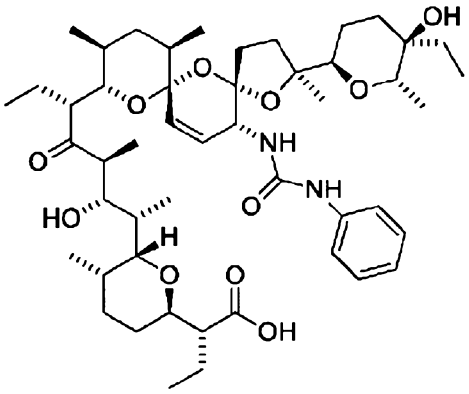
FLC-00367-1



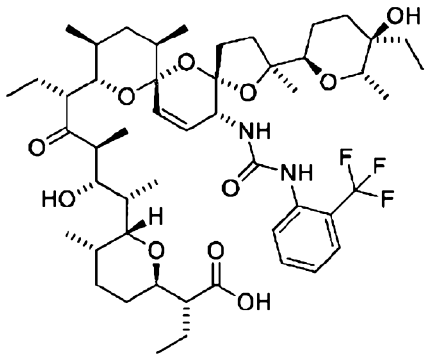
FLC-00370-1



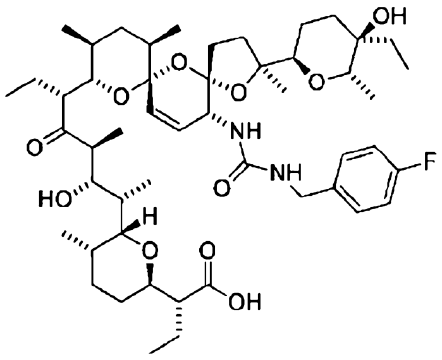
FLC-00371-1



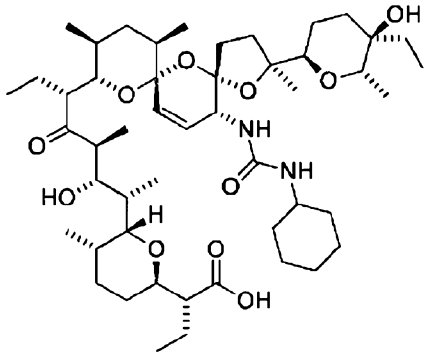
FLC-00374-1



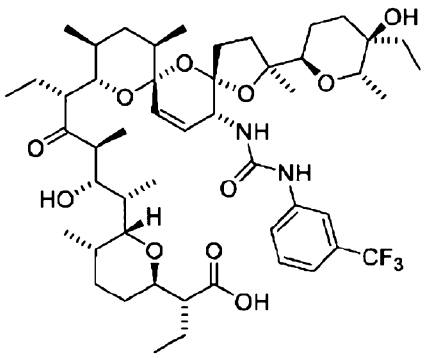
FLC-00381-1



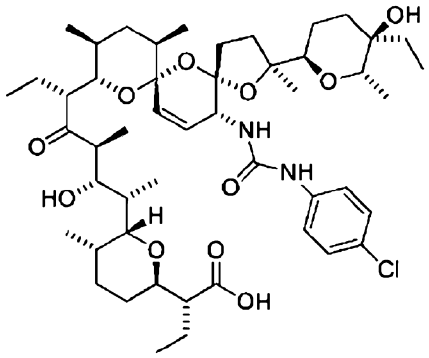
FLC-00383-1



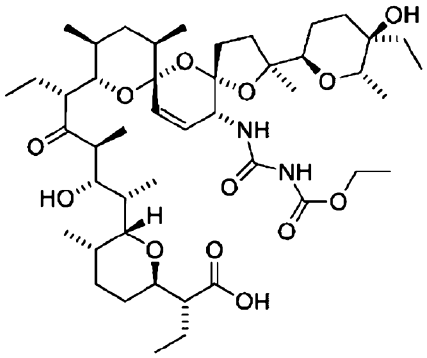
FLC-00384-1



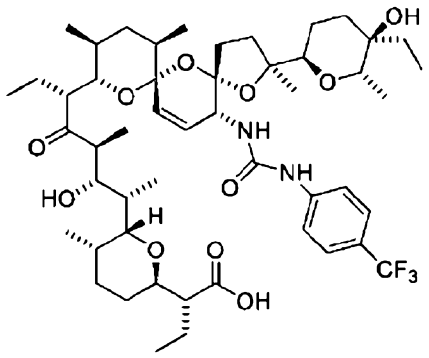
FLC-00385-1



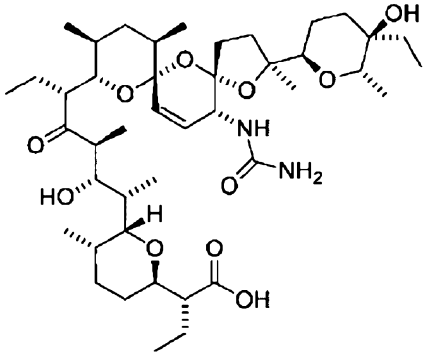
FLC-00388-1



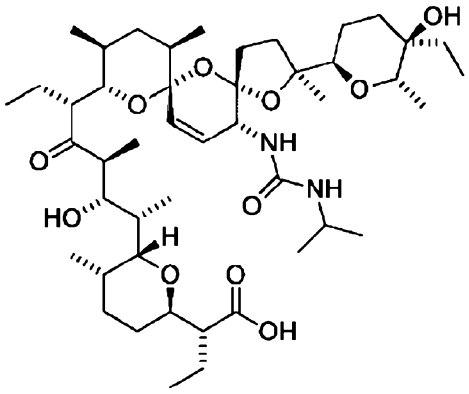
FLC-00389-1



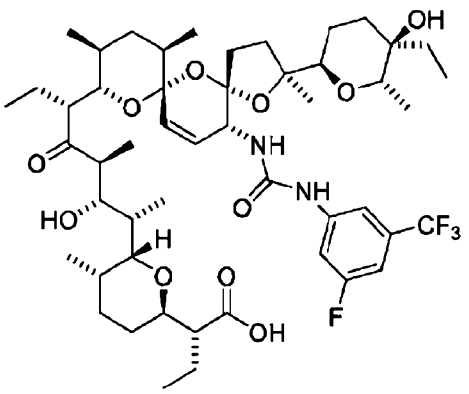
FLC-00390-1



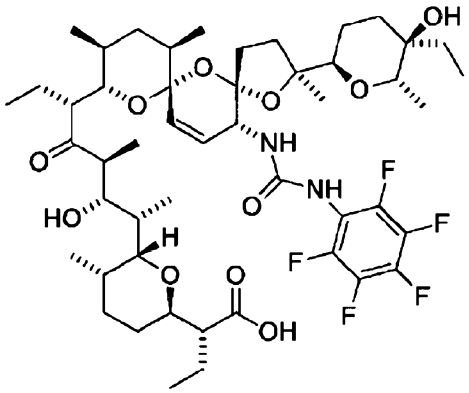
FLC-00391-1



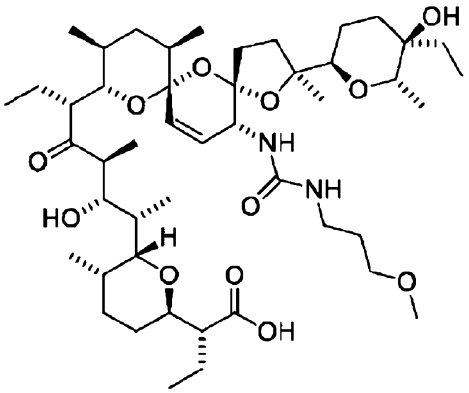
FLC-00396-1



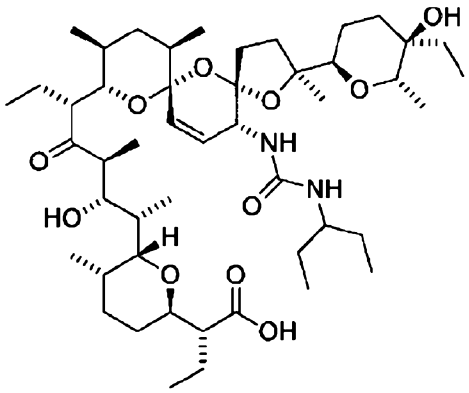
FLC-00427-1



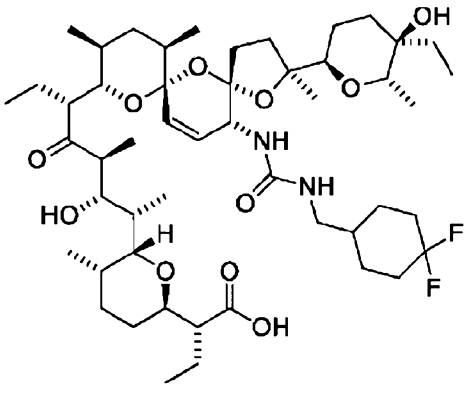
FLC-00428-1



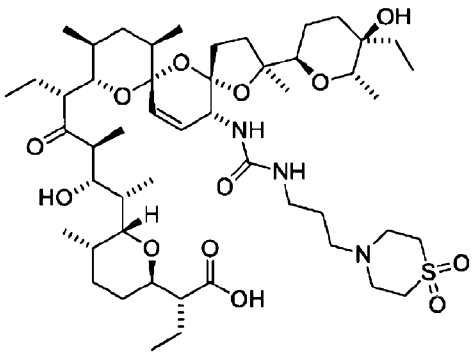
FLC-00539-1



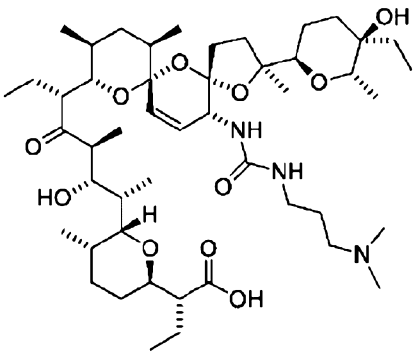
FLC-00541-1



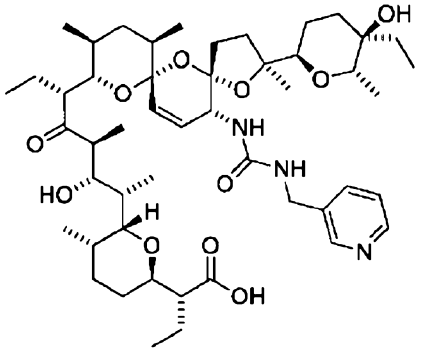
FLC-00545-1



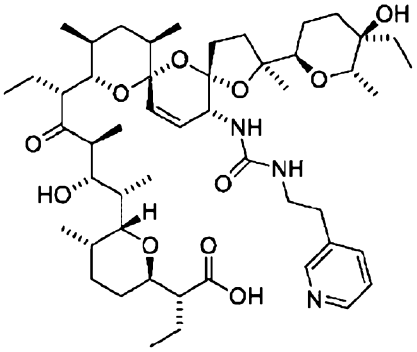
FLC-00546-1



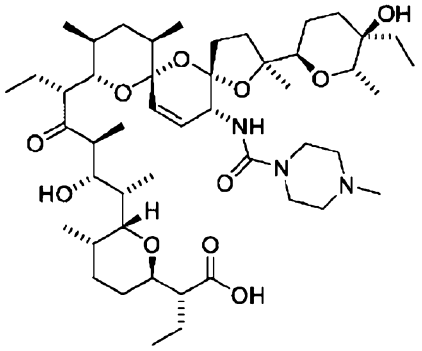
FLC-00562-1



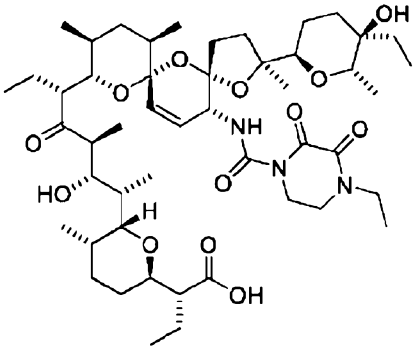
FLC-00566-1



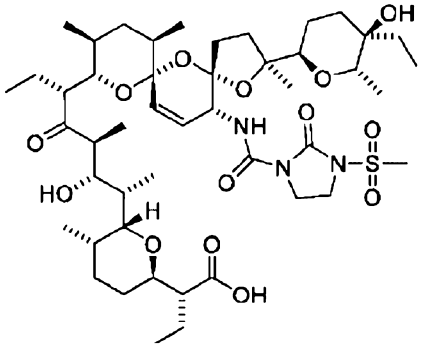
FLC-00567-1



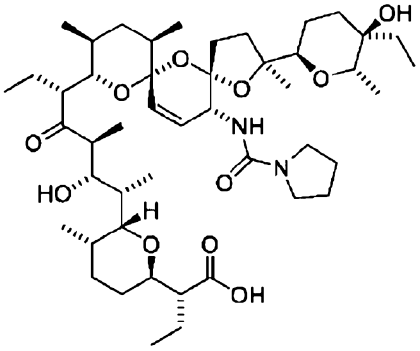
FLC-00515-1



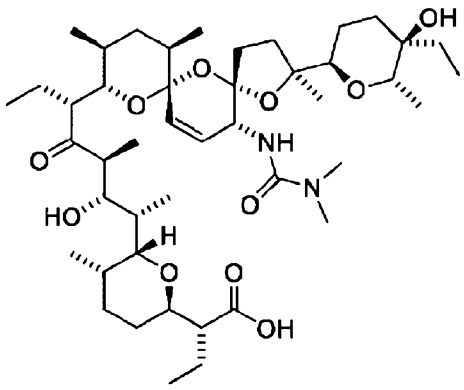
FLC-00518-1



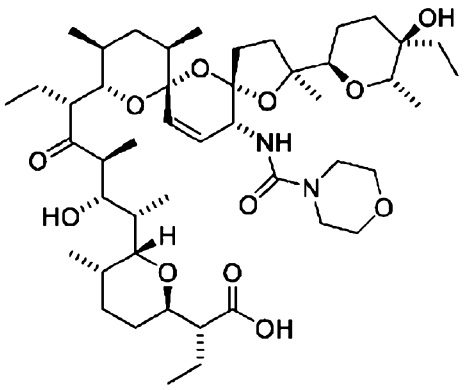
FLC-00519-1



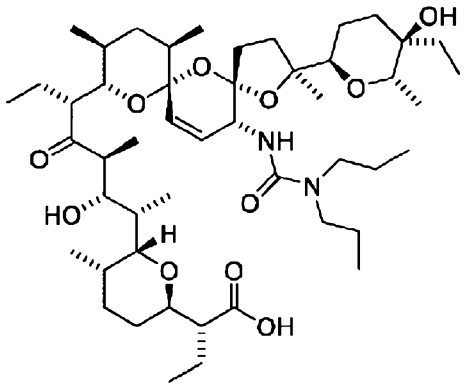
FLC-00537-1



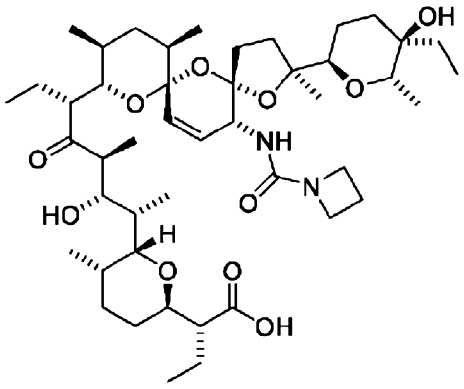
FLC-00538-1



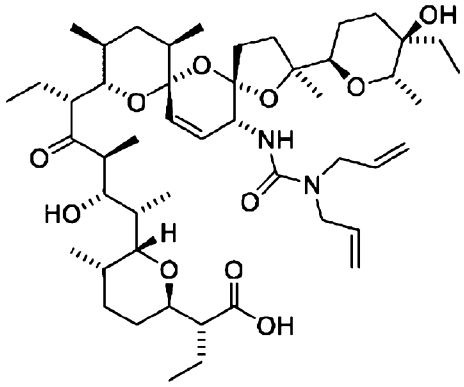
FLC-00540-1



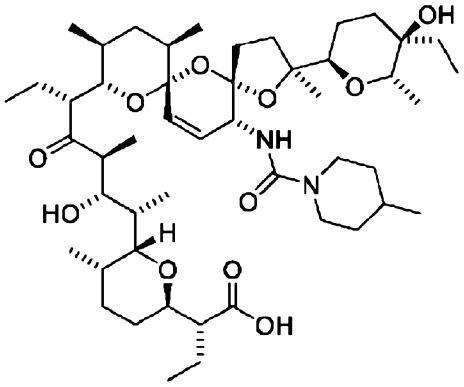
FLC-00542-1



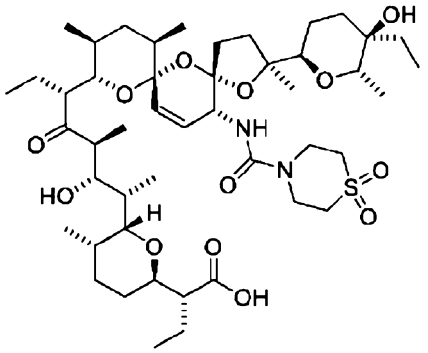
FLC-00543-1



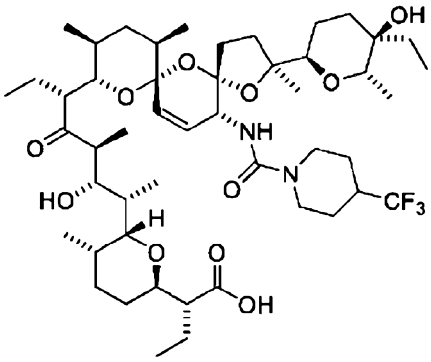
FLC-00544-1



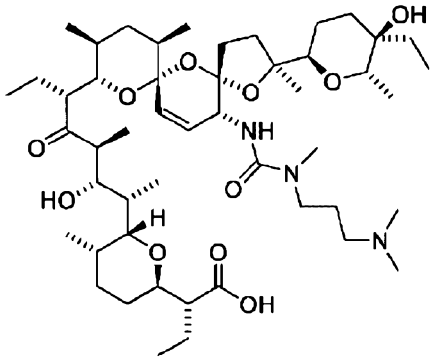
FLC-00557-1



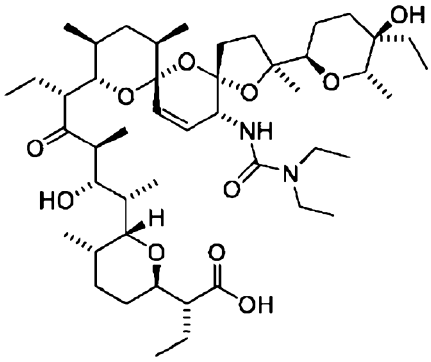
FLC-00560-1



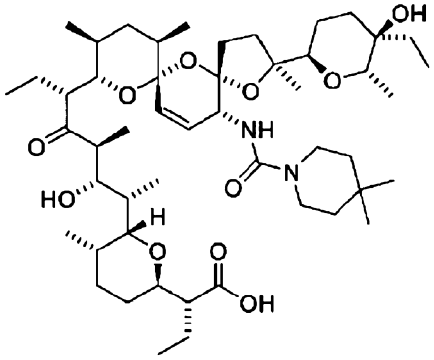
FLC-00561-1



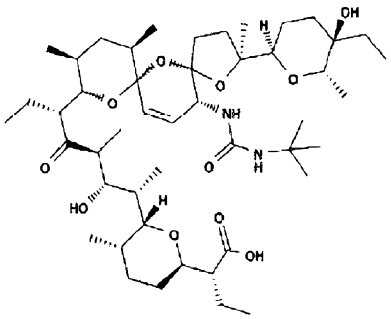
FLC-00563-1



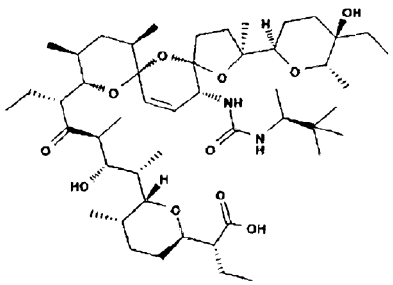
FLC-00564-1



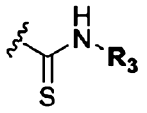
FLC-00565-1

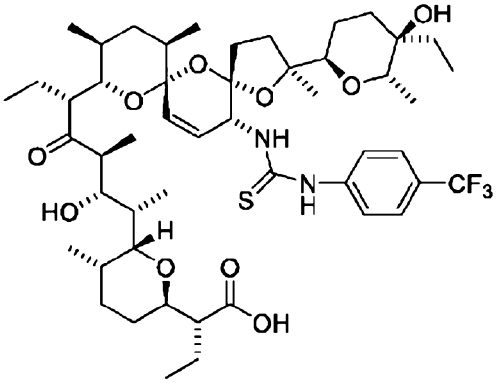


FLC-00593-1

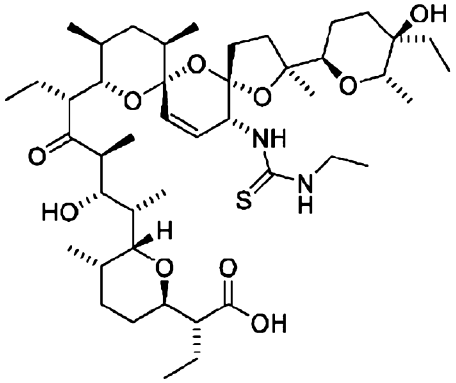


FLC-00606-1

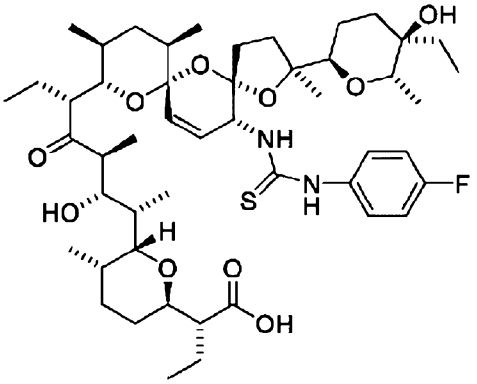
dla X =  :



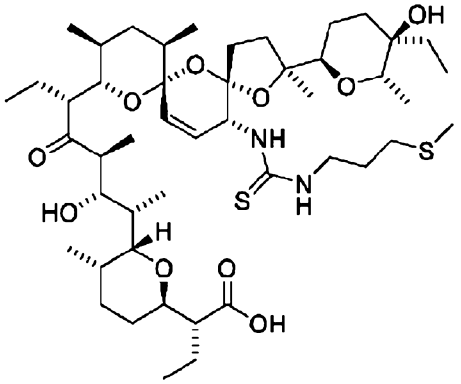
FLC-00347-1



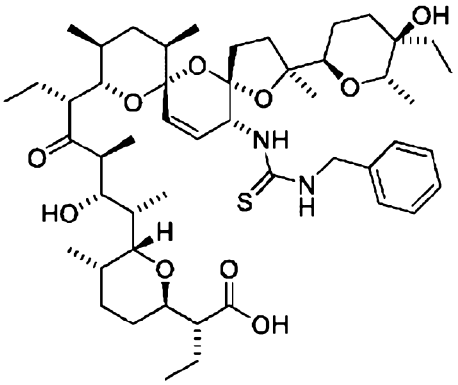
FLC-00339-1



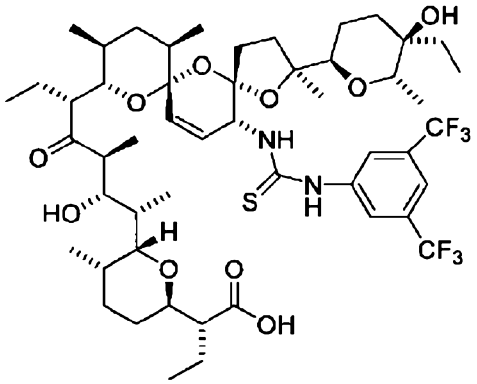
FLC-00340-1



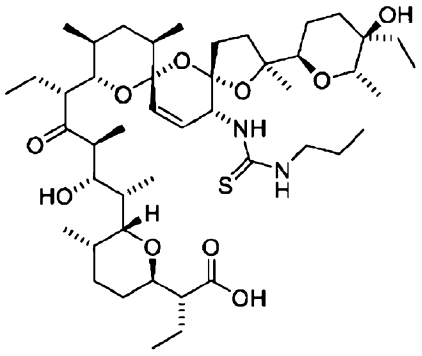
FLC-00345-1



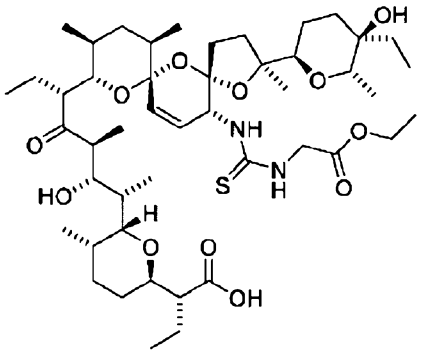
FLC-00346-1



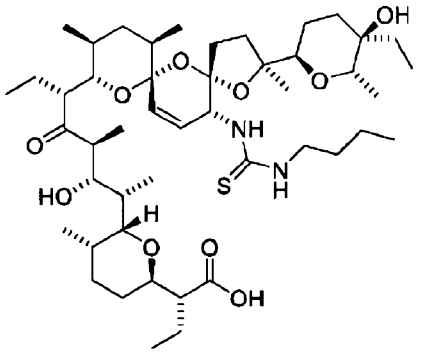
FLC-00348-1



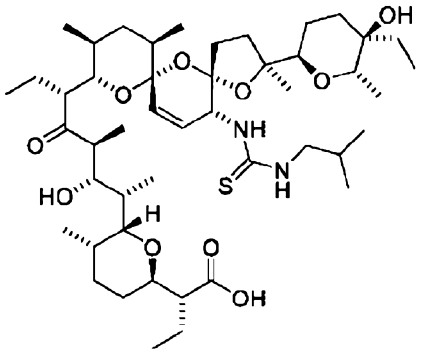
FLC-00349-1



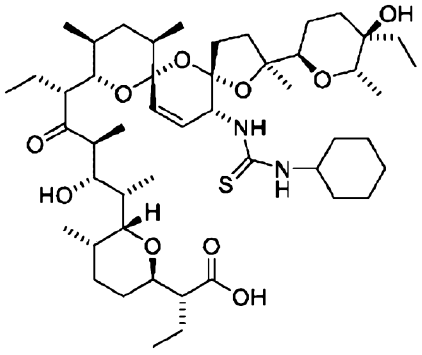
FLC-00352-1



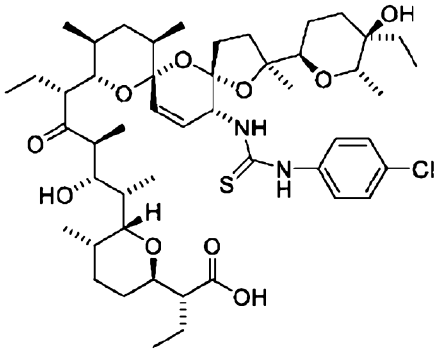
FLC-00368-1



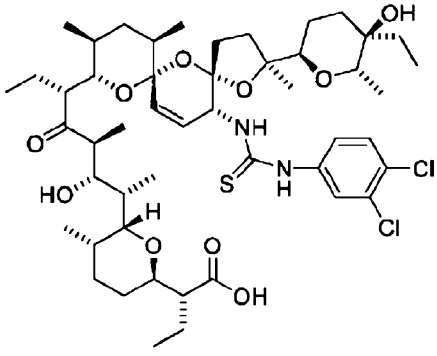
FLC-00369-1



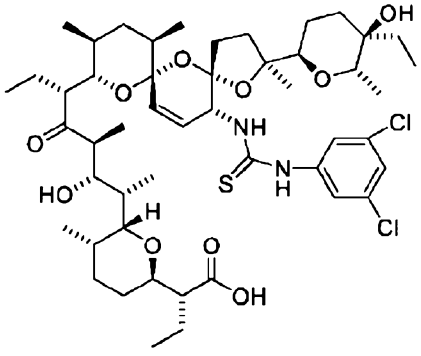
FLC-00377-1



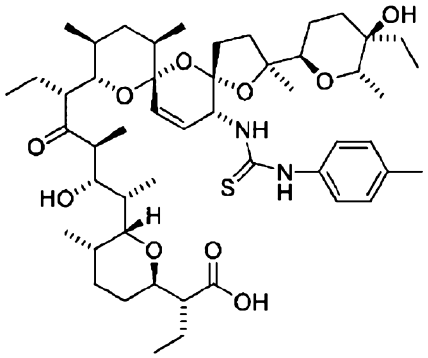
FLC-00378-1



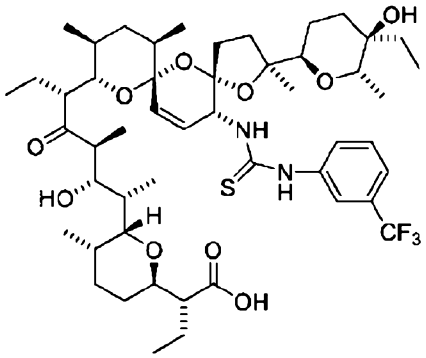
FLC-00379-1



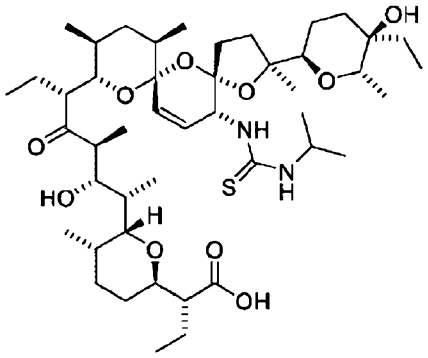
FLC-00380-1



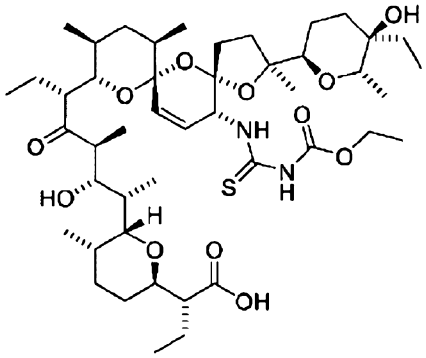
FLC-00382-1



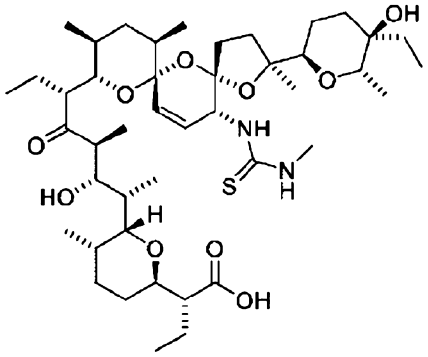
FLC-00386-1



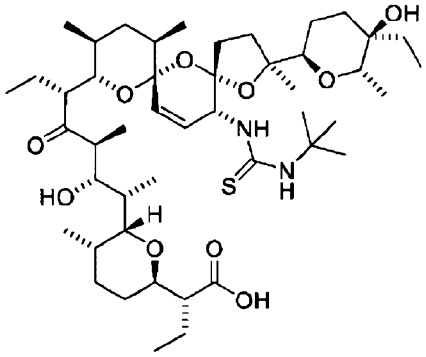
FLC-00387-1



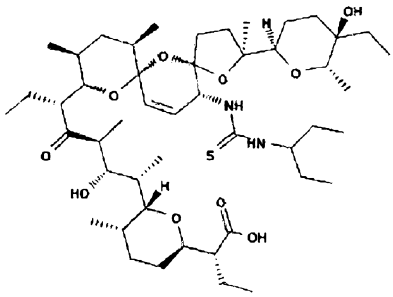
FLC-00393-1



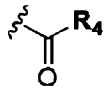
FLC-00394-1



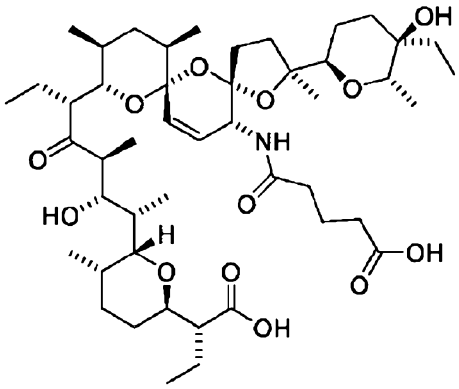
FLC-00467-1



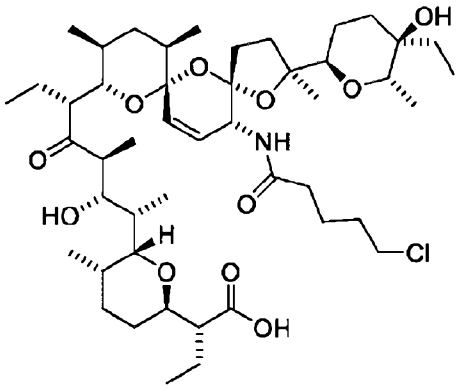
FLC-00771-1

dla X =  :

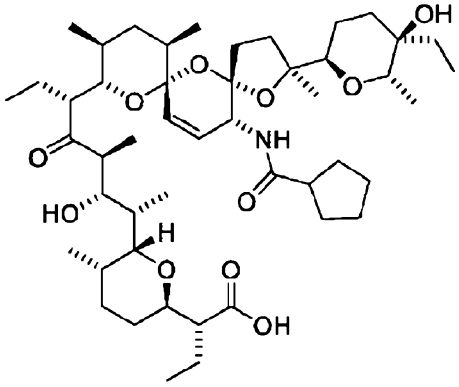
:



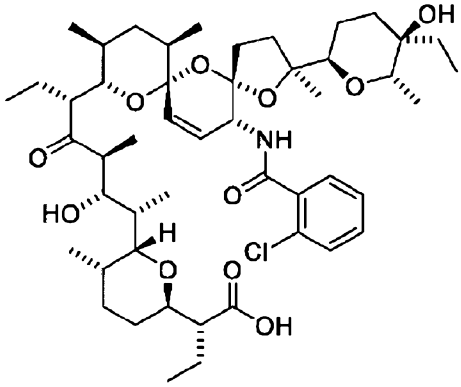
FLC-00361-1



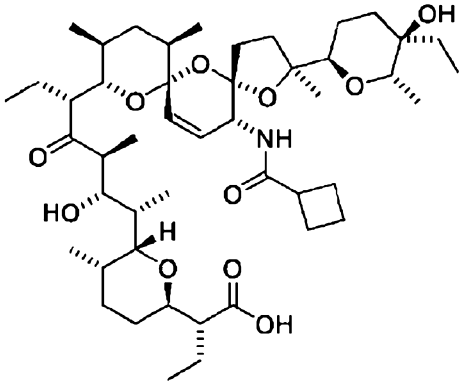
FLC-00445-1



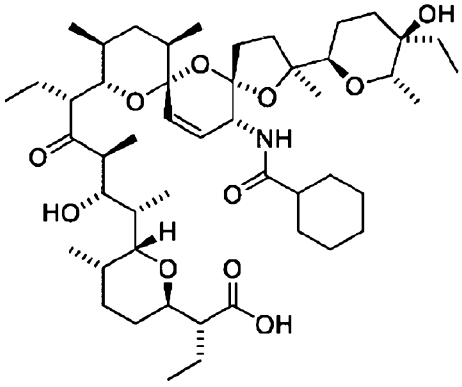
FLC-00455-1



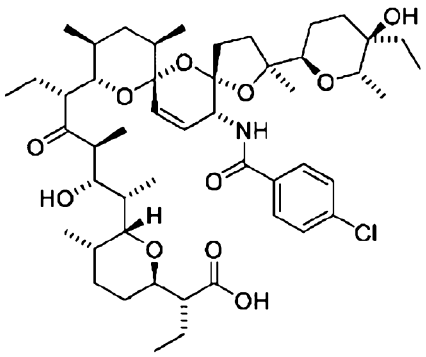
FLC-00462-1



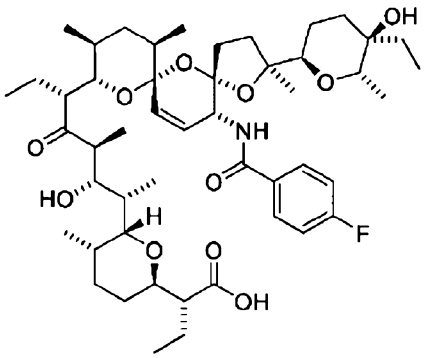
FLC-00463-1



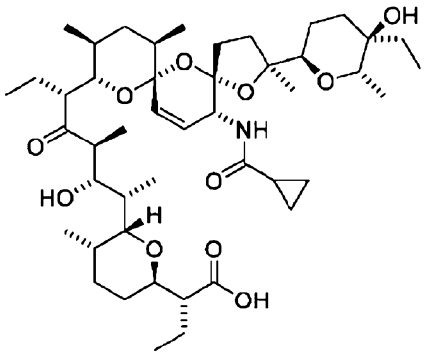
FLC-00464-1



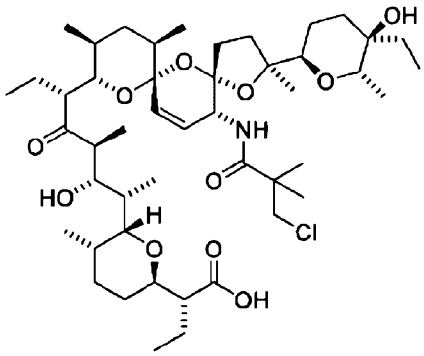
FLC-00469-1



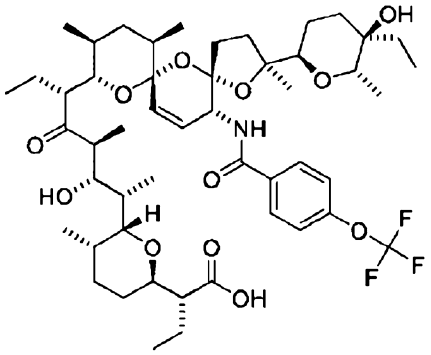
FLC-00470-1



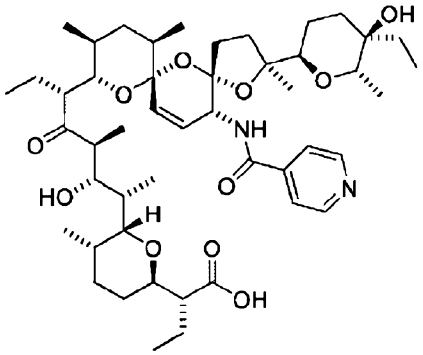
FLC-00472-1



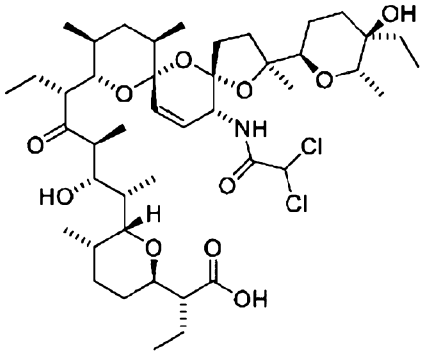
FLC-00473-1



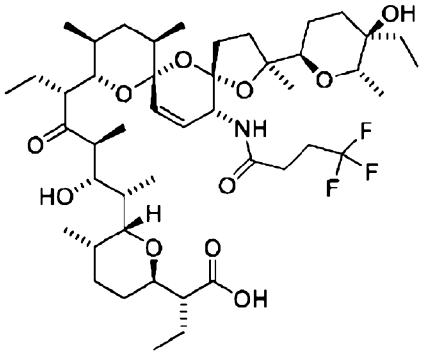
FLC-00486-1



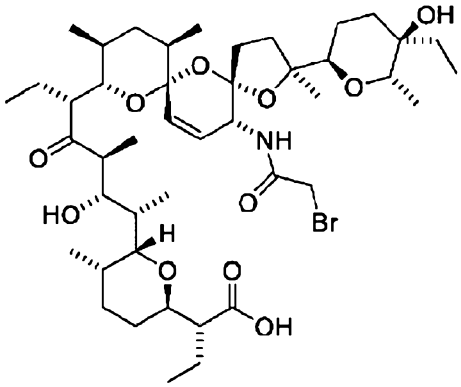
FLC-00487-1



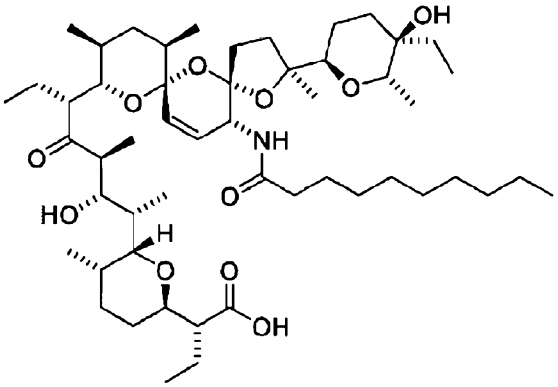
FLC-00493-1



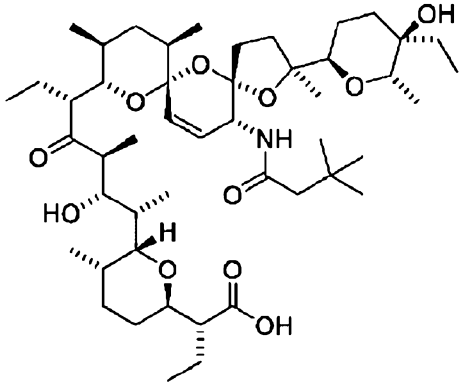
FLC-00494-1



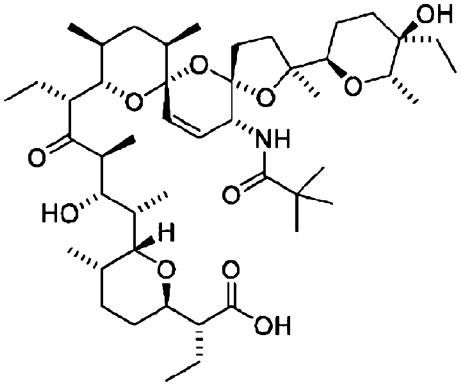
FLC-00501-1



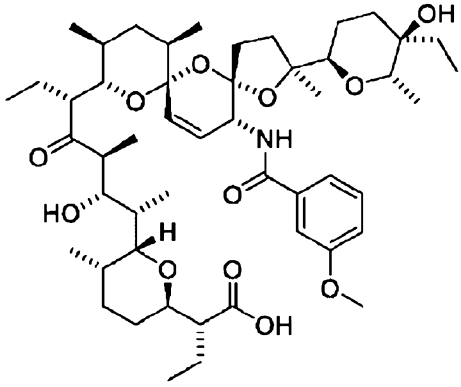
FLC-00528-1



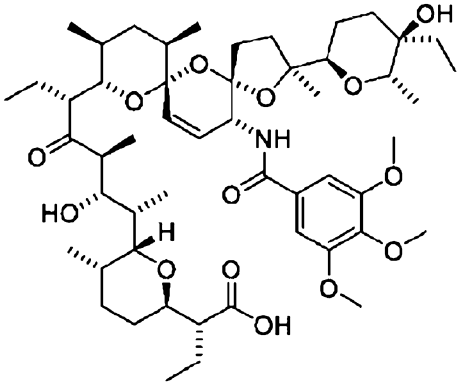
FLC-00534-1



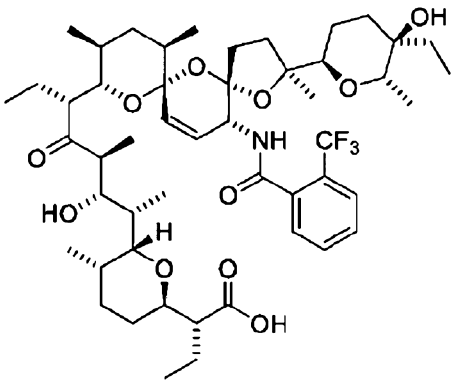
FLC-00550-1



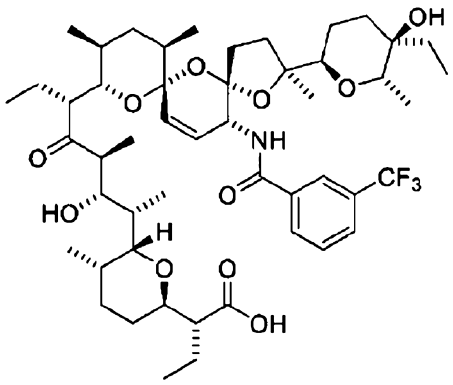
FLC-00569-1



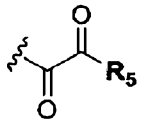
FLC-00573-1

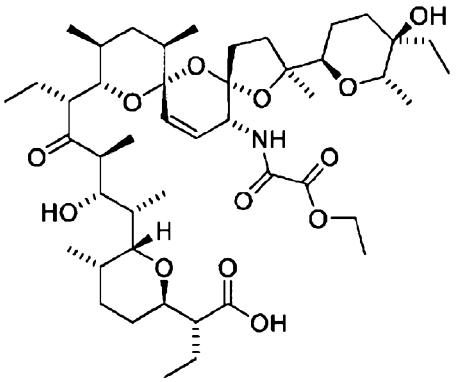


FLC-00578-1

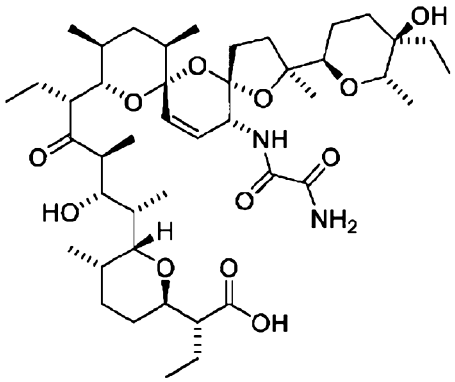


FLC-00579-1

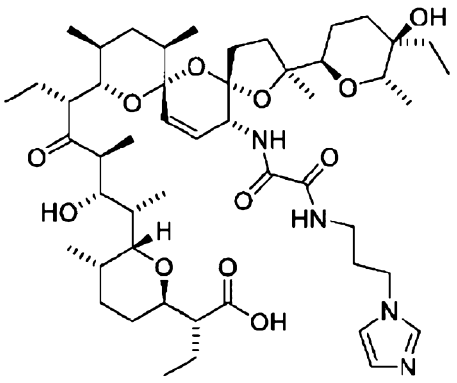
dla X =  :



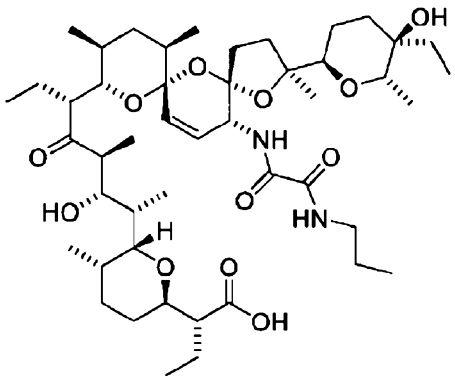
FLC-00373-1



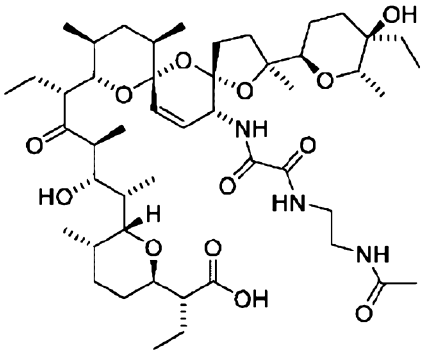
FLC-00376-1



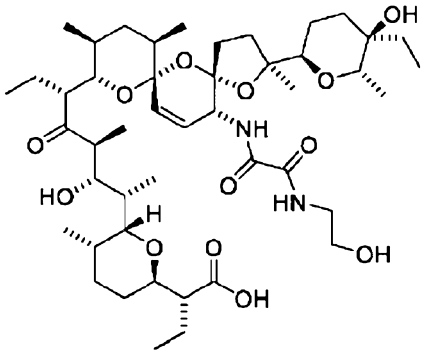
FLC-00392-1



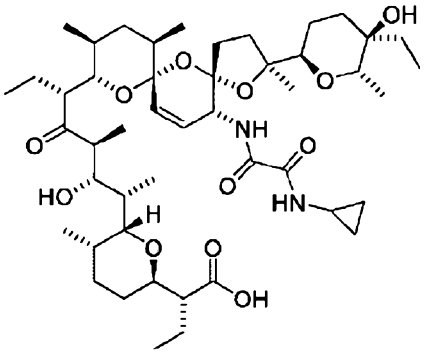
FLC-00423-1



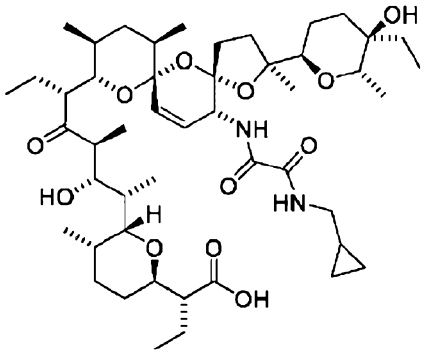
FLC-00430-1



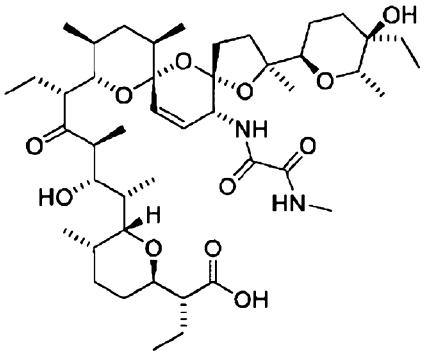
FLC-00438-1



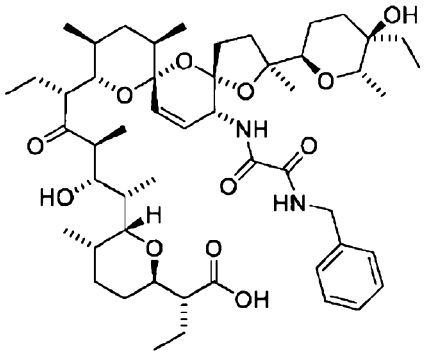
FLC-00441-1



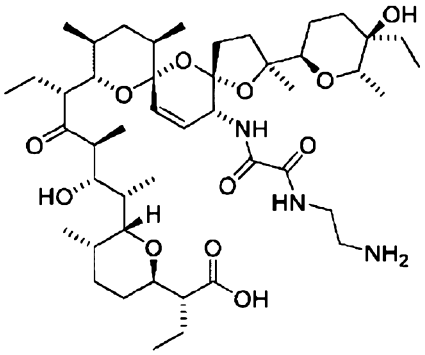
FLC-00442-1



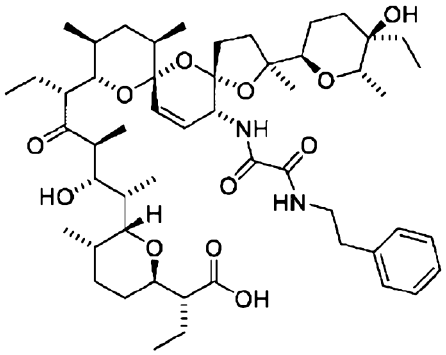
FLC-00443-1



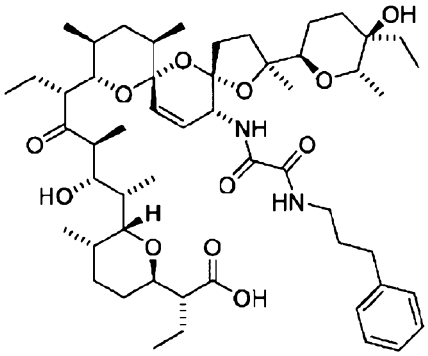
FLC-00452-1



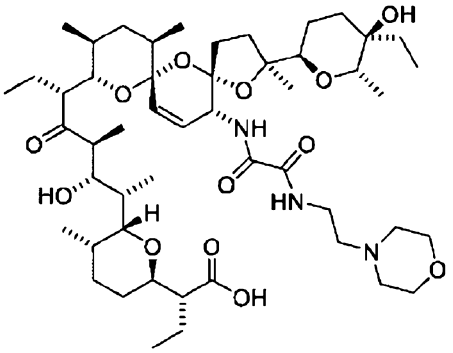
FLC-00456-1



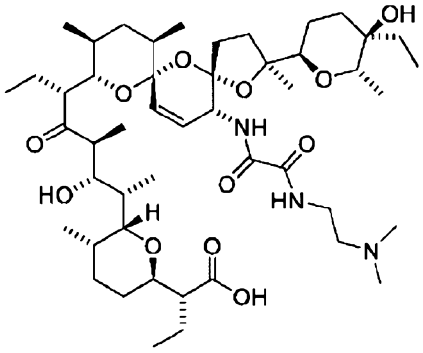
FLC-00457-1



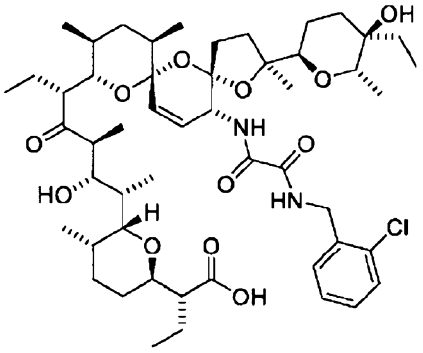
FLC-00458-1



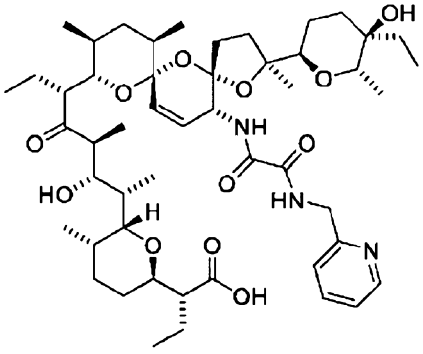
FLC-00465-1



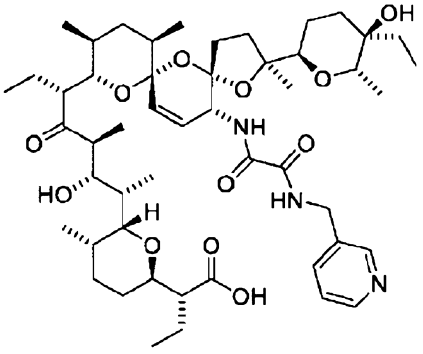
FLC-00471-1



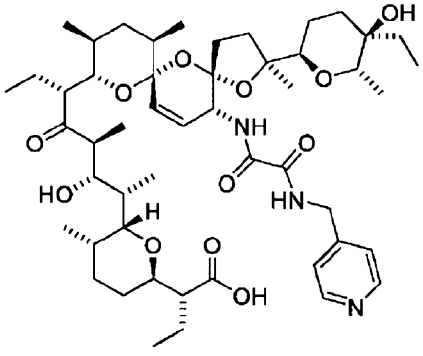
FLC-00477-1



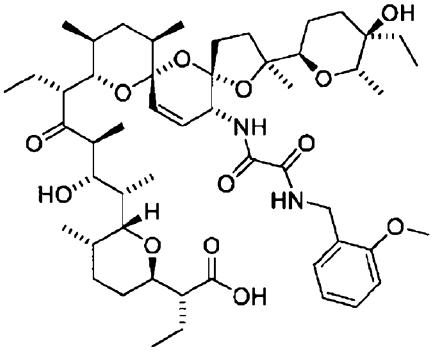
FLC-00478-1



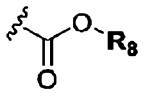
FLC-00479-1

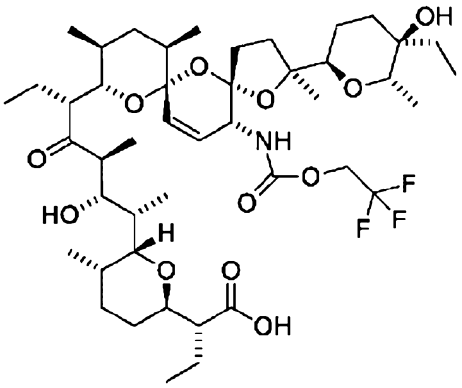


FLC-00489-1

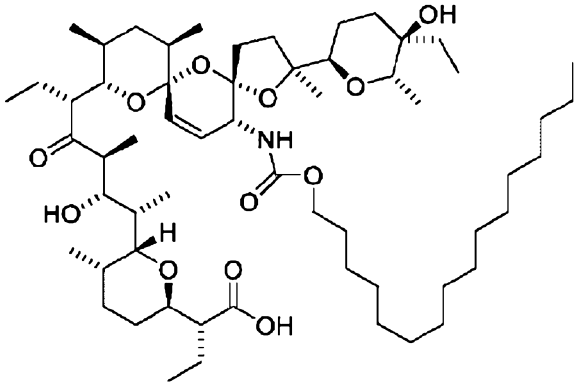


FLC-00491-1

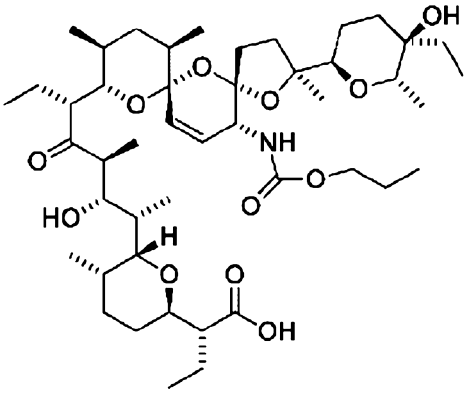
dla X =  :



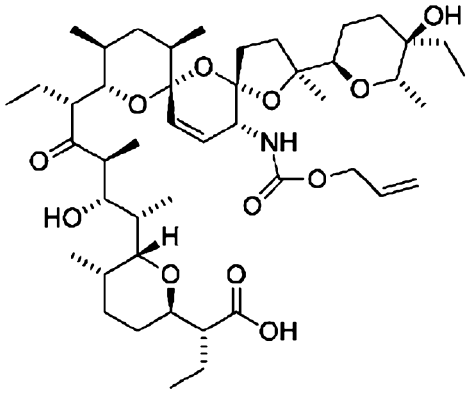
FLC-00395-1



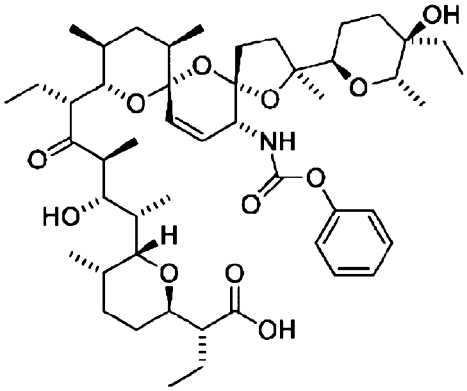
FLC-00410-1



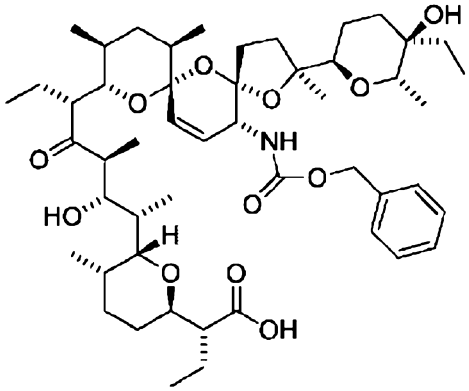
FLC-00424-1



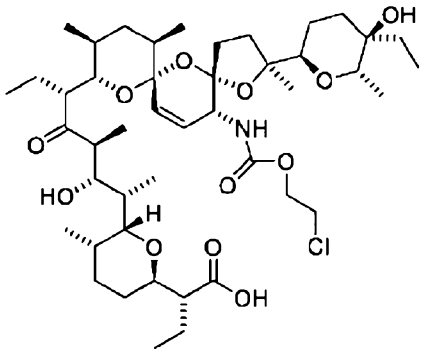
FLC-00425-1



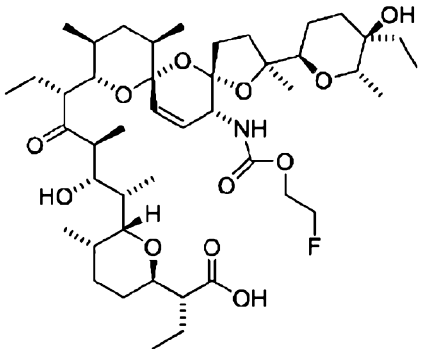
FLC-00429-1



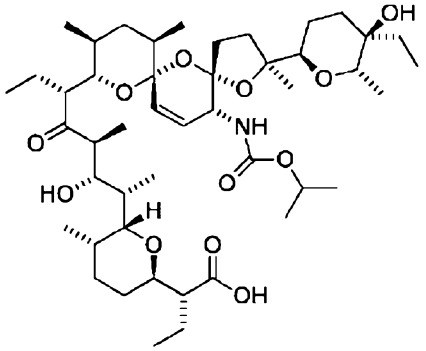
FLC-00431-1



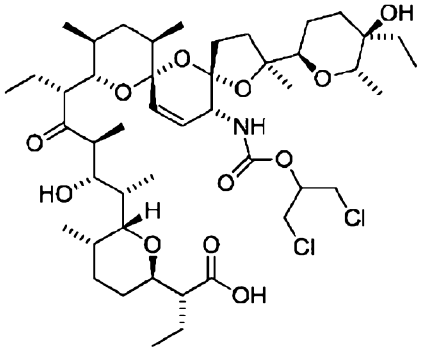
FLC-00436-1



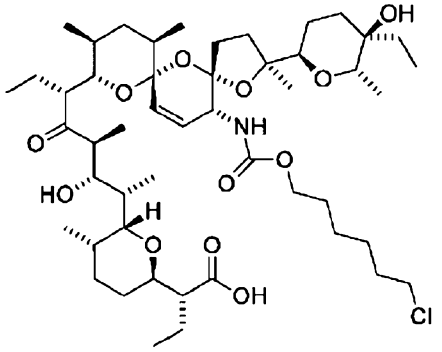
FLC-00437-1



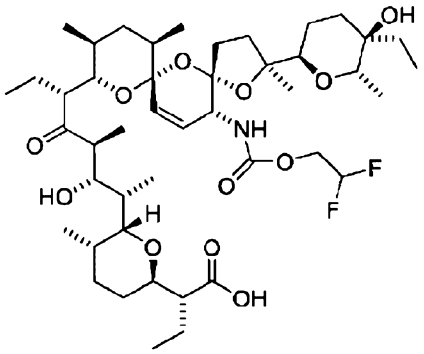
FLC-00439-1



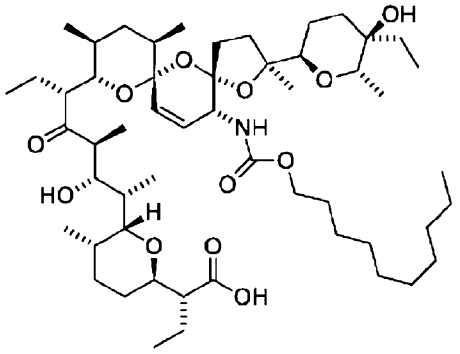
FLC-00440-1



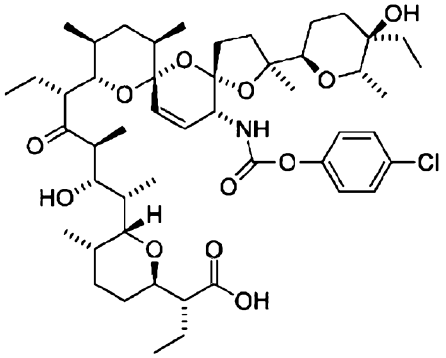
FLC-00444-1



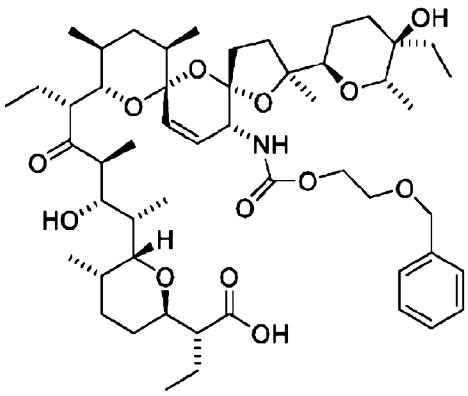
FLC-00446-1



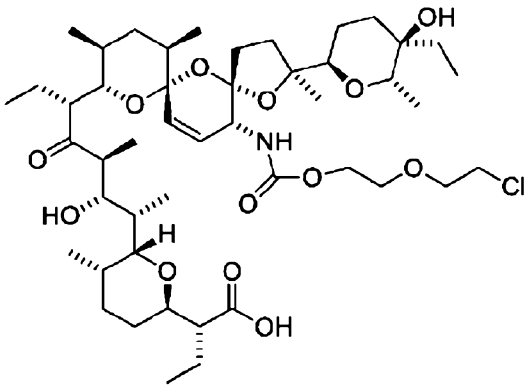
FLC-00447-1



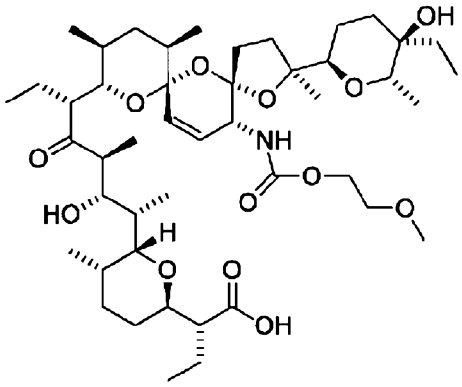
FLC-00450-1



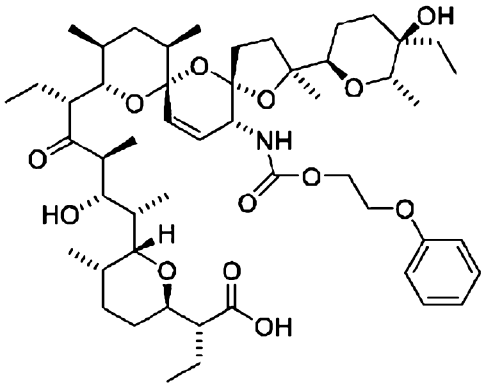
FLC-00451-1



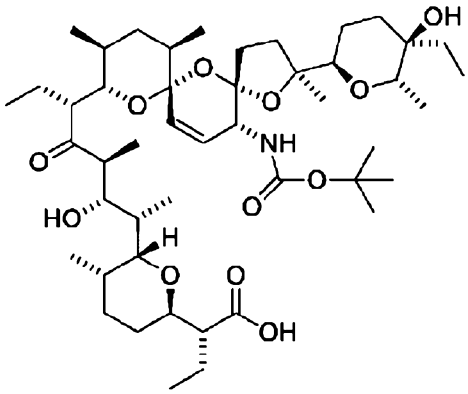
FLC-00454-1



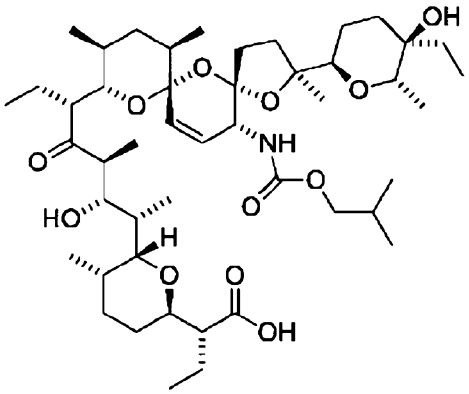
FLC-00459-1



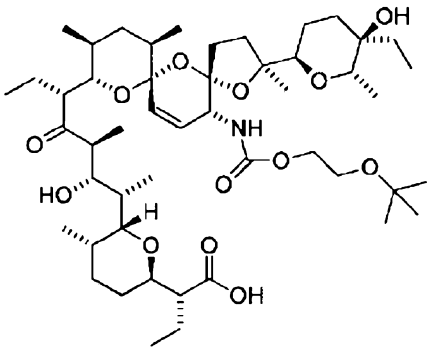
FLC-00460-1



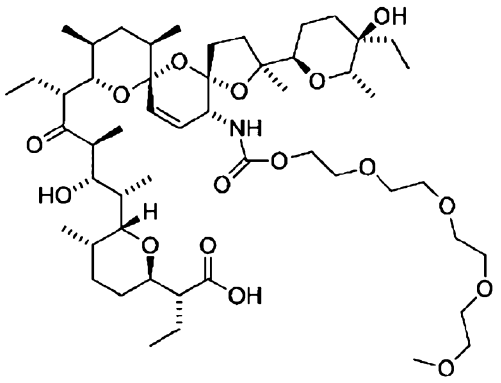
FLC-00461-1



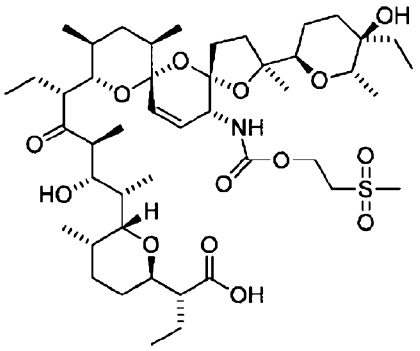
FLC-00466-1



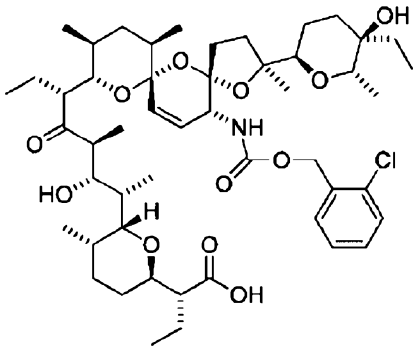
FLC-00480-1



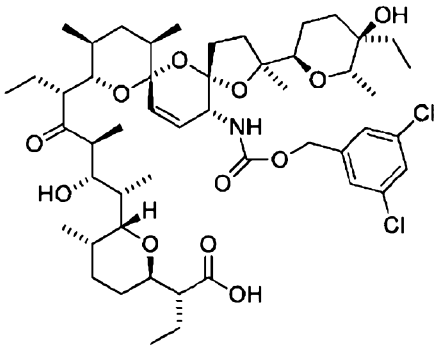
FLC-00481-1



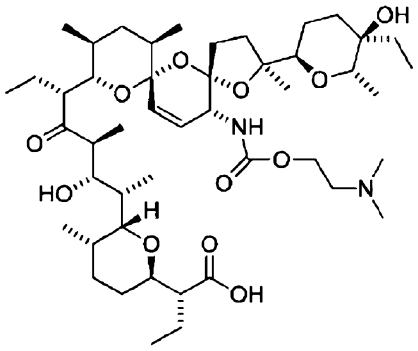
FLC-00483-1



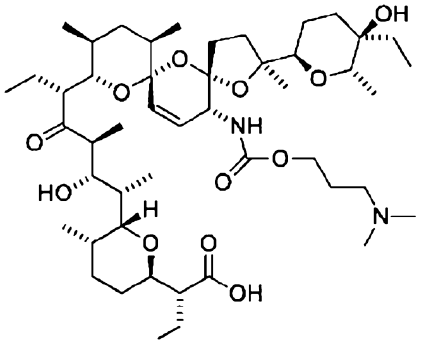
FLC-00484-1



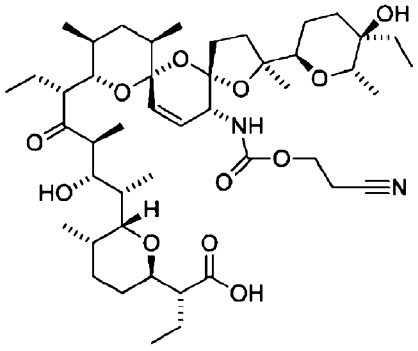
FLC-00485-1



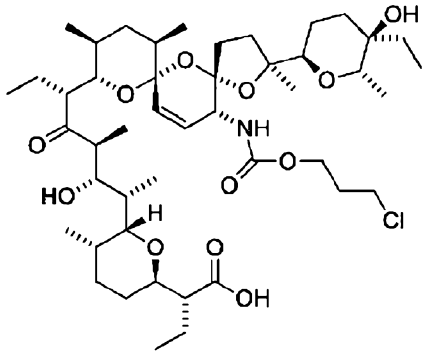
FLC-00497-1



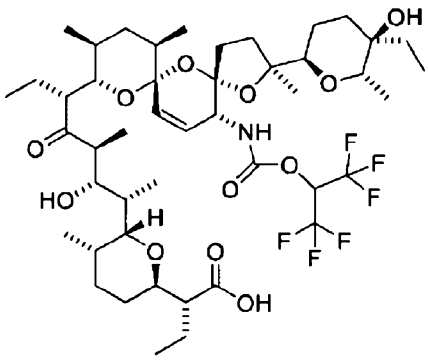
FLC-00498-1



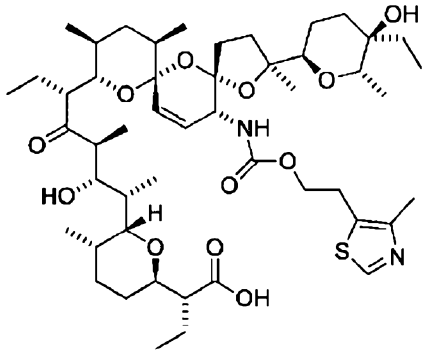
FLC-00509-1



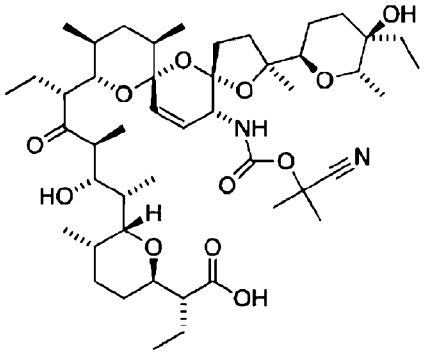
FLC-00530-1



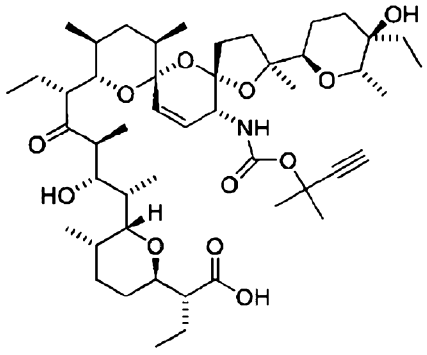
FLC-00531-1



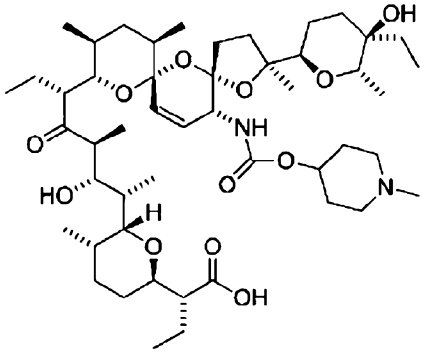
FLC-00547-1



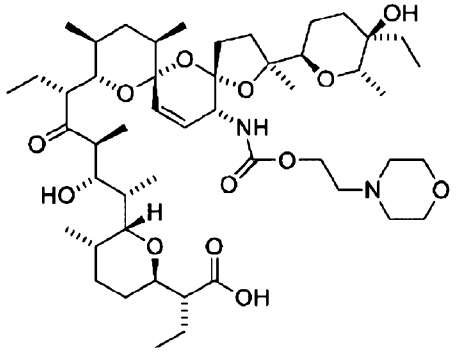
FLC-00551-1



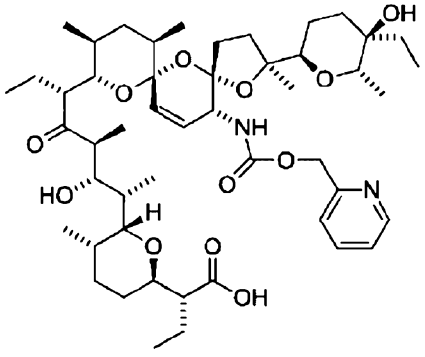
FLC-00552-1



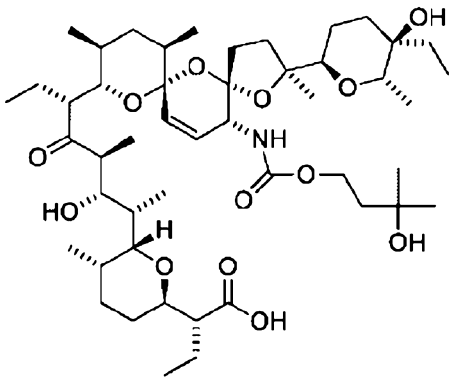
FLC-00559-1



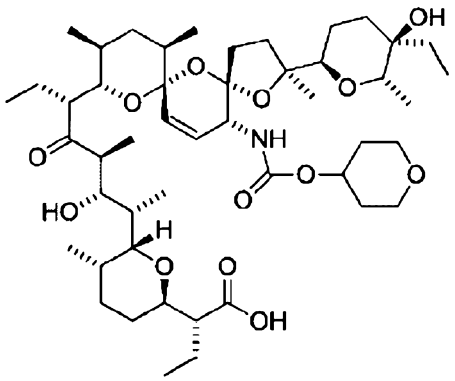
FLC-00570-1



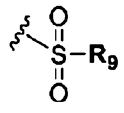
FLC-00571-1

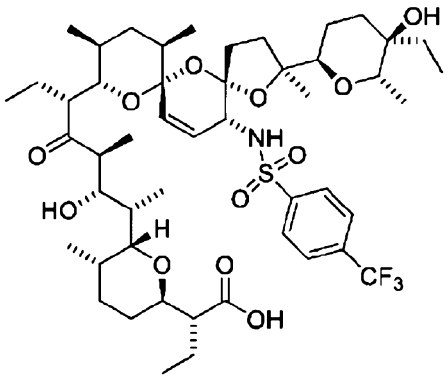


FLC-00577-1

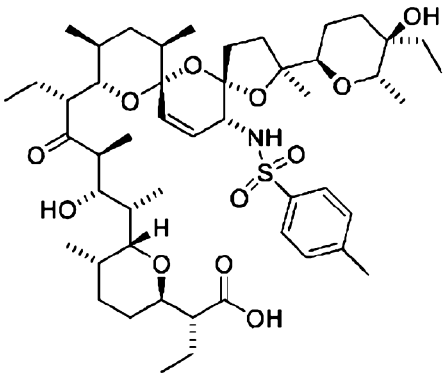


FLC-00580-1

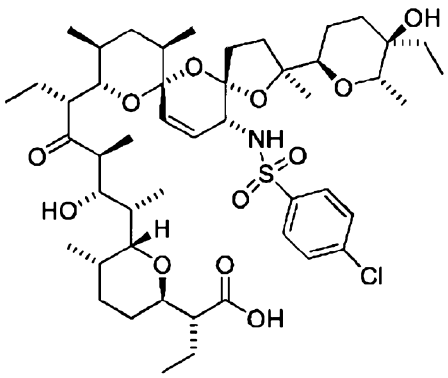
dla X =  :



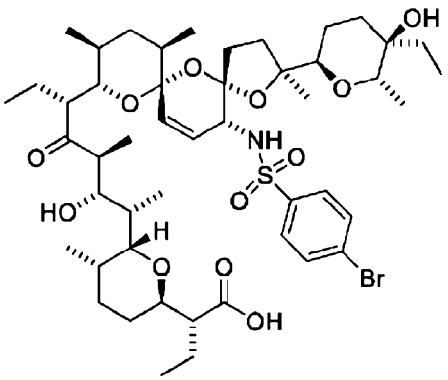
FLC-00468-1



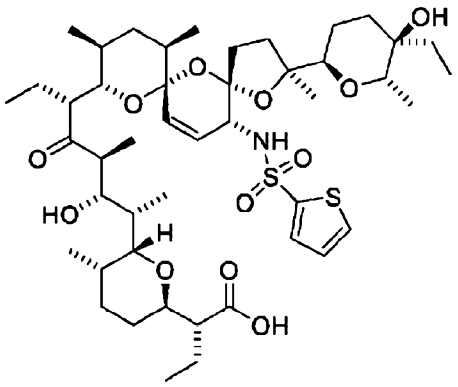
FLC-00502-1



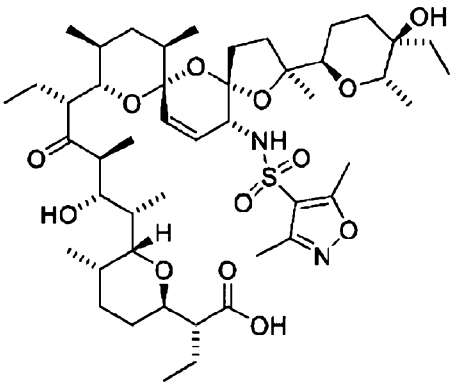
FLC-00503-1



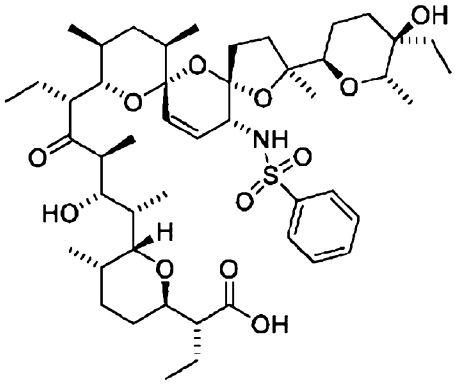
FLC-00504-1



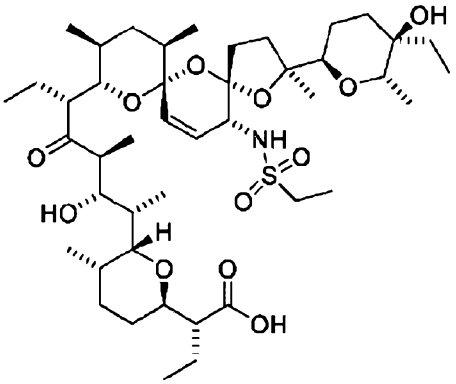
FLC-00505-1



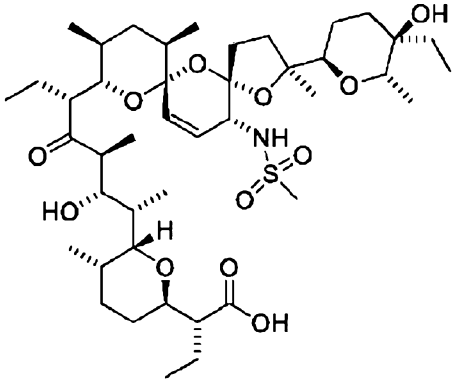
FLC-00506-1



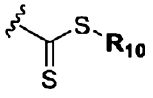
FLC-00514-1

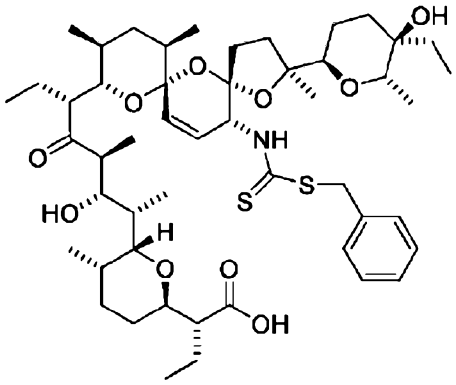


FLC-00536-1

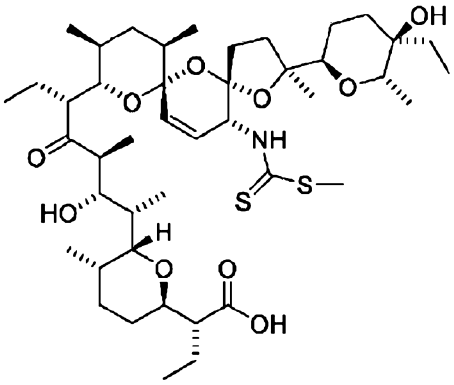


FLC-00548-1

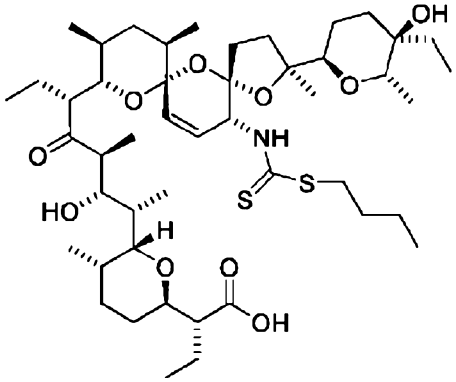
dla X =  ;



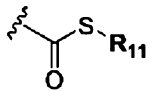
FLC-00474-1

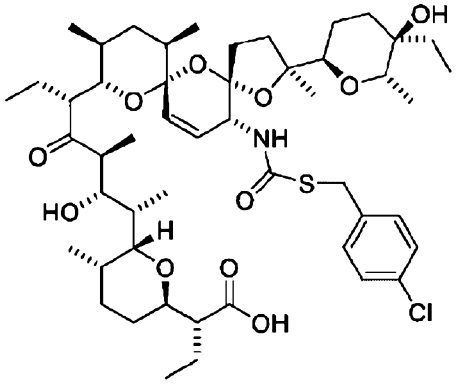


FLC-00475-1

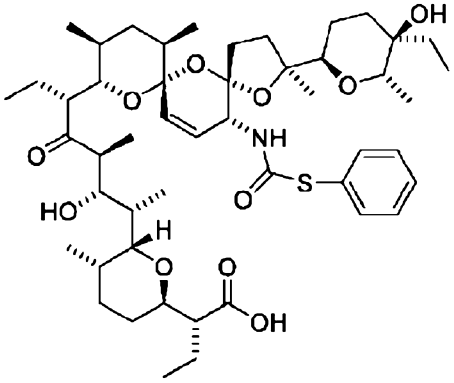


FLC-00476-1

dla X =  :



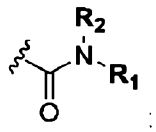
FLC-00553-1

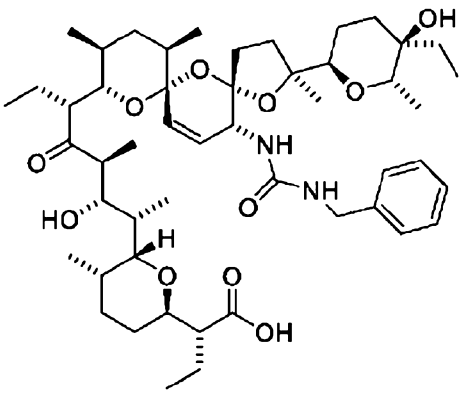


FLC-00554-1

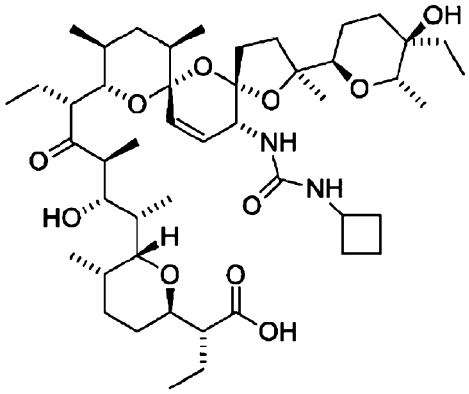
lub sole tych związków.

Korzystniejsze są związki:

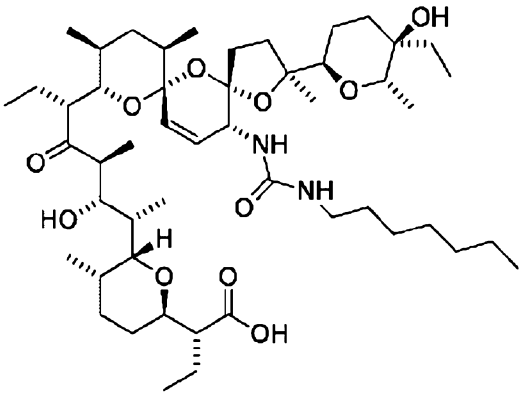
dla X = 



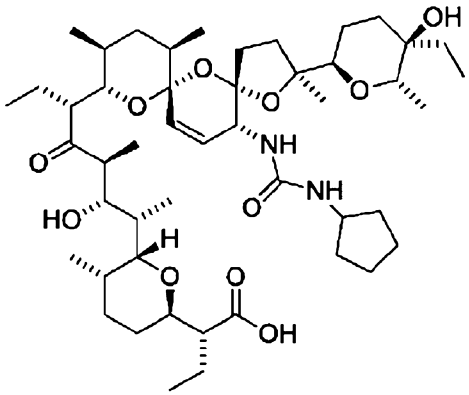
FLC-0337-1



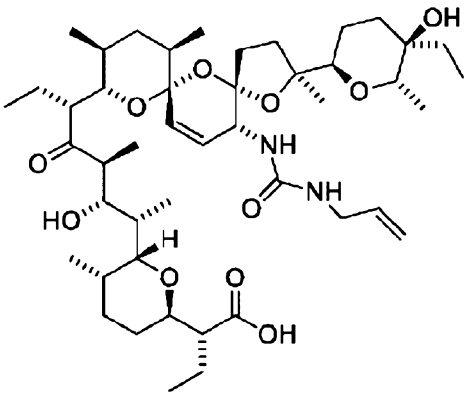
FLC-00341-1



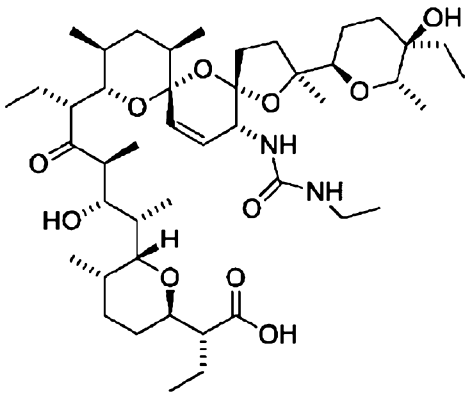
FLC-00350-1



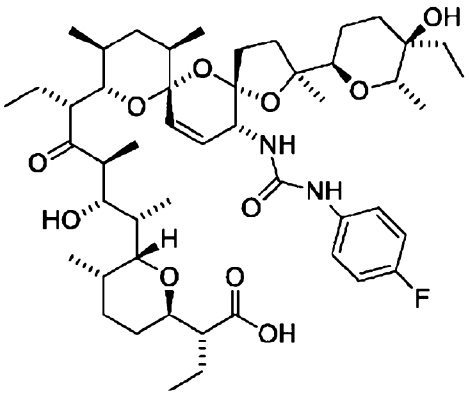
FLC-00351-1



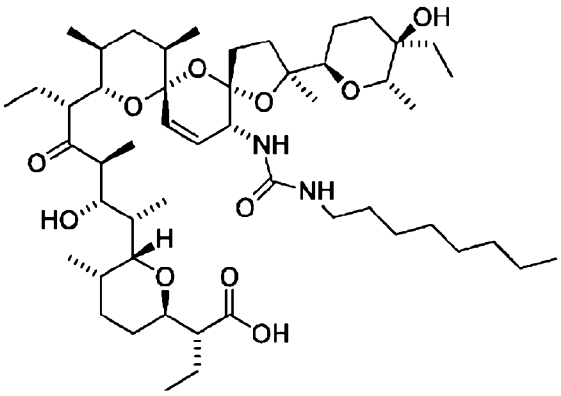
FLC-00353-1



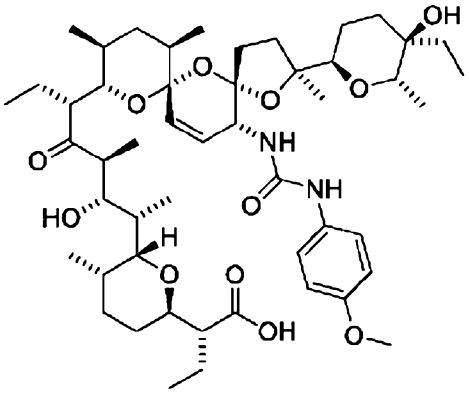
FLC-00358-1



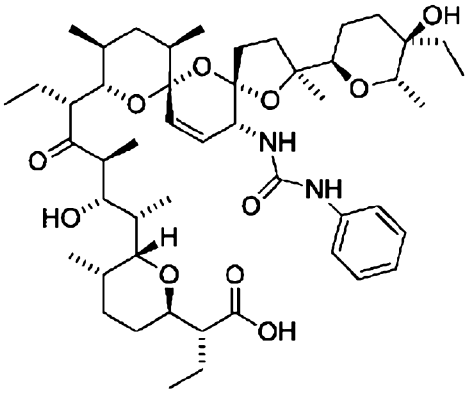
FLC-00363-1



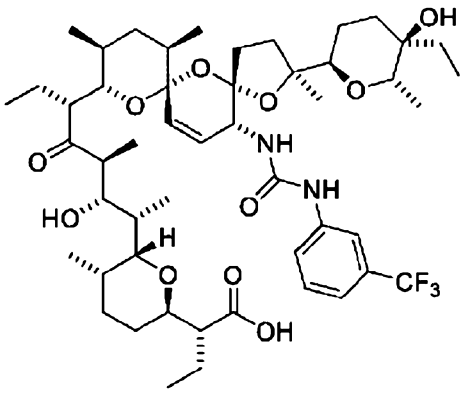
FLC-00366-1



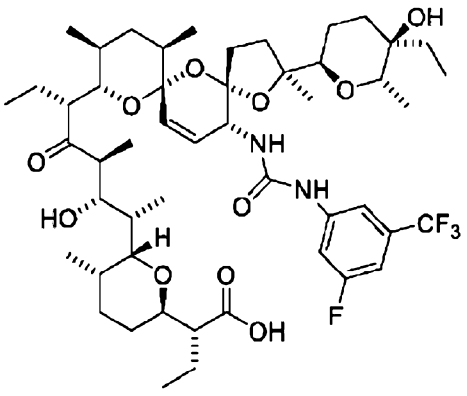
FLC-00371-1



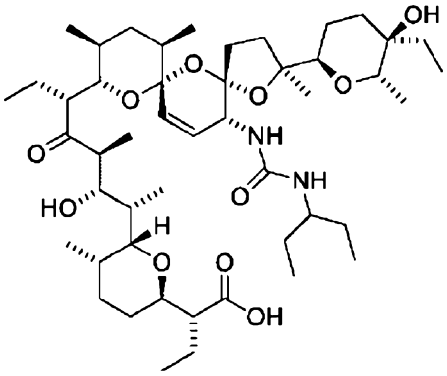
FLC-00374-1



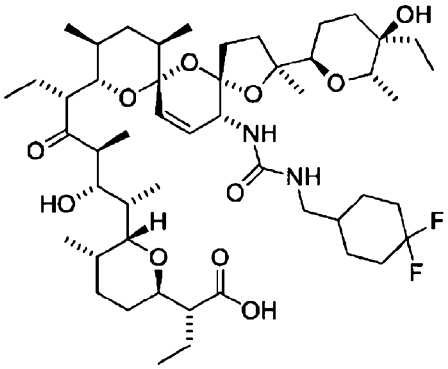
FLC-00385-1



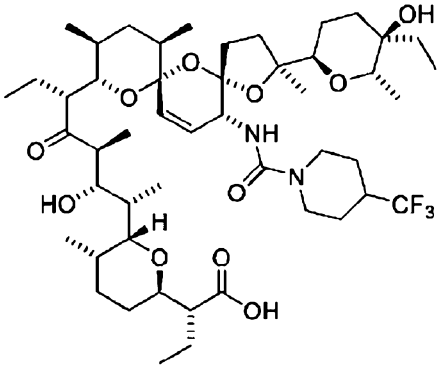
FLC-00427-1



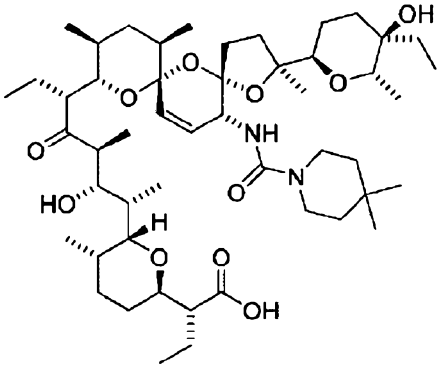
FLC-00541-1



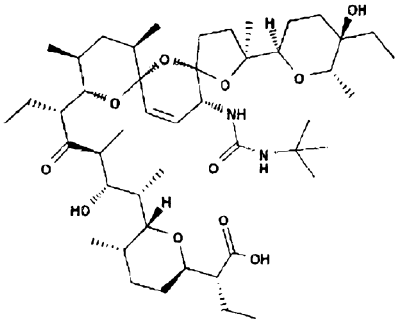
FLC-00545-1



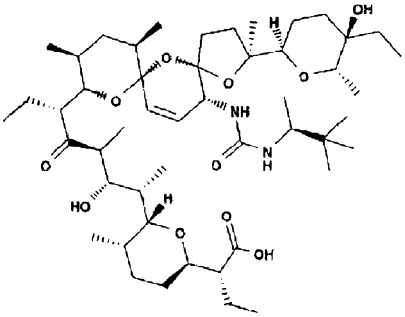
FLC-00561-1



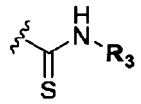
FLC-00565-1

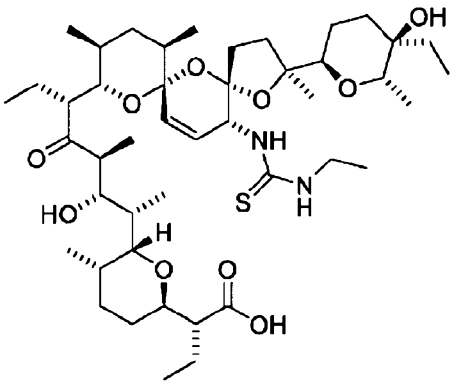


FLC-00593-1

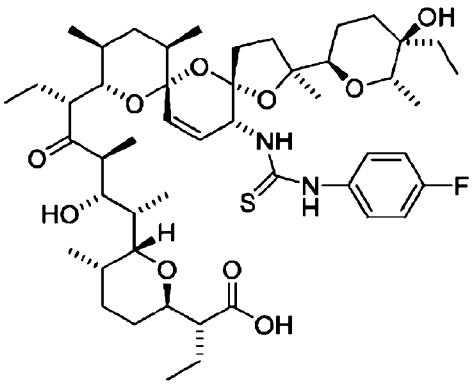


FLC-00606-1

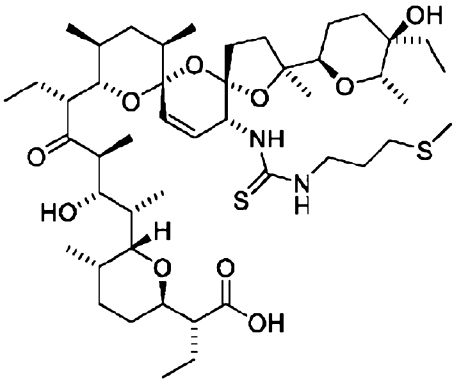
dla X =  :



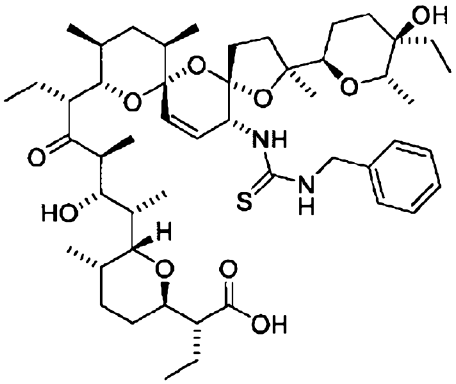
FLC-00339-1



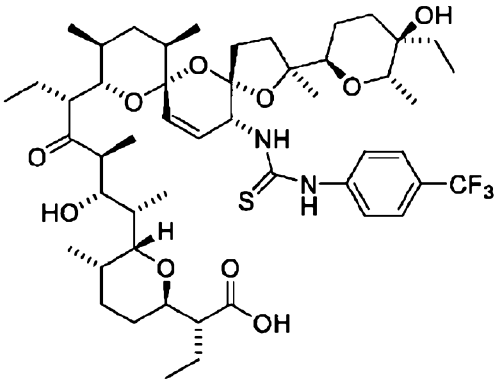
FLC-00340-1



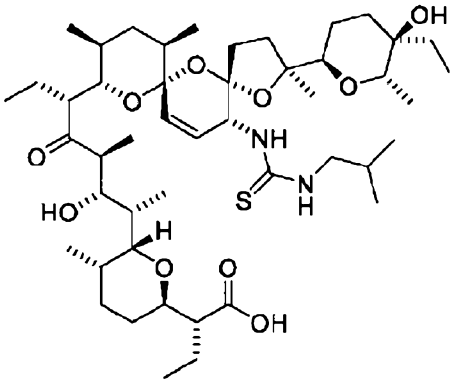
FLC-00345-1



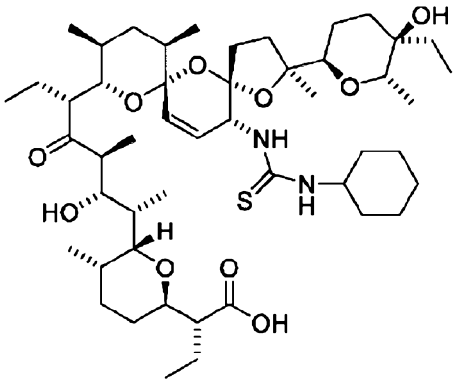
FLC-00346-1



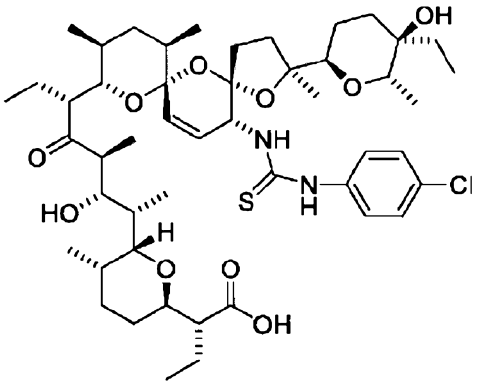
FLC-00347-1



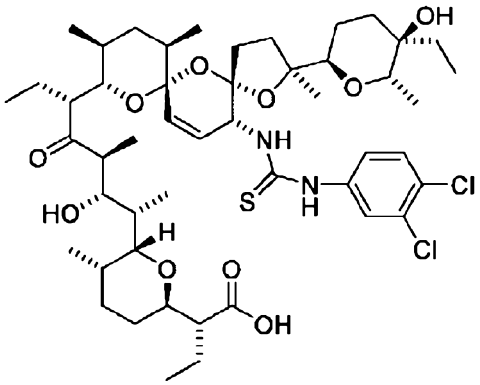
FLC-00369-1



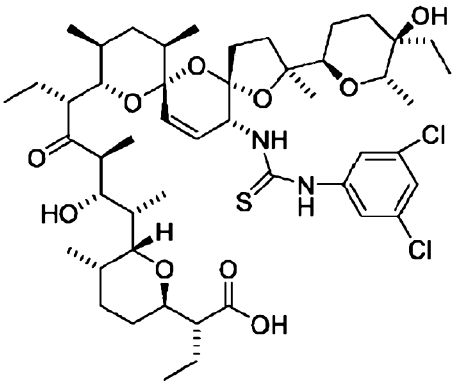
FLC-00377-1



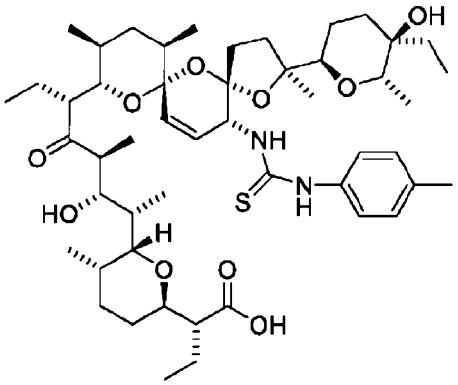
FLC-00378-1



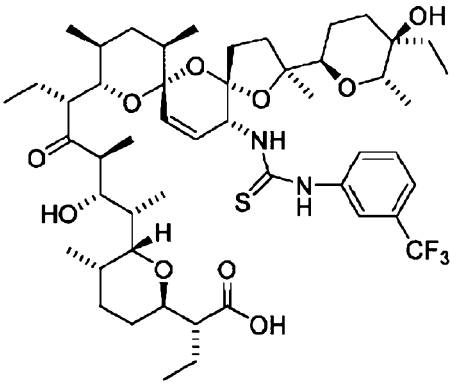
FLC-00379-1



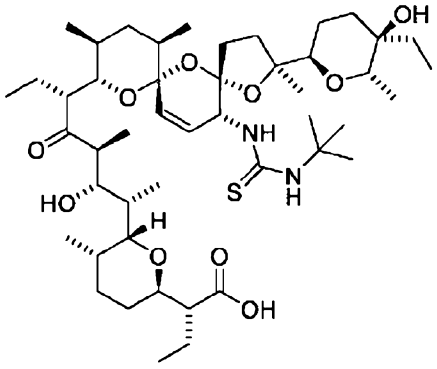
FLC-00380-1



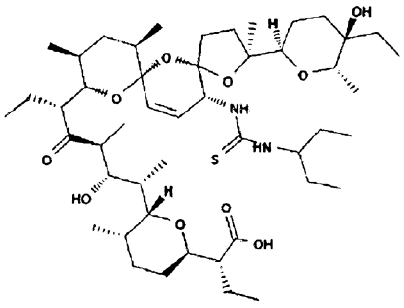
FLC-00382-1



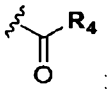
FLC-00386-1

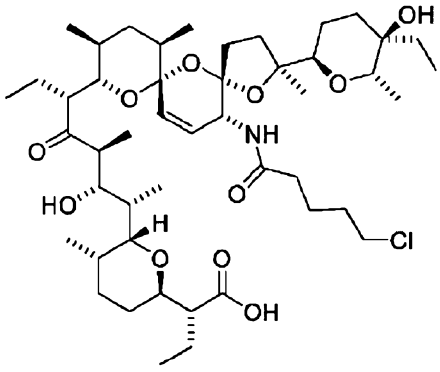


FLC-00467-1

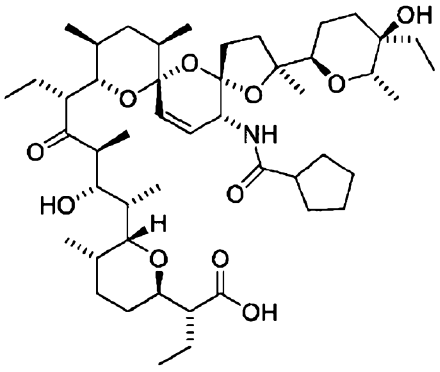


FLC-00771-1

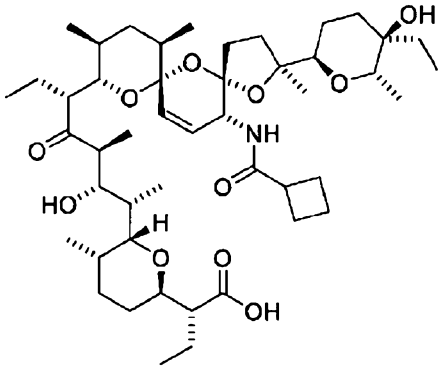
dla X =  ;



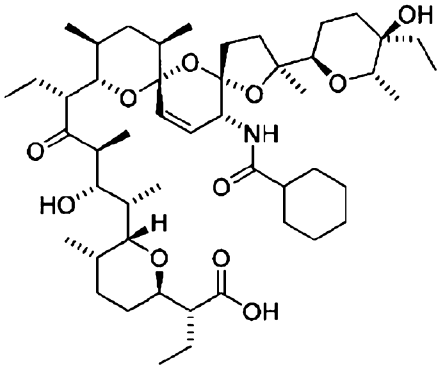
FLC-00445-1



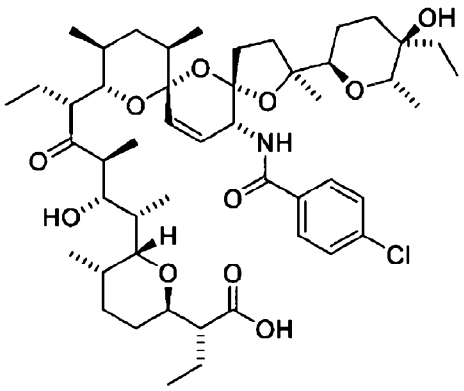
FLC-00455-1



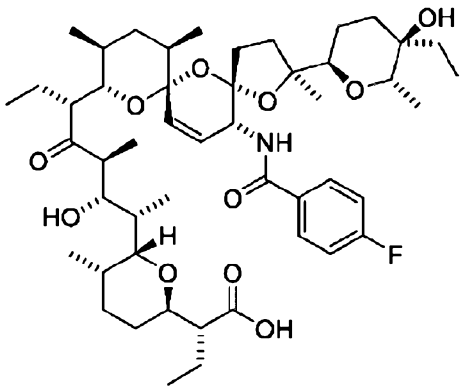
FLC-00463-1



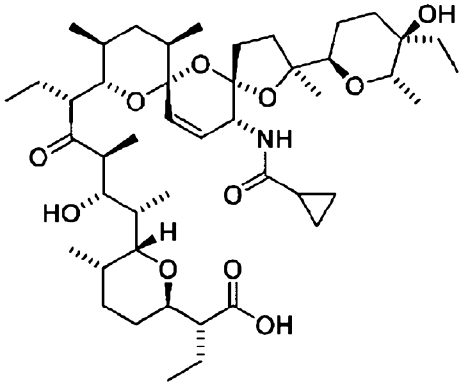
FLC-00464-1



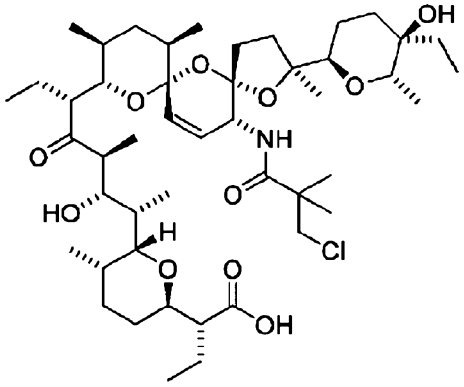
FLC-00469-1



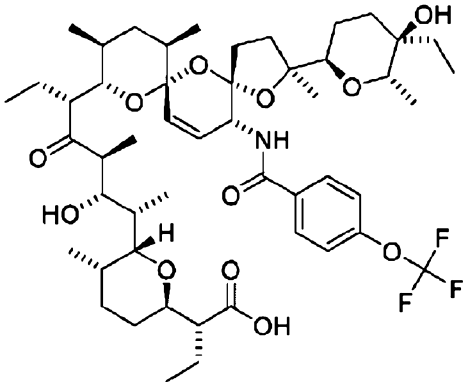
FLC-00470-1



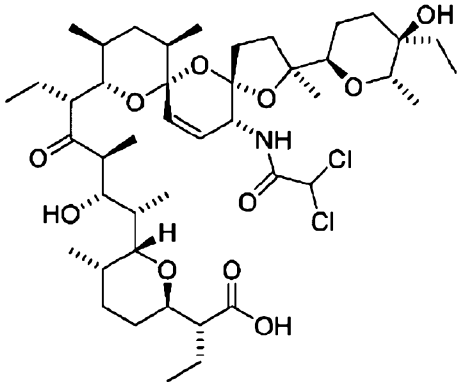
FLC-00472-1



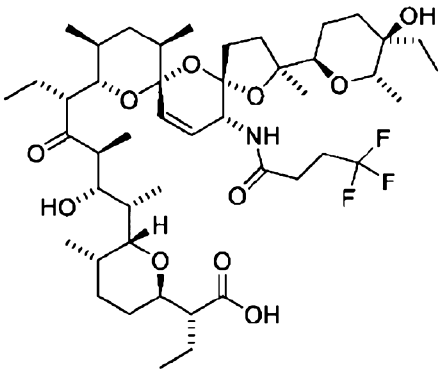
FLC-00473-1



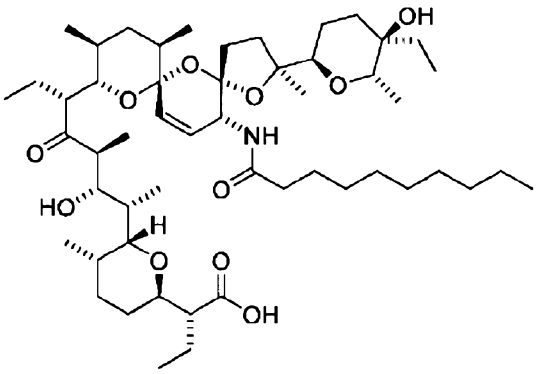
FLC-00486-1



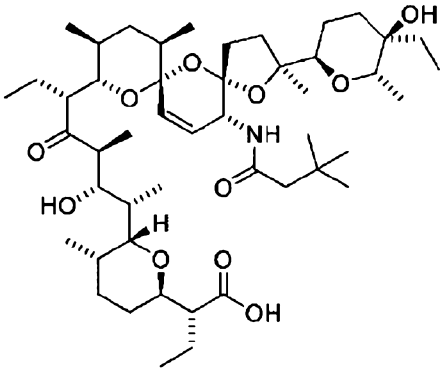
FLC-00493-1



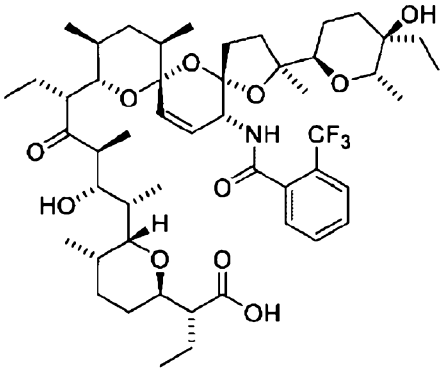
FLC-00494-1



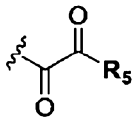
FLC-00528-1

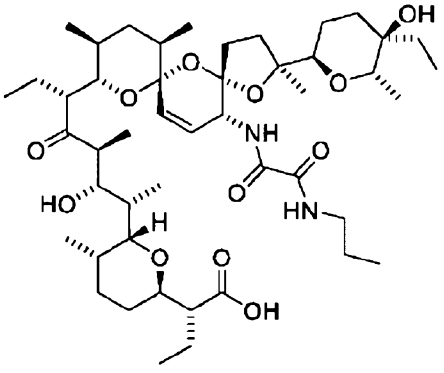


FLC-00534-1

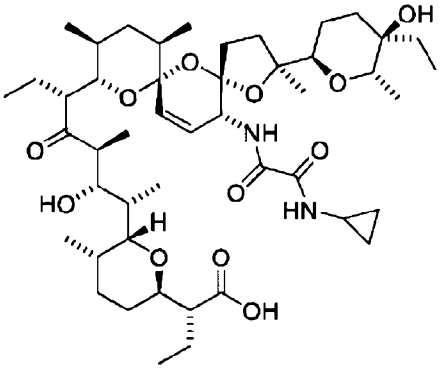


FLC-00578-1

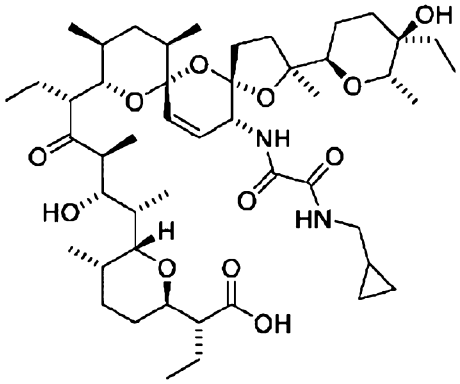
dla X =  :



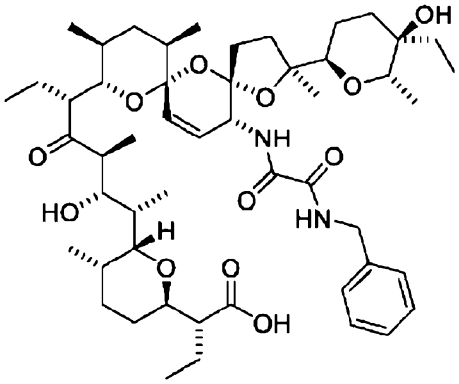
FLC-00423-1



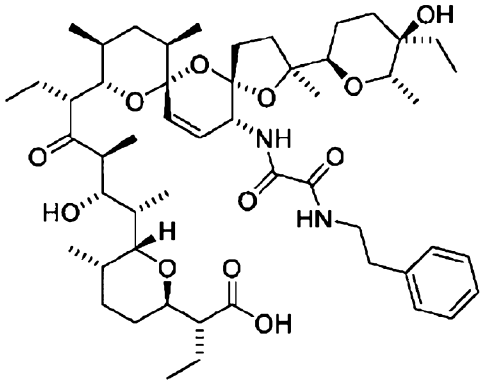
FLC-00441-1



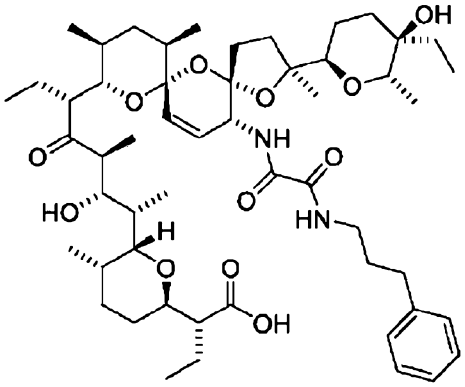
FLC-00442-1



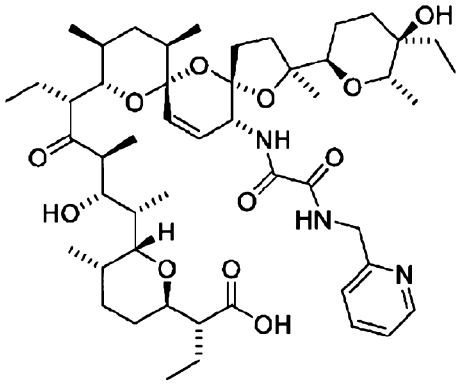
FLC-00452-1



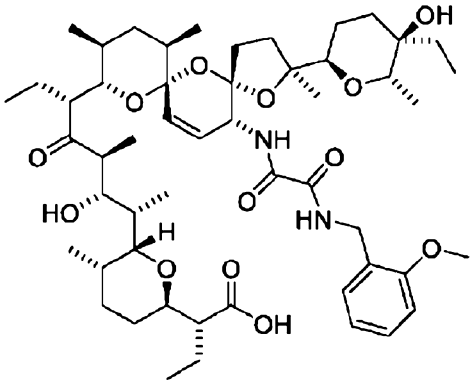
FLC-00457-1



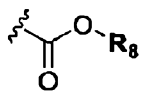
FLC-00458-1

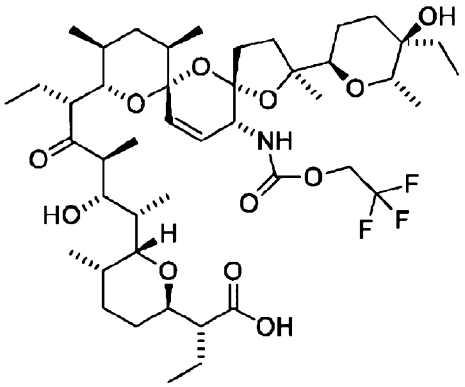


FLC-00478-1

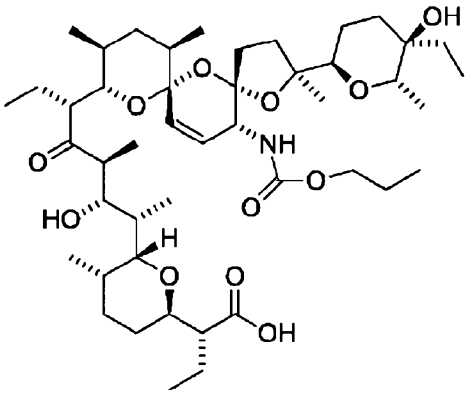


FLC-00491-1

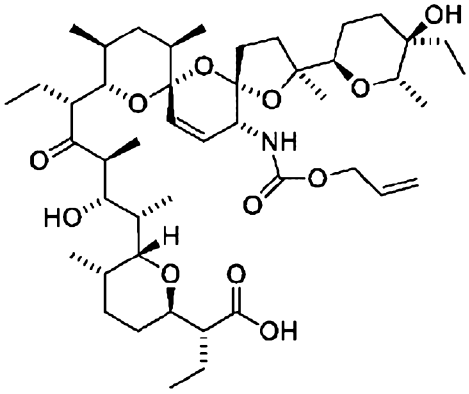
dla X =  :



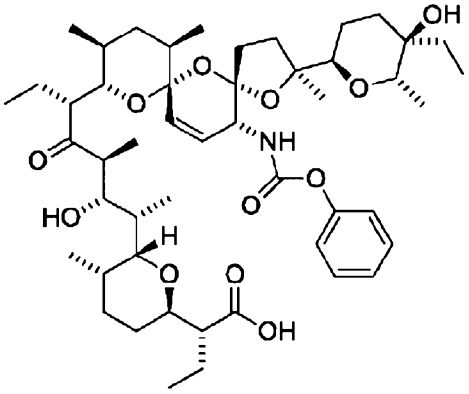
FLC-00395-1



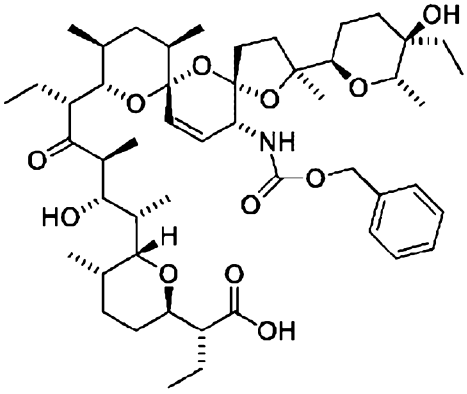
FLC-00424-1



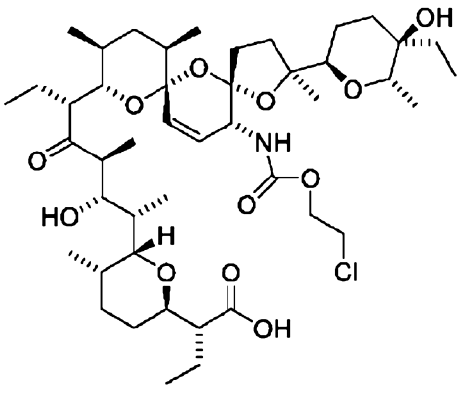
FLC-00425-1



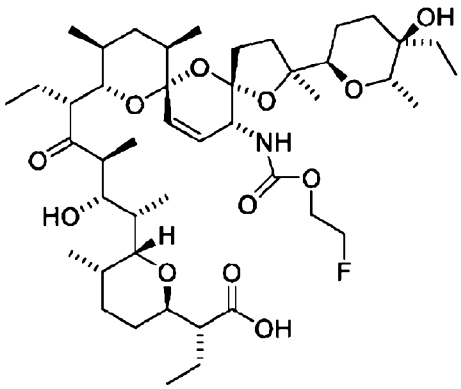
FLC-00429-1



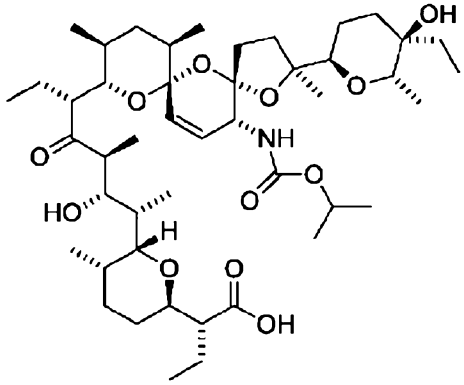
FLC-00431-1



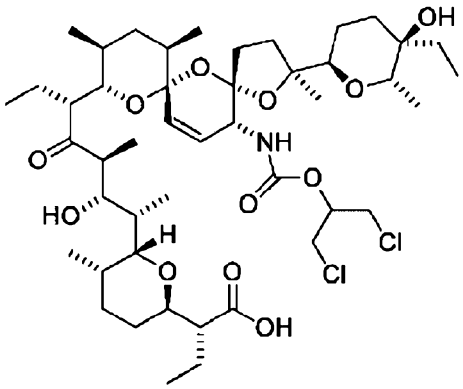
FLC-00436-1



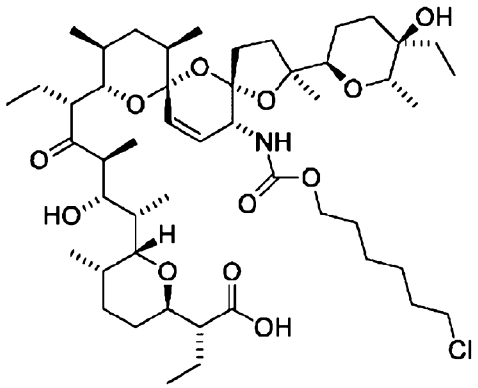
FLC-00437-1



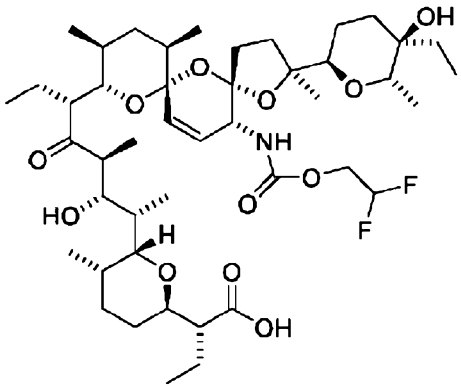
FLC-00439-1



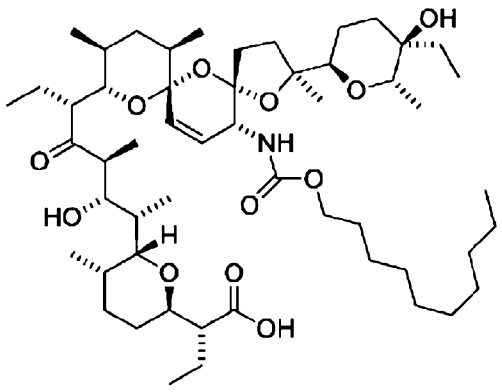
FLC-00440-1



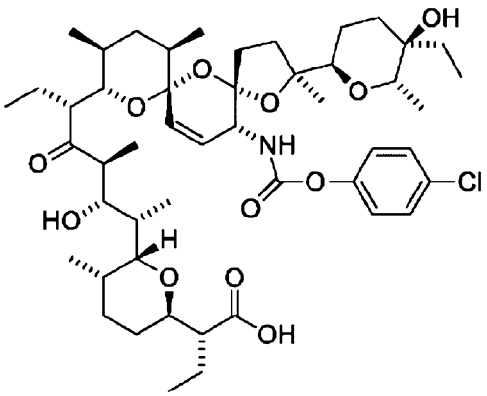
FLC-00444-1



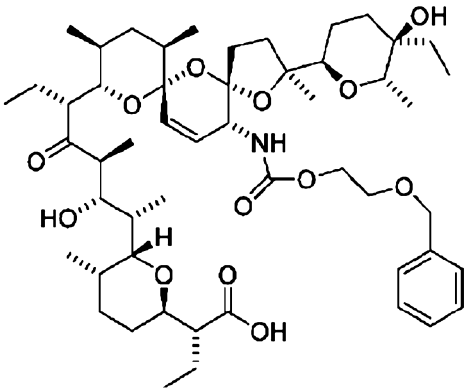
FLC-00446-1



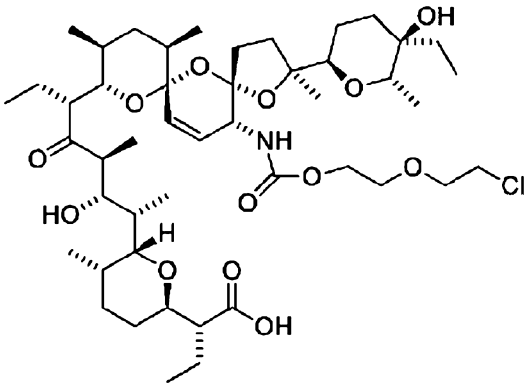
FLC-00447-1



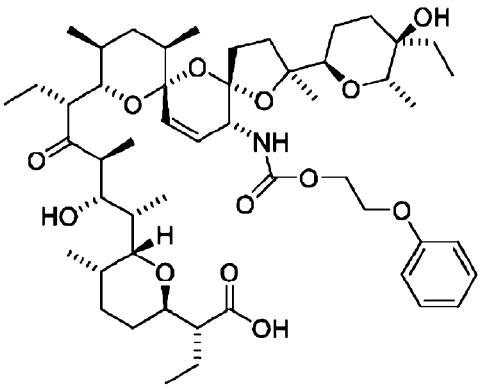
FLC-00450-1



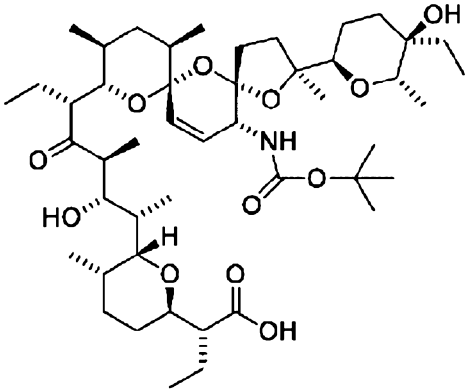
FLC-00451-1



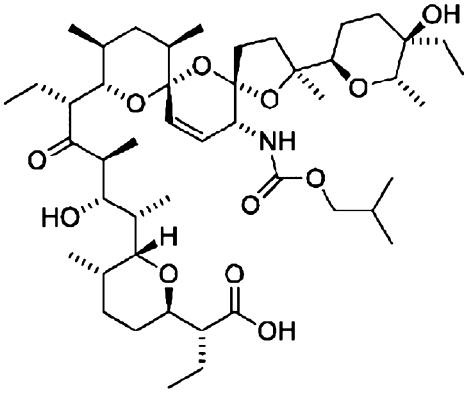
FLC-00454-1



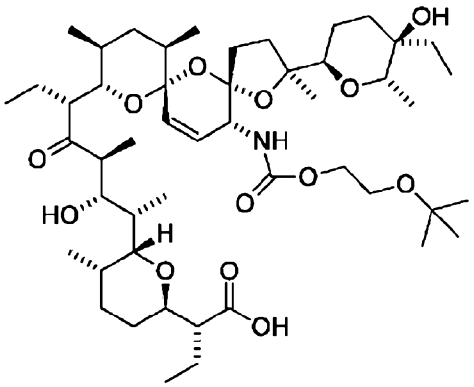
FLC-00460-1



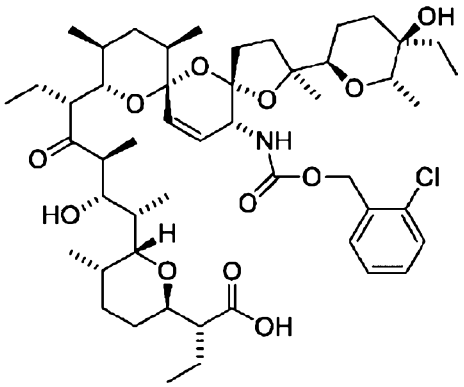
FLC-00461-1



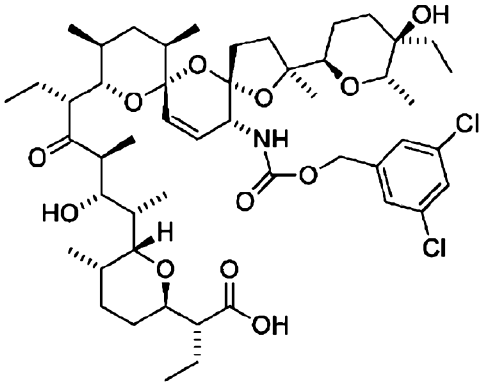
FLC-00466-1



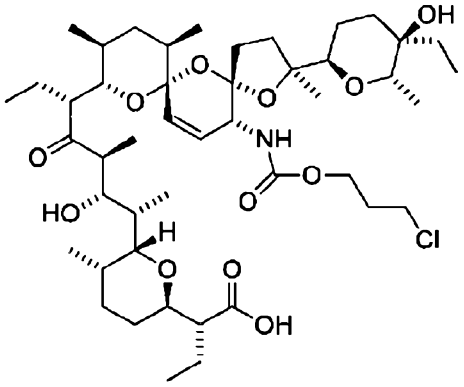
FLC-00480-1



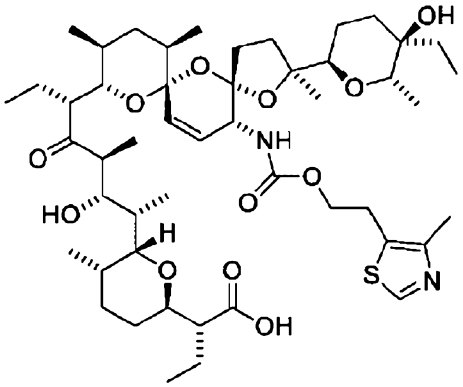
FLC-00484-1



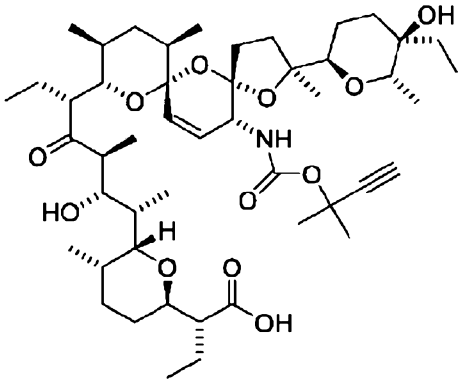
FLC-00485-1



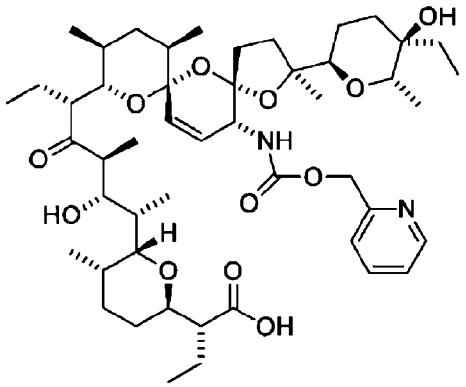
FLC-00530-1



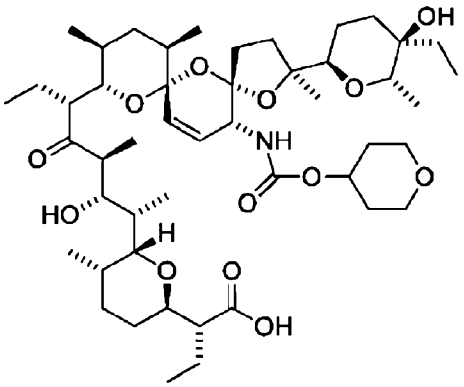
FLC-00547-1



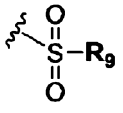
FLC-00552-1

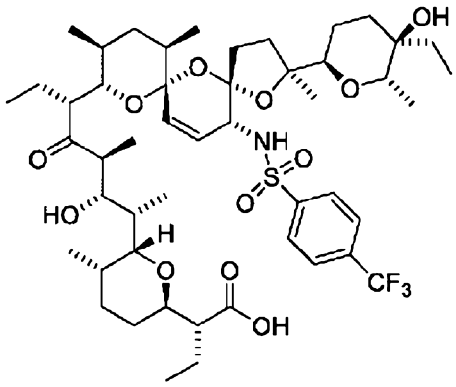


FLC-00571-1

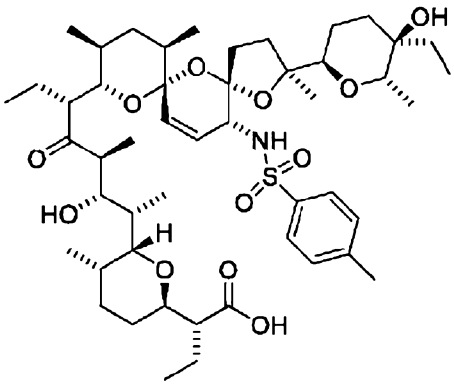


FLC-00580-1

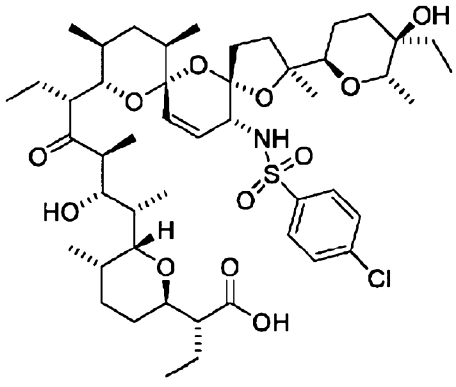
dla X =  :



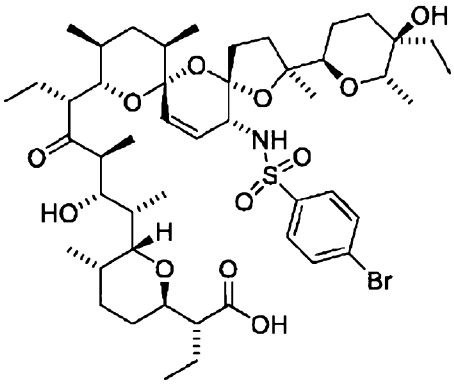
FLC-00468-1



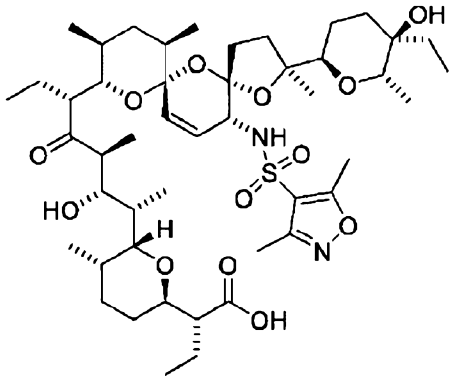
FLC-00502-1



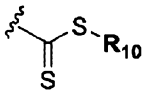
FLC-00503-1

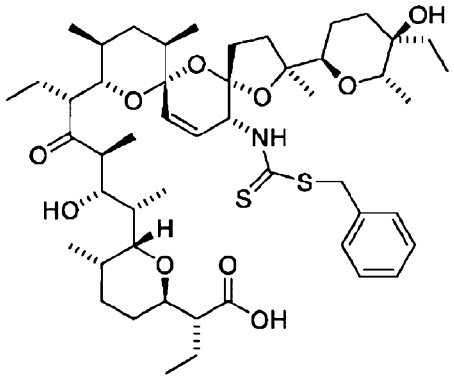


FLC-00504-1

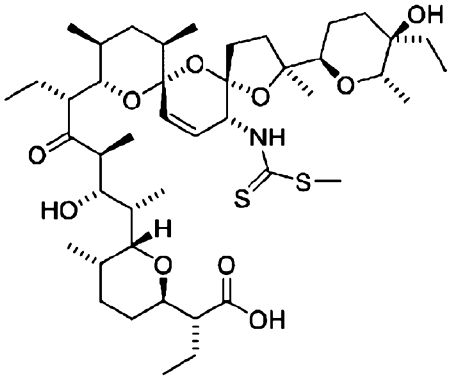


FLC-00506-1

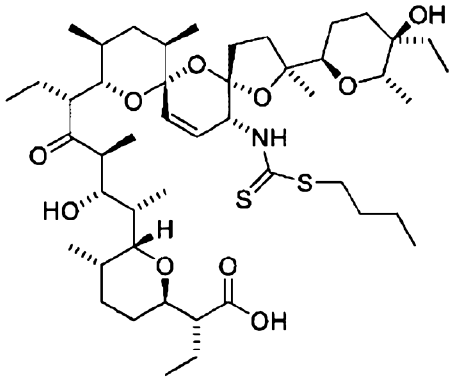
dla X = 



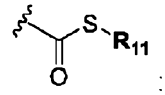
FLC-00474-1

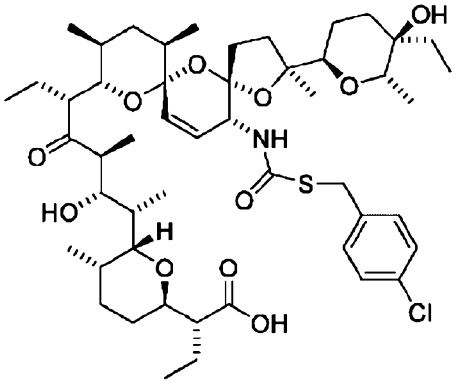


FLC-00475-1

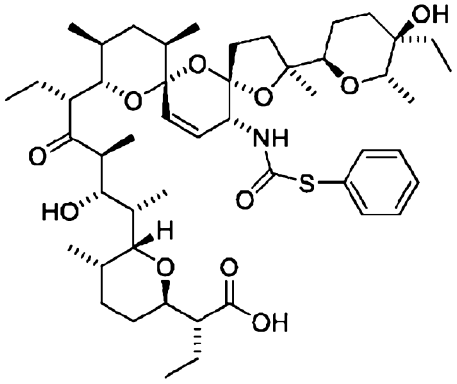


FLC-00476-1

dla X =  :

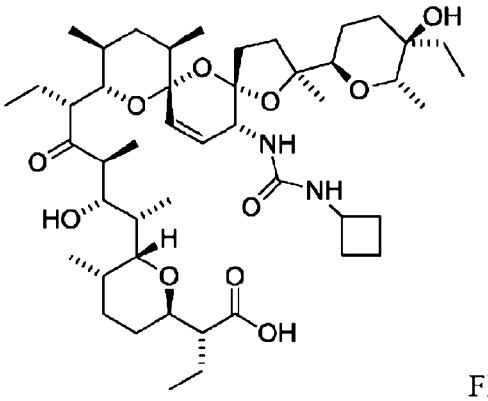


FLC-00553-1

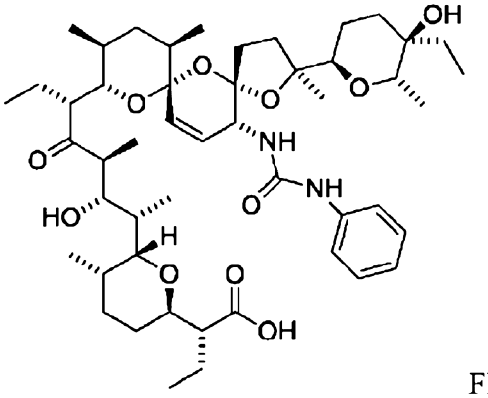


FLC-00554-1

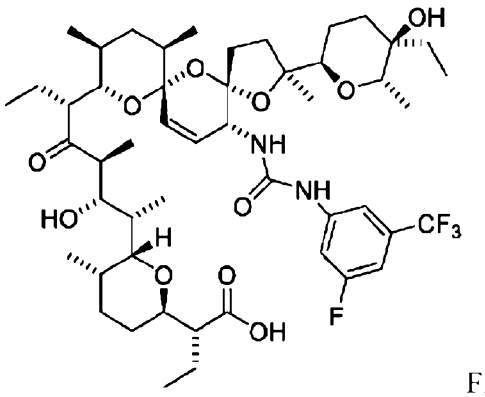
lub sole powyższych związków.
Najkorzystniejsze wśród powyższych związków są:



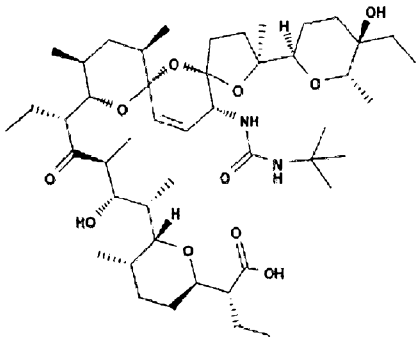
FLC-00341-1



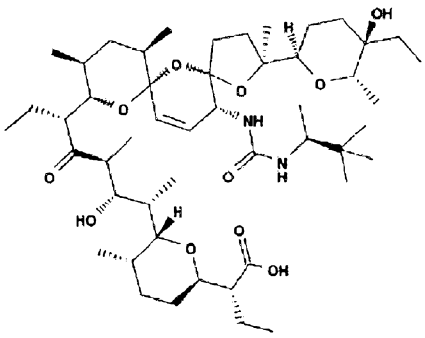
FLC-00374-1



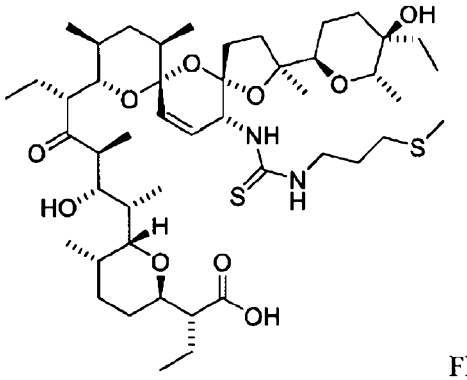
FLC-00427-1



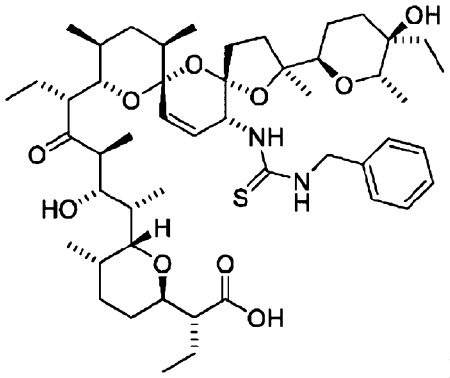
FLC-00593-1



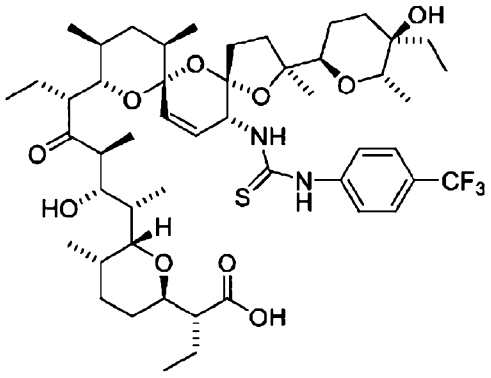
FLC-00606-1



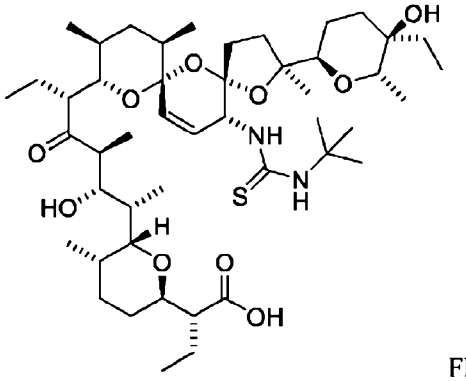
FLC-00345-1



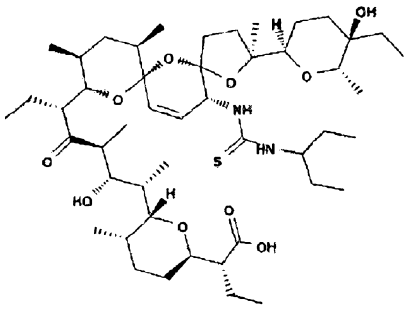
FLC-00346-1



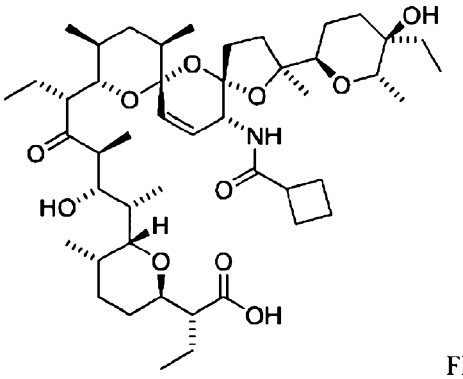
FLC-00347-1



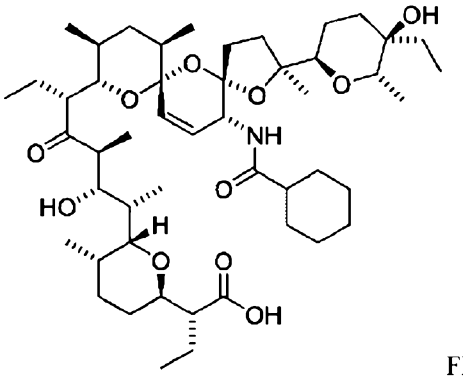
FLC-00467-1



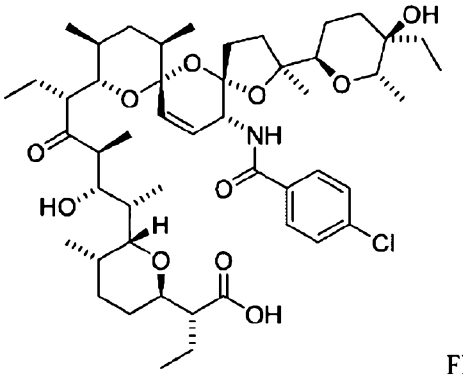
FLC-00771-1



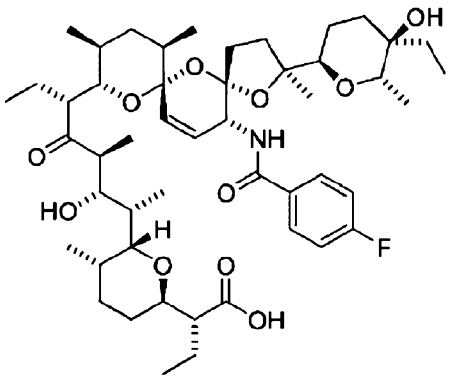
FLC-00463-1



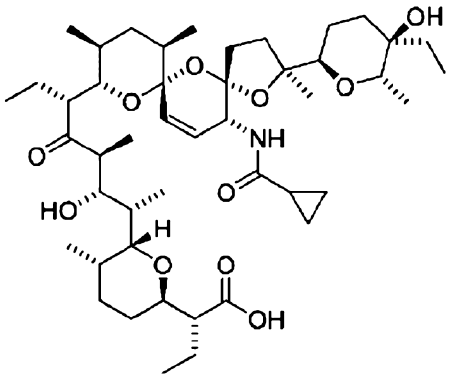
FLC-00464-1



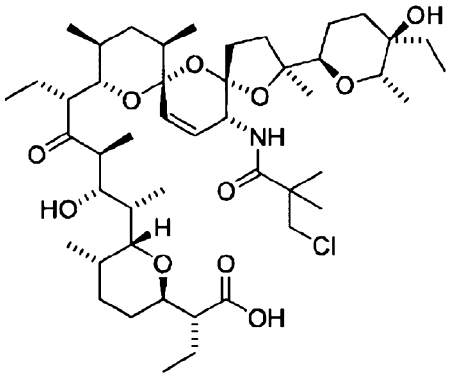
FLC-00469-1



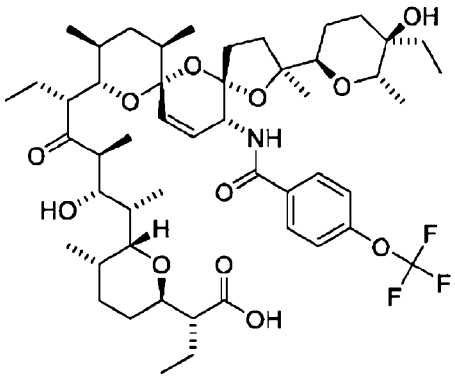
FLC-00470-1



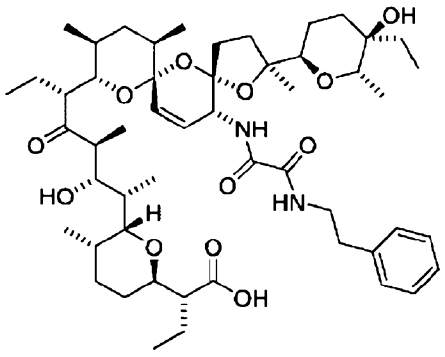
FLC-00472-1



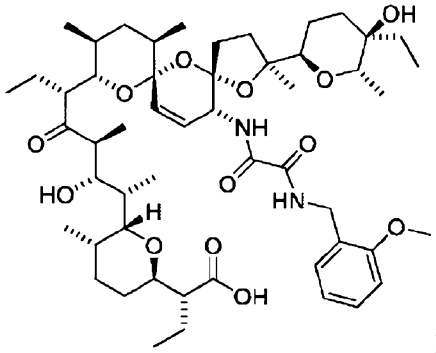
FLC-00473-1



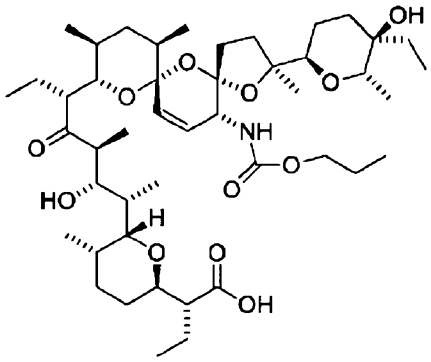
FLC-00486-1



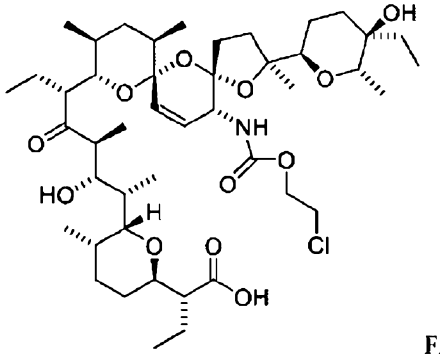
FLC-00457-1



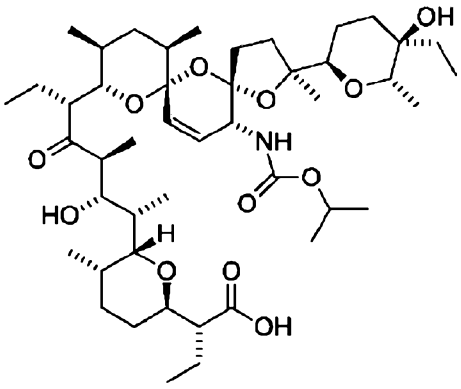
FLC-00491-1



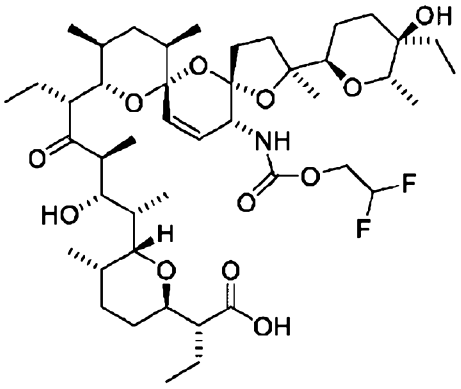
FLC-00424-1



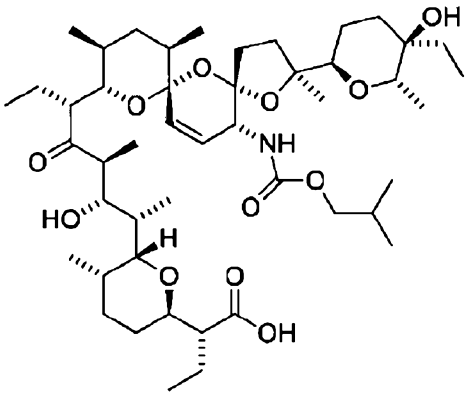
FLC-00436-1



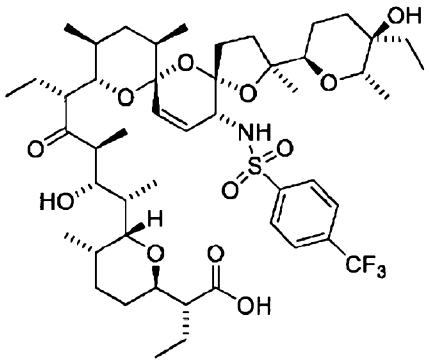
FLC-00439-1



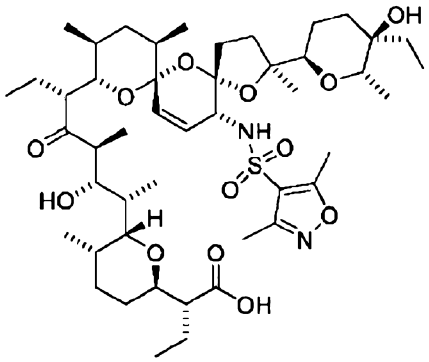
FLC-00446-1



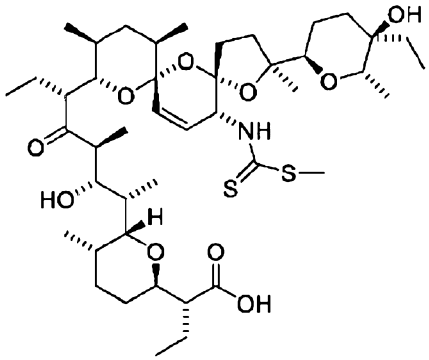
FLC-00466-1



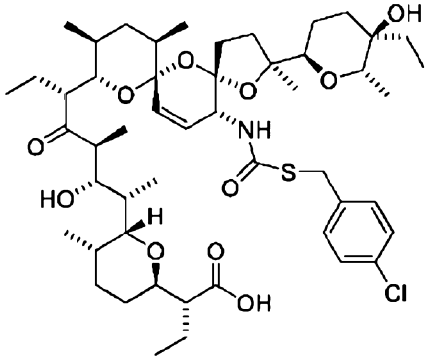
FLC-00468-1



FLC-00506-1



FLC-00475-1

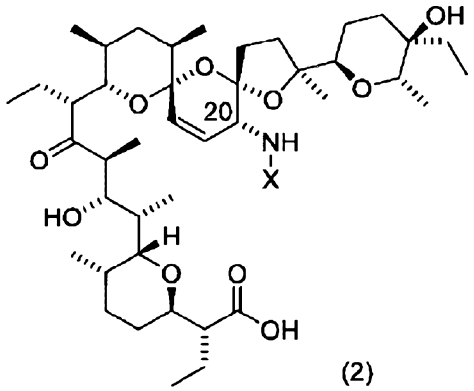


FLC-00553-1

lub sole powyższych związków.

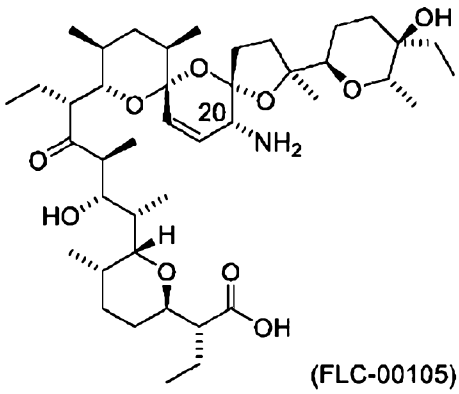
Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna zawierająca którykolwiek ze związków zdefiniowanych powyżej lub ich kombinacje oraz co najmniej jedną farmaceutycznie akceptowalną substancję pomocniczą.

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania C20-*N*-modyfikowanych pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



(2)

o strukturach określonych powyżej, w reakcji pomiędzy C20-aminosalinomycyną o wzorze FLC-00105:

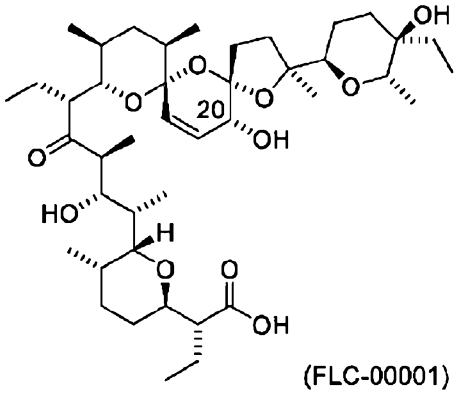


(FLC-00105)

lub jej soli,

otrzymanej w metodzie obejmującej następujące etapy:

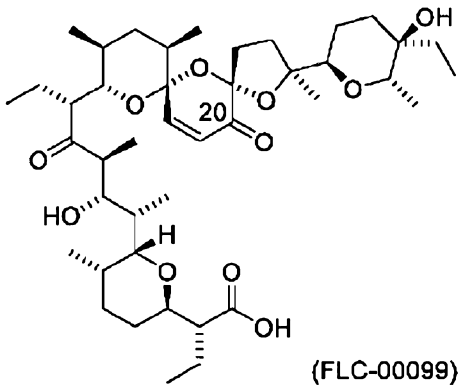
a. selektywne utlenianie grupy C20-hydroksylowej salinomycyny o wzorze FLC-00001 lub jej soli:



(FLC-00001)

gdzie jako środek utleniający stosuje się środki wybrane z grupy: sól pirydniowa lub pirymidyniowa lub ich pochodne, kwasu chlorochromowego (VI) lub dichromowego (VI), chlorochromianpirydyniowy, dichromianpirydyniowy, trójtlenek chromu(VI) CrO_3, korzystnie dichromianpirydyniowy,

b. stereoselektywne aminowanie redukcyjne otrzymanej C20-ketosalicynomycyny o wzorze FLC-00099 lub jej soli:

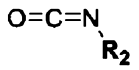


(FLC-00099)

gdzie jako środek aminujący stosuje się alkoholowy roztwór amoniaku i octan amonu, co prowadzi do utworzenia *in situ* iminowej pochodnej, która redukowana jest borowodorkiem metali alkalicznych sodu, potasu, litu lub ich pochodnymi, takimi jak cyjanoborowodorkiem, triacetoksyborowodorkiem, korzystnie cyjanoborowodorkiem sodu;

a:

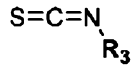
izocyjanianem o wzorze ogólnym (11), dającej moczniki C20-aminosalinomycyny



(11),

albo

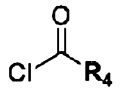
izotiocyjanianem o wzorze ogólnym (12), dającej tiomoczniki C20-aminosalinomycyny



(12),

albo

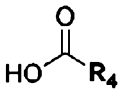
chlorkiem kwasowym o wzorze ogólnym (13), dającej amidy C20-aminosalinomycyny



(13),

albo

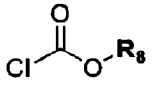
kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym (14), dającej amidy C20-aminosalinomycyny



(14),

albo

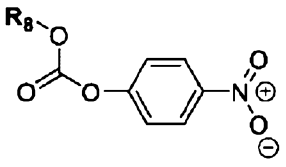
chloromrówczanem o wzorze ogólnym (15), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny



(15),

albo

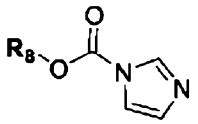
węglanem *p*-nitrofenylowym o wzorze ogólnym (16), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny



(16),

albo

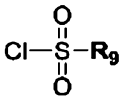
1-karboksyłanem imidazolu o wzorze ogólnym (17), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny



(17),

albo

chlorkiem sulfonowym o wzorze ogólnym (18), dającej sulfonamidy C20-aminosalinomycyny



(18),

albo

dwusiarczkiem węgla CS_2 i halogenkiem o wzorze ogólnym R_{10}-Y (19), gdzie Y = Br lub I, dającej ditiokarbaminiany C20-aminosalinomycyny,

albo

chlorkiem 4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynokarbonylowym,

albo

chlorkiem 3-(metylosulfonylo)-2-oksoimidazolidyno-1-karbonylowym,

albo

bezwodnikiem glutarowym dającej monoglutaramid C20-aminosalinomycyny,

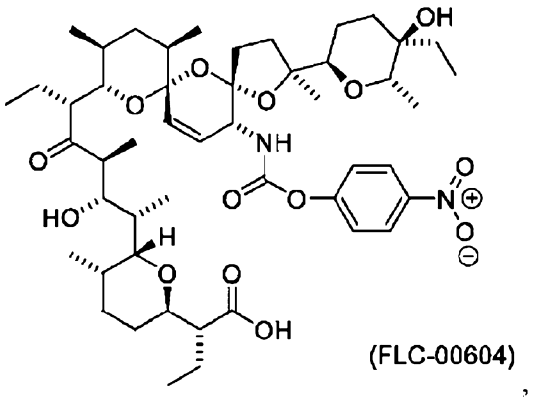
albo

pirowęglanem di-*tert*-butylu dającej *tert*-butylowy karbaminian C20-aminosalinomycyny

albo

bromkiem 2-bromoacetylu dającej 2-bromoacetamid C20-aminosalinomycyny.

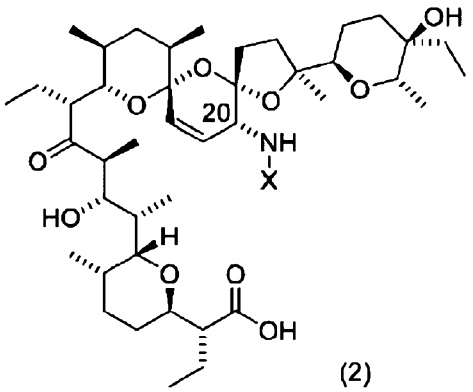
Przedmiotem wynalazku jest związek stanowiący uretan *p*-nitrofenylowy C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00604):



(FLC-00604),

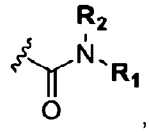
lub jego sól.

Uretan *p*-nitrofenylowy C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00604) związek pośredni związek do otrzymywania C20-*N*-modyfikowanych pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (2):

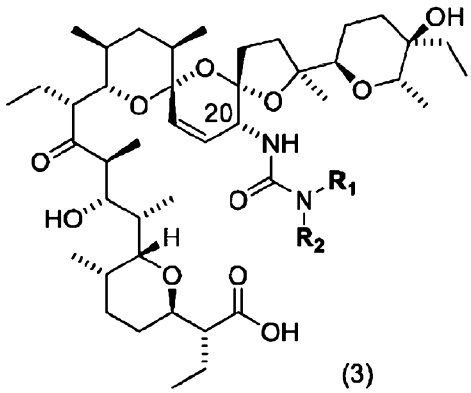


(2)

gdzie:

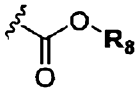


, wtedy związkami są *N'*-podstawione oraz *N',N'*-dipodstawione moczniki C20-aminosalinomycyny o wzorze ogólnym (3),

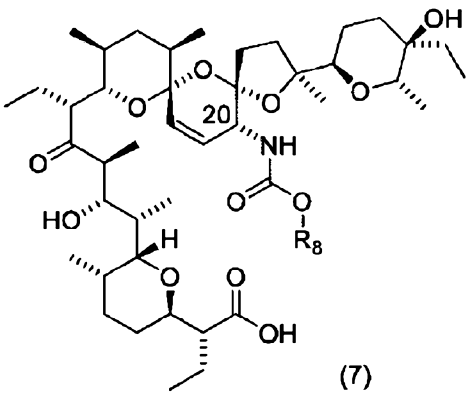


(3)

albo

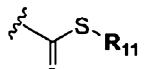


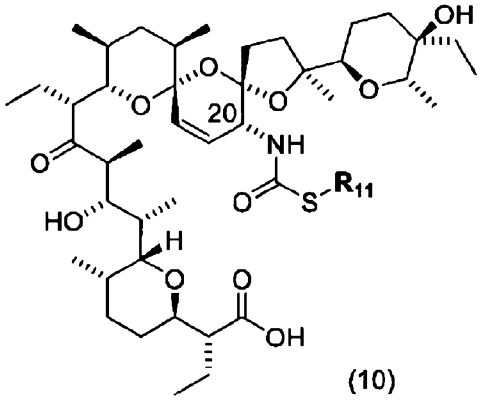
, wtedy związkami są uretany (karbaminiany) C20-aminosalinomycyny o wzorze ogólnym (7),



(7)

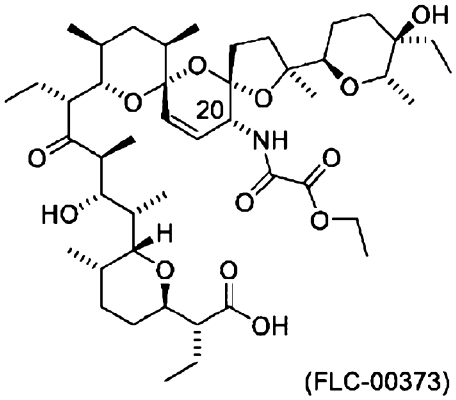
albo

X = , wtedy związkami są S-podstawione tiokarbaminiany C20-aminosalinomycny o wzorze ogólnym (10).



(10)

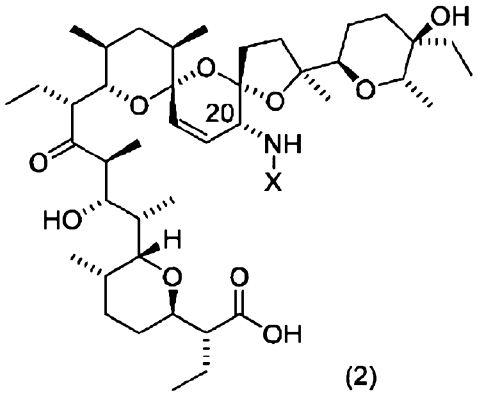
Przedmiotem wynalazku jest związek stanowiący szczawianową pochodną C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00373):



(FLC-00373),

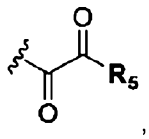
lub jej sól.

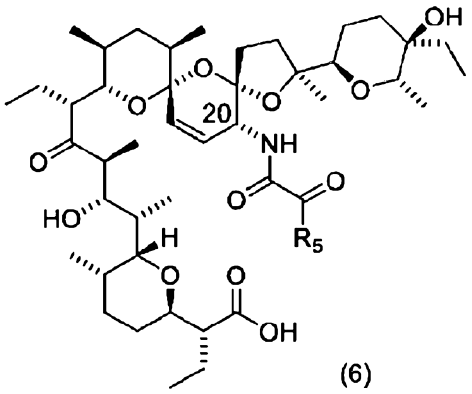
Szczawianowa pochodna C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00373) jest związkiem pośrednim do otrzymywania C20-*N*-modyfikowanych pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



(2)

gdzie:

X = , wtedy związkami są C20-*N*-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (6),



(6)

w którym R_5 oznacza $-NH_2$ lub $-NH-R_7$;

Przedmiotem wynalazku są związki określone powyżej do zastosowania jako lek.

Korzystnie zastosowaniem tym jest zastosowanie jako środek przeciwnowotworowy.

Związki określone powyżej charakteryzują się tym, że są do zastosowania w schorzeniach wybranych z grupy: białaczka, w tym nieograniczająco ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, szpiczak mnogi; niedrobnokomórkowy rak płuc, w tym nieograniczająco rak komórek nabłonkowych płuc, gruczolakorak płuc, rak płaskonabłonkowy ludzkiego płuca; rak jelita grubego (okrężnicy), w tym nieograniczająco gruczolakorak jelita grubego, rak nabłonka okrężnicy; nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, w tym nieograniczająco rak mózgu, taki jak glejak; czerniak, w tym nieograniczająco czerniak złośliwy, czerniak nabłonka, czerniak nienabłonkowy; nowotwór jajnika, w tym nieograniczająco nabłonkowy rak jajnika, torbielakogruczolakorak jajnika; nowotwór nerki, w tym nieograniczająco rak nerkowokomórkowy; nowotwór prostaty, w tym nieograniczająco gruczolakorak prostaty; nowotwór piersi, w tym nieograniczająco gruczolakorak piersi, zapalny rak piersi, gruczolakorak z przerzutami; rak żołądka; rak trzustki; mięsak i rak trzonu macicy, jak i jego lekooporny wariant; rak szyjki macicy; rak pęcherza.

Korzystnie schorzenia wybrane są z grupy: rak jajnika, czerniak, rak trzustki, rak płuca, rak wątroby, rak żołądka, złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny, białaczka bifenotypowa czy białaczka szpikowa.

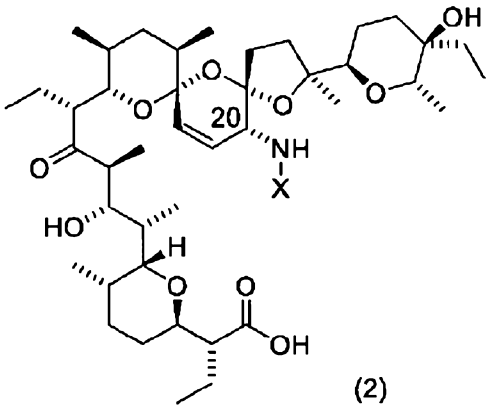
Szczegółowy opis wynalazku

Korzystne wykonania wynalazku są ujawnione w poniższym szczegółowym opisie oraz w załączonych zastrzeżeniach. Zdefiniowano tu bardziej szczegółowo różne przykłady wykonania wynalazku. Każdy z tak zdefiniowanych aspektów może być łączony z dowolnym innym aspektem lub aspektami, chyba że wyraźnie wskazano inaczej. W szczególności, dowolna z cech wskazanych jako preferowane lub korzystne może być połączona z dowolną inną cechą lub cechami wskazanymi jako korzystne lub preferowane.

Odniesienie w całym opisie do „przykładu wykonania" lub „aspektu" wynalazku oznacza, że określona cecha, struktura lub charakterystyka opisana w połączeniu z tym wykonaniem jest zawarta w co najmniej jednym wykonaniu niniejszego wynalazku. Tak więc wystąpienia zwrotów „przykład wykonania" lub „aspekt" w różnych miejscach tego opisu niekoniecznie odnoszą się do tego samego wykonania, ale mogą. Ponadto, szczególne cechy, struktury lub charakterystyki mogą być łączone w jakikolwiek odpowiedni sposób, co jest oczywiste dla znawcy w dziedzinie tego ujawnienia, w jednym lub większej liczbie przykładów wykonania. Ponadto, chociaż niektóre opisane tu aspekty wynalazku obejmują niektóre, ale nie inne cechy niż zawarte w innych przykładach wykonania, kombinacje cech z różnych przykładów wykonania mają być objęte zakresem wynalazku i tworzą różne przykłady wykonania, co

jest zrozumiałe przez znawców w dziedzinie. Dowolne z zastrzeganych przykładów wykonania mogą być używane w dowolnej kombinacji.

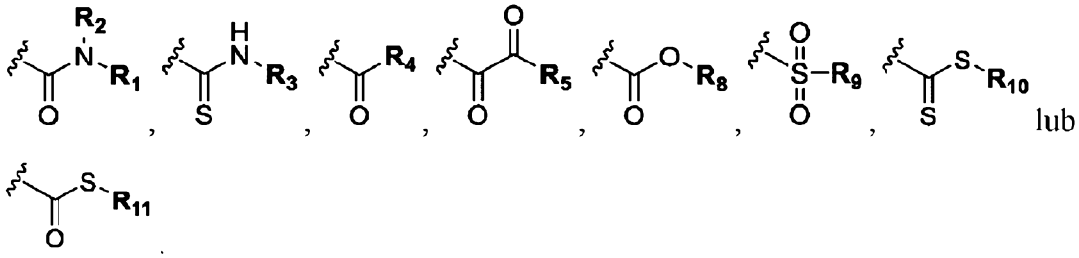
Przedmiotem wynalazku są związki stanowiące C20-*N*-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



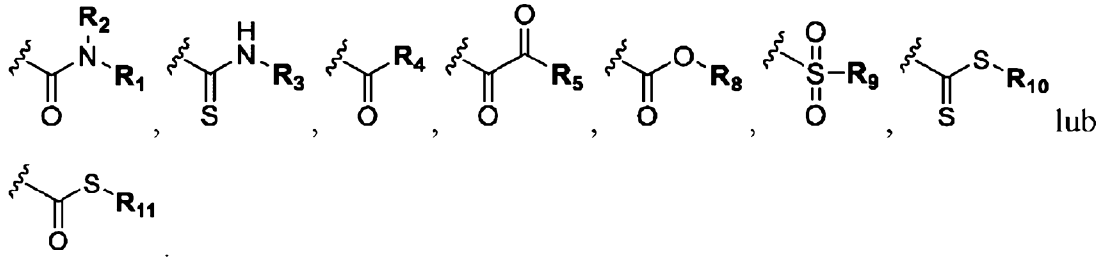
(2)

gdzie:

– X oznacza odpowiednio:

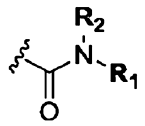
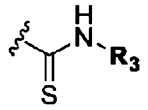
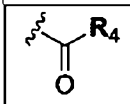
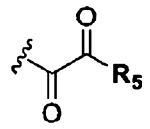
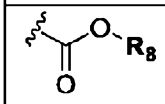
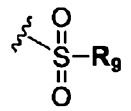
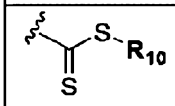
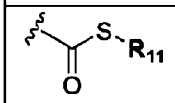


Związki według wynalazku mają konfigurację absolutną *R* na asymetrycznym atomie węgla C20. Konfiguracja absolutna nowych pochodnych na asymetrycznym atomie węgla C20 jest tożsama z konfiguracją absolutną na asymetrycznym atomie węgla C20 wyjściowej salinomycyny. Otrzymywanie nowych pochodnych salinomycyny według wynalazku zapewnia zatem retencję konfiguracji na asymetrycznym atomie węgla C20 salinomycyny. Ugrupowaniem X w związkach według wynalazku może być:

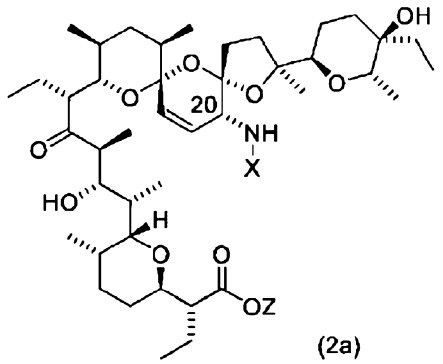


Dla wszystkich tutaj wymienionych typów nowych pochodnych salinomycyny podstawnik X oraz dalej podstawniki R_1–R_{11} zdefiniowano nieograniczająco szczegółowo powyżej oraz w zastrzeżeniach. Znawca będzie wiedział, iż inne podstawniki R_1–R_{11} podobne do wymienionych poniżej, nawet do wymienionych jako konkretne grupy, znajdują się również w zakresie wynalazku.

Dla X jak wymieniono wyżej zastrzega się niniejszym zgłoszeniem nowe typy pochodnych salinomycyny wykazujących działanie biologiczne. Na potrzeby opisu stosuje się następujące, skrótowe nazwy pochodnych:

X	Skrócona ogólna nazwa pochodnych
	moczniki C20-amino SAL, mocznikowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-mocznikowe pochodne salinomycyny
	tiomoczniki C20-amino SAL, tiomocznikowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-tiomocznikowe pochodne salinomycyny
	amidy C20-amino SAL, amidowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-amidowe pochodne salinomycyny
	szczawiany C20-amino SAL, szczawianowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-szczawianowe pochodne salinomycyny
	uretany C20-amino SAL, uretanowe (karbaminianowe) pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-uretanowe (karbaminianowe) pochodne salinomycyny
	sulfonamidy C20-amino SAL sulfonamidowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-sulfonamidowe pochodne salinomycyny
	ditiokarbaminiany C20-amino SAL, ditiokarbaminianowe pochodne C20-amino SAL, C20-*N*-ditiokarbaminianowe pochodne salinomycyny
	S-podstawione tiokarbaminiany C20-amino SAL, S-podstawione C20-*N*-tiokarbaminianowe pochodne salinomycyny

Związki według wynalazku korzystnie mogą występować również w postaci soli. Wzór ogólny soli pochodnych salinomycyny według wzoru wynalazku przedstawia wzór ogólny (2a):



(2a)

Korzystnymi solami związków według wynalazku są: sól sodowa, potasowa, litowa, cezowa. Wówczas Z we wzorze ogólnym (2a) jest odpowiednio: Na, K, Li, Cs. Korzystnie Z oznacza Na. W zakresie wynalazku są również sole z metalami dwuwartościowymi, takimi jak np. magnez.

W zakresie wiedzy znawcy w dziedzinie będzie wybór i dostosowanie warunków do otrzymania pochodnej kwasowej lub jej żądanej soli. Ekstrakcja salinomycyny oraz jej pochodnych z wodnym roztworem kwasu, np. kwasu siarkowego (VI), kwasu solnego, octowego, cytrynowego powoduje otrzymanie formy kwasowej (Z=H). Z drugiej strony, ekstrakcja salinomycyny oraz jej pochodnych z wodnym roztworem odpowiedniej soli nieorganicznej skutkuje otrzymaniem związków w postaci soli (Z=Na, K, Li, Cs). Korzystnie dla otrzymania sodowej, potasowej lub litowej soli związku według wynalazku stosuje się ekstrakcję z węglanem lub wodorowęglanem sodu, potasu, litu lub cezu.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja zawierająca związek według wynalazku oraz co najmniej jedną farmaceutycznie akceptowalną substancję pomocniczą. Farmaceutycznie akceptowalne substancje pomocnicze są znane w dziedzinie i przedstawione przykładowo w Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edycja E. W. Martin, Mack Publishing Company, wydanie 19, Easton, Pa. Korzystnie kompozycja zawiera jeden związek według wynalazku oraz co najmniej jedną farmaceutycznie akceptowalną substancję pomocniczą.

Wykaz stosowanych skrótów:

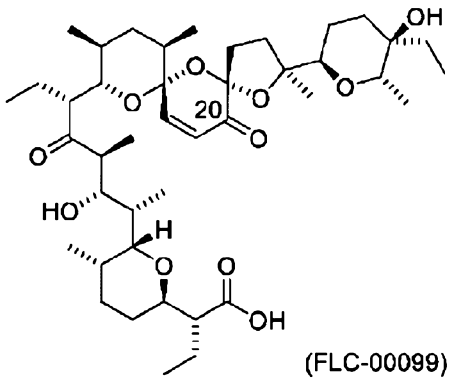
AcOH – kwas octowy
AcOEt – octan etylu
Boc_2O – pirowęglan di-*tert*-butylu
C20-amino SAL – C20-aminosalinomycyna
C20-keto SAL – C20-ketosalinomycyna
CDI – 1,1'-karbonylodiimidazol
CS_2 – dwusiarczek węgla
DBU – 1,8-Diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCC – *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid
DCE – dichloroetan
DCM – dichlorometan
DIC – *N,N'*-diizopropylokarbodiimid
DIPEA – *N,N*-diizopropyloetyloamina
DMA – dimetyloacetamid
DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna
DMF – *N,N*-dimetyloformamid
EDCI – 1-etyl-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid
ELS – detektor rozpraszający światło przez odparowanie
ESI-MS – spektrometria masowa z jonizacją elektrosprejem
eq. – ekwiwalent (równoważnik) molowy
HATU – heksafluorofosforan 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowy
i-PrOH – izopropanol
LC-MS – chromatograf cieczowy sprzężony ze spektrometrem mas
MeCN – acetonitryl
MeOH – metanol
$NaBH_3CN$ – cyjanoborowodorek sodu
NMP – *N*-metylopirolidon
NMR – magnetyczny rezonans jądrowy
PCC – chlorochromian pirydyniowy
PDC – dichromian pirydyniowy
p-TsOH – kwas *para*-toluenosulfonowy
Py – pirydyna
RT – temperatura pokojowa
SAL – oznacza resztę / fragment salinomycyny
TBTU – tetrafluoroboran O-(benzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametylouroniowy
TEA – trietyloamina
THF – tetrahydrofuran
TLC – chromatografia cienkowarstwowa

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania związków stanowiących wynalazek, który polega na reakcjach według schematów przedstawionych poniżej.

Zaobserwowano, iż związki pośrednie do syntezy C20-*N*-modyfikowanych pochodnych salinomycyny są również innowacyjne bowiem synteza z ich udziałem niesie wiele korzyści.

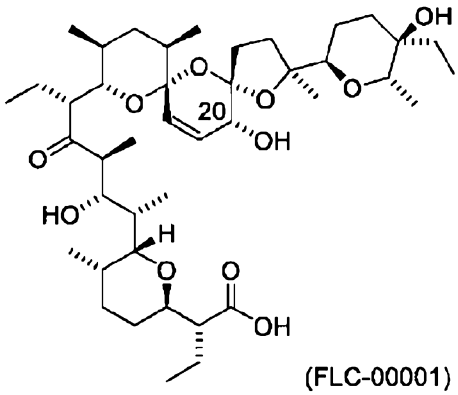
Jednym ze związków pośrednich jest C20-amino SAL o wzorze FLC-00105, jak również związek pośredni C20-keto SAL o wzorze FLC-00099, który jest związkiem pośrednim do syntezy C20-amino SAL.

Sposób otrzymywania produktu pośredniego, C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099 lub jej soli:



(FLC-00099)

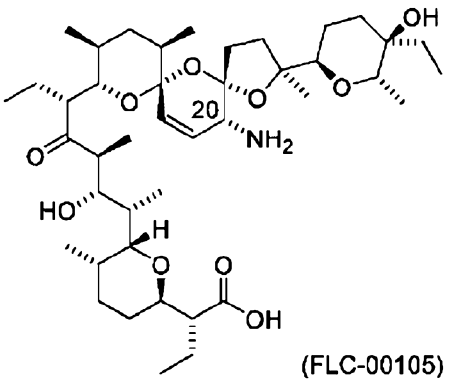
do wytwarzania związków według wynalazku przedstawia się następująco. Przeprowadza się selektywne utlenienie grupy C20-hydroksylowej salinomycyny o wzorze FLC-00001:



(FLC-00001)

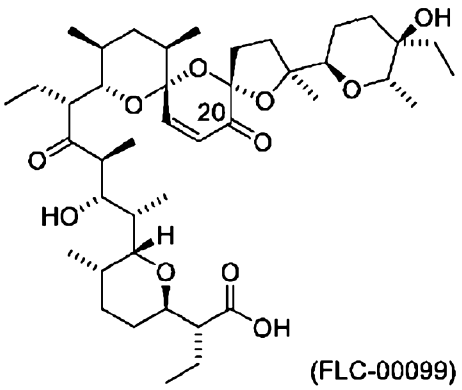
lub jej soli, gdzie jako środek utleniający stosuje się środki wybrane z grupy: sól pirydyniowa lub pirymidyniowa lub ich pochodne, kwasu chlorochromowego (VI) lub dichromowego (VI), chlorochromianpirydyniowy, dichromianpirydyniowy, trójtlenek chromu (VI) CrO_3, korzystnie dichromianpirydyniowy.

Produkt pośredni w otrzymywaniu związków według wynalazku, C20-aminosalinomycynę o wzorze FLC-00105 lub jej sól:



(FLC-00105)

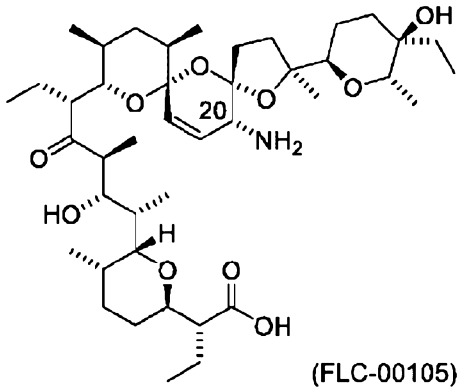
wytwarza się sposobem polegającym na stereoselektywnym aminowaniu redukcyjnym C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099 lub jej soli:



(FLC-00099)

otrzymanym powyższym sposobem. Jako środek aminujący stosuje się alkoholowy roztwór amoniaku i octan amonu, co prowadzi do utworzenia *in situ* iminowej pochodnej, która redukowana jest borowodorkiem metali alkalicznych sodu, potasu, litu lub ich pochodnymi, takimi jak cyjanoborowodorkiem, triacetoksyborowodorkiem, korzystnie cyjanoborowodorkiem sodu.

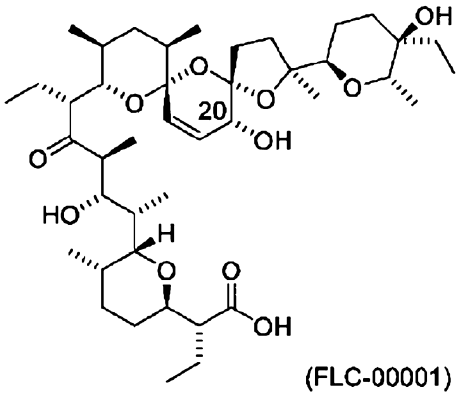
Produkt pośredni C20-aminosalinomycynę o wzorze FLC-00105 lub jej sól:



(FLC-00105)

do wytwarzania związków zdefiniowanych powyżej, otrzymać można zatem sposobem obejmującym następujące etapy:

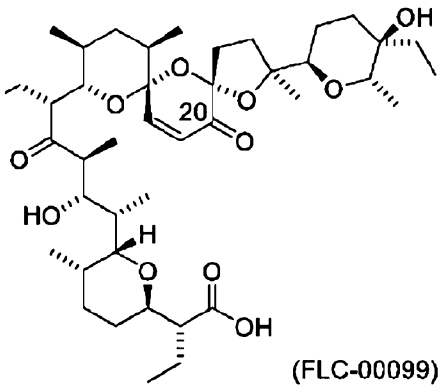
a. selektywne utlenianie grupy C20-hydroksylowej salinomycyny o wzorze FLC-00001:



(FLC-00001)

przeprowadzone jak określono powyżej,

b. stereoselektywne aminowanie redukcyjne otrzymanej C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099:

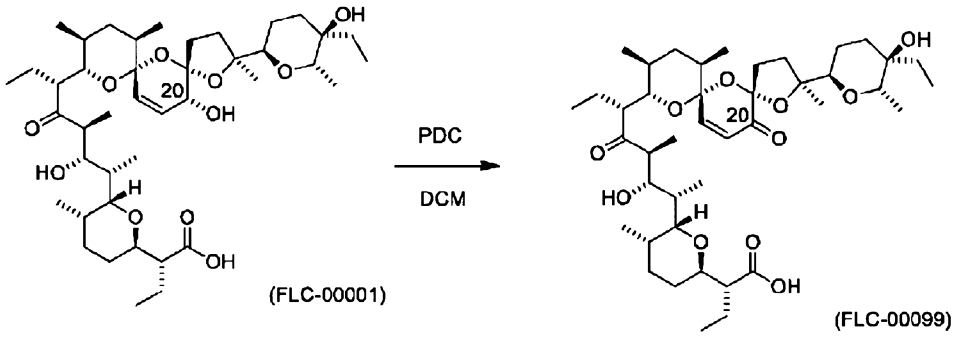


(FLC-00099)

przeprowadzone jak określono powyżej.

Sposób otrzymywania C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099

Związek pośredni C20-keto SAL o wzorze FLC-00099 lub jego sól otrzymuje się według Schematu 1.



(FLC-00001) (FLC-00099)

Schemat 1.

Sposób ten obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

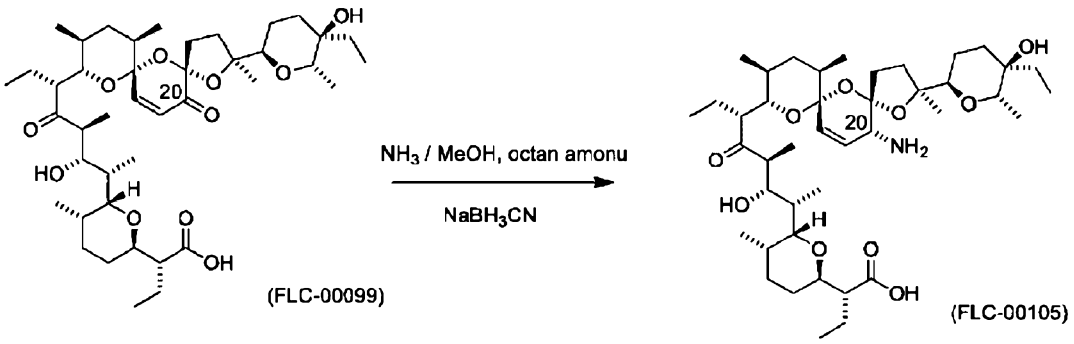
Sposób otrzymywania FLC-00099 obejmuje selektywne utlenienie grupy C20-hydroksylowej salinomycyny o wzorze FLC-00001 zachodzące w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, takich jak DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), sulfolanie, lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen, pirydyna) lub w mieszaninie rozpuszczalników, korzystnie w temperaturze pokojowej. Jako środek utleniający stosuje się sól pirydyniową lub pirymidyniową (lub ich pochodne) kwasu chlorochromowego (VI) oraz dwuchromowego (VI), chlorochromian pirydyniowy (PCC) lub dichromian pirydyniowy (PDC) lub trójtlenek chromu (VI) CrO_3, korzystnie dichromian pirydyniowy (PDC). Metoda ta znacząco różni się od literaturowej z wykorzystaniem aktywowanego tlenku manganu(IV) [według: EP3191493 lub Mai *et al., Nature Chemistry*, 9, 2017, 1025–1033], została ona opracowana na potrzeby wynalazku. Opracowana metoda pozwoliła znacząco skrócić czas otrzymywania C20-keto SAL, z kilku dni do nawet kilku godzin. Dodatkowo pozwala ona wyeliminować użycie tlenku manganu(IV) stosowanego w metodzie według stanu techniki, którego skuteczność zależy od jego formy krystalicznej oraz od dostawcy odczynnika. Wiązało się z wieloma problemami syntetycznymi, zdarzało się, że reakcja w ogóle nie zachodziła bądź zachodziła z niską wydajnością.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się przy użyciu chromatografii kolumnowej, korzystnie przy pomocy chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką oraz mieszaninę rozpuszczalników organicznych. Frakcje zawierające właściwy produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, korzystnie w DCM lub w chloroformie lub

w AcOEt, po czym przemywa się wodnym roztworem odpowiedniej soli (węglanu lub wodorowęglanu, np. sodu lub potasu lub litu), bądź wodnym roztworem kwasu, np. siarkowego (VI) (H_2SO_4) lub solnego (HCl). Warstwę organiczną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie odparowuje z *n*-pentanem lub MeCN lub poddaje liofilizacji, np. z dioksanu. Uzyskanie właściwego związku zostało potwierdzone metodami analitycznymi TLC, LC-MS, ^1H NMR oraz ^{13}C NMR.

Sposób otrzymywania C20-aminosalinomycyny o wzorze FLC-00105

Związek pośredni C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 lub jego sól otrzymuje się według Schematu 2 z C20-keto SAL o wzorze FLC-00099:



Schemat 2.

Sposób otrzymywania związku pośredniego obejmuje stereoselektywne aminowanie redukcyjne C20-keto SAL o wzorze FLC-00099, lub jego soli, gdzie jako środek aminujący stosuje się alkoholowy roztwór amoniaku i octanu amonu, co prowadzi do utworzenia *in situ* iminowej pochodnej, która redukowana jest borowodorkiem metali alkalicznych (sodu, potasu, litu) lub ich pochodnymi, cyjanoborowodorkiem, triacetoksyborowodorkiem, korzystnie cyjanoborowodorkiem sodu. C20-ketosalinomycynę o wzorze FLC-00099 otrzymuje się jak powyżej zgodnie ze Schematem 1.

Doniesienia literaturowe dotyczące otrzymywania C20-aminosalinomycyny o wzorze FLC-00105 [EP3191493 lub Mai *et al, Nature Chemistry, 9*, 2017, 1025–1033] bazują na typowym podejściu, gdzie do zachowania konfiguracji na węglu stanowiącym centrum reakcji stosuje się redukcję z zastosowaniem soli ceru. Przy opracowywaniu niniejszego wynalazku zaskakująco ustalono, że stosowanie soli ceru nie jest konieczne do zachowania stereochemii na węglu C20 i pozwala uzyskać C20-amino SAL z zachowaniem stereochemii wyjściowej salinomycyny. Reakcję prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, propanol, formamid, DMA, NMP, DMF, AcOH lub w ich mieszaninie, korzystnie w metanolu, w temperaturze pokojowej lub temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się przy użyciu chromatografii kolumnowej, korzystnie przy pomocy chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką oraz mieszaninę rozpuszczalników organicznych. Frakcje zawierające właściwy produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, korzystnie w DCM lub w chloroformie lub w AcOEt, po czym przemywa się wodnym roztworem odpowiedniej soli (węglanu lub wodorowęglanu, np. sodu lub potasu lub litu), bądź wodnym roztworem kwasu, np. siarkowego (VI) (H_2SO_4) lub solnego (HCl). Warstwę organiczną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie odparowuje z *n*-pentanem lub MeCN lub poddaje liofilizacji, np. z dioksanu.

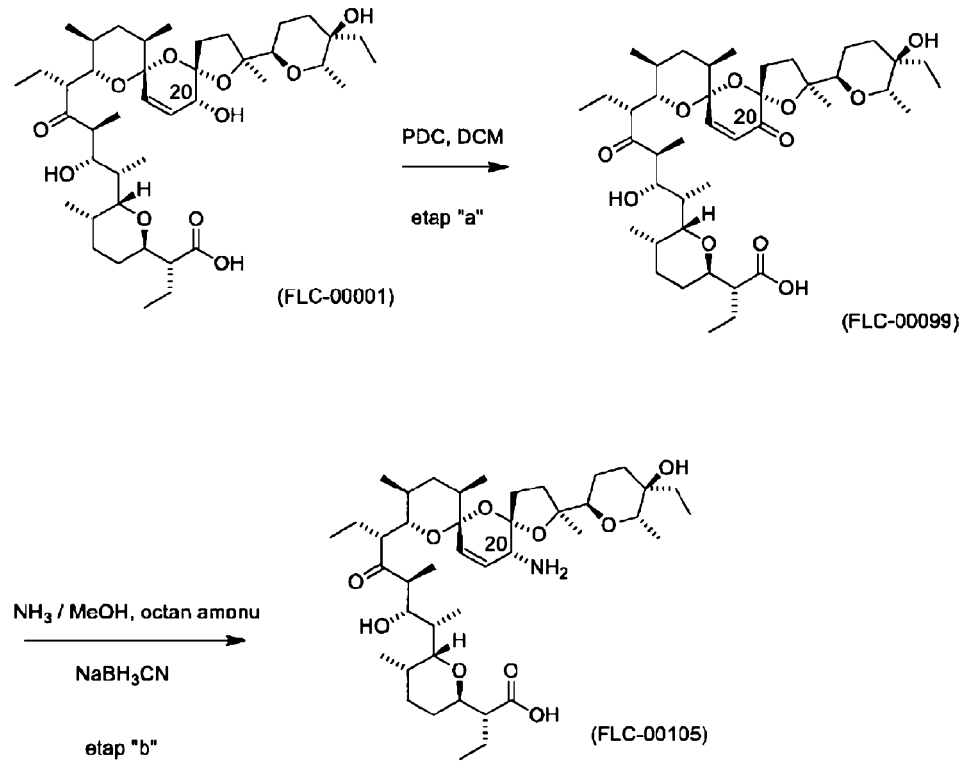
Ogólnie przedstawiona w stanie techniki konwersja związku o wzorze FLC-00099 w związek o wzorze FLC-00105 została na potrzeby wynalazku dopracowana i zmodyfikowana. Zmodyfikowana procedura otrzymywania związku o wzorze FLC-00105 obejmuje użycie alkoholowego roztworu amoniaku oraz octanu amonu, gdzie octan amonu pełni dwojaką rolę, dostarcza amoniak do reakcji oraz jednocześnie forma octanu pełni rolę buforu, nie jest zatem konieczne generowanie buforu poprzez mieszanie kwasu octowego z komponentem aminowym (roztworem amoniaku w tym przypadku), jak ma to miejsce według literaturowej procedury: EP3191493 lub Mai *et al., Nature Chemistry, 9*, 2017, 1025–1033. Dodatkowo reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika a nie w temperaturze pokojowej (co znacznie przyspiesza szybkość reakcji, do kilku godzin), oraz wyeliminowano sól

ceru $CeCl_3*7H_2O$, która miała zapewniać zachowanie odpowiedniej stereochemii [według ogólnej procedury opisanej w: EP3191493 lub Mai *et al., Nature Chemistry, 9*, 2017, 1025–1033]. Ilość soli ceru konieczna do przeprowadzenia reakcji według procedury literaturowej wynosi aż 1 eq, zatem nie wykorzystywanie jej w tej przemianie daje korzyść nie tylko ekonomiczną ale i środowiskową. Poza tym wydajność opracowanej nowej procedury redukcyjnego aminowania mieści się zakresie 65–75%, natomiast dane literaturowe procedury według stanu techniki wskazują na wydajności w zakresie 18–48% w zależności od użytej aminy. Uzyskanie właściwego związku zostało potwierdzone metodami analitycznymi TLC, LC-MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR oraz analizą rentgenograficzną kryształu. Analiza rentgenograficzna (informacja w części przykładów) potwierdza dodatkowo konfigurację przy atomie węgla C-20 aminosalinomycyny.

Sposób otrzymywania produktu pośredniego C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 lub jej soli obejmuje dwa etapy:

a) selektywne utlenianie grupy C20-hydroksylowej SAL o wzorze FLC-00001 lub jej soli (metodą opisaną powyżej według Schematu 1),
b) oraz stereoselektywne aminowanie redukcyjne otrzymanej C20-keto SAL o wzorze FLC-00099 lub jej soli (metodą opisaną powyżej według Schematu 2),

według Schematu 3:

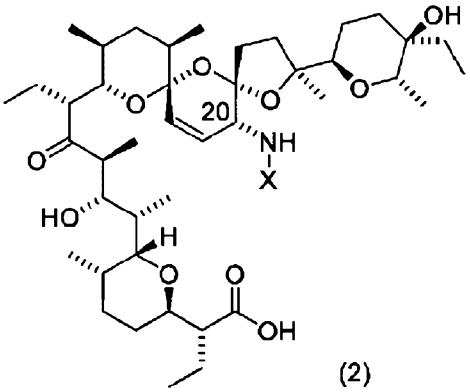


Schemat 3.

W sposobie tym wykorzystuje się przemiany opisane wyżej według Schematu 1 i Schematu 2.

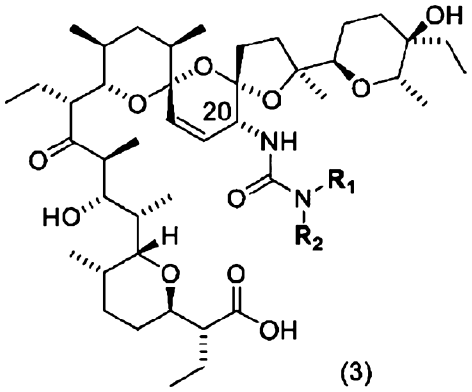
Poprzez opracowanie nowych sposobów otrzymywania C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099 oraz C20-amino SAL o wzorze FLC-00105, lub ich soli, rozwiązano problem techniczny związany z zapewnieniem skutecznej, łagodnej i wykluczającej problematyczne reagenty używane w znanych sposobach ze stanu techniki.

Poniżej opisano poszczególne sposoby syntezy kolejnych typów C20-*N*-modyfikowanych pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



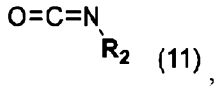
(2)

Sposób otrzymywania moczników C20-amino SAL o wzorze ogólnym (3):



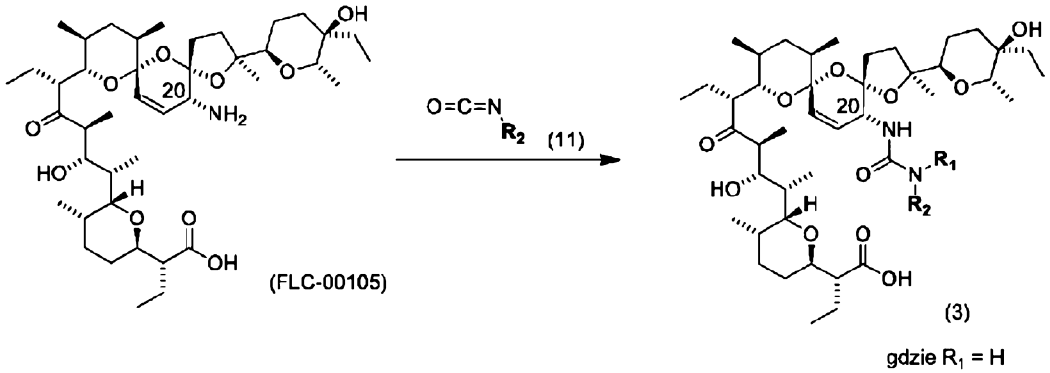
(3)

Pochodne salionomycyny o wzorze ogólnym (3) można otrzymać na dwa sposoby. Pierwszy sposób polega na reakcji według Schematu 4 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 a izocyjanianem o wzorze ogólnym (11):



(11),

w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.



Schemat 4.

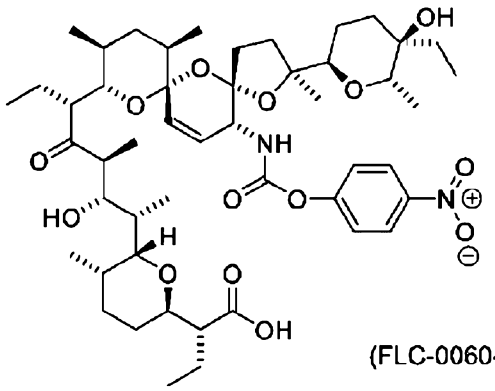
Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11) prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, np. w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej. Korzystne jest również prowadzenie reakcji w warunkach bezwodnych.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz / lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się przy użyciu chromatografii kolumnowej, korzystnie przy pomocy chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką oraz mieszaninę rozpuszczalników organicznych. Frakcje zawierające właściwy produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, korzystnie w DCM lub w chloroformie lub w AcOEt, po czym przemywa się wodnym roztworem odpowiedniej soli (węglanu lub wodorowęglanu, np. sodu lub potasu lub litu), bądź wodnym roztworem kwasu, np. siarkowego (VI) (H_2SO_4) lub solnego (HCl). Warstwę organiczną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie odparowuje z *n*-pentanem lub MeCN lub poddaje liofilizacji, np. z dioksanu.

W trakcie prowadzenia powyższej syntezy, poprzez przekształcenie C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 w związki stanowiące przedmiot wynalazku o wzorze ogólnym (3), z wykorzystaniem izocyjanianów oznaczonych wzorem ogólnym (11), zaobserwowano, iż w celu otrzymania części pochodnych metoda ta okazała się niemożliwa do wykorzystania ze względu na komercyjną niedostępność odpowiednich izocyjanianów koniecznych do uzyskania korzystnych, zaplanowanych pochodnych. Poza tym powyżej opisana metoda nie pozwala uzyskać pochodnych o wzorze ogólnym (3), gdzie $R_1 \neq H$ $R_2 \neq H$, czyli *N',N'*-dipodstawionych moczników C20-amino SAL. Standardowo, *N',N'*-dipodstawione moczniki otrzymuje się w reakcji grupy aminowej z odpowiednim chlorkiem karbamoilowym, jednak w przypadku C20-amino SAL konwersja taka okazała się niskowydajna lub niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na niestabilność pochodnej salinomycyny w warunkach tej przemiany. W tych przypadkach ustalono, iż aby dokonać konwersji do właściwej pochodnej końcowej, najpierw należy przekształcić C20-amino SAL w związek pośredni:

– uretan *p*-nitrofenylowy C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604):



(FLC-00604)

a następnie w łagodnych warunkach dokonać jego konwersji w pożądane C20-*N*-mocznikowe pochodne SAL o wzorze ogólnym (3).

W związku z tym, innym korzystnym przykładem otrzymywania C20-*N*-mocznikowych pochodnych SAL jest reakcja pomiędzy wspomnianym uretanem *p*-nitrofenylowym C20-amino SAL o wzorze FLC-00604 (otrzymywanym z C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 w sposób opisany poniżej),

a:

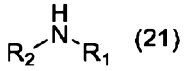
aminą pierwszorzędową o wzorze ogólnym (20):

R_2-NH_2 (20)

w której R_2 ma wyżej podane znaczenie;

albo

aminą drugorzędową o wzorze ogólnym (21):

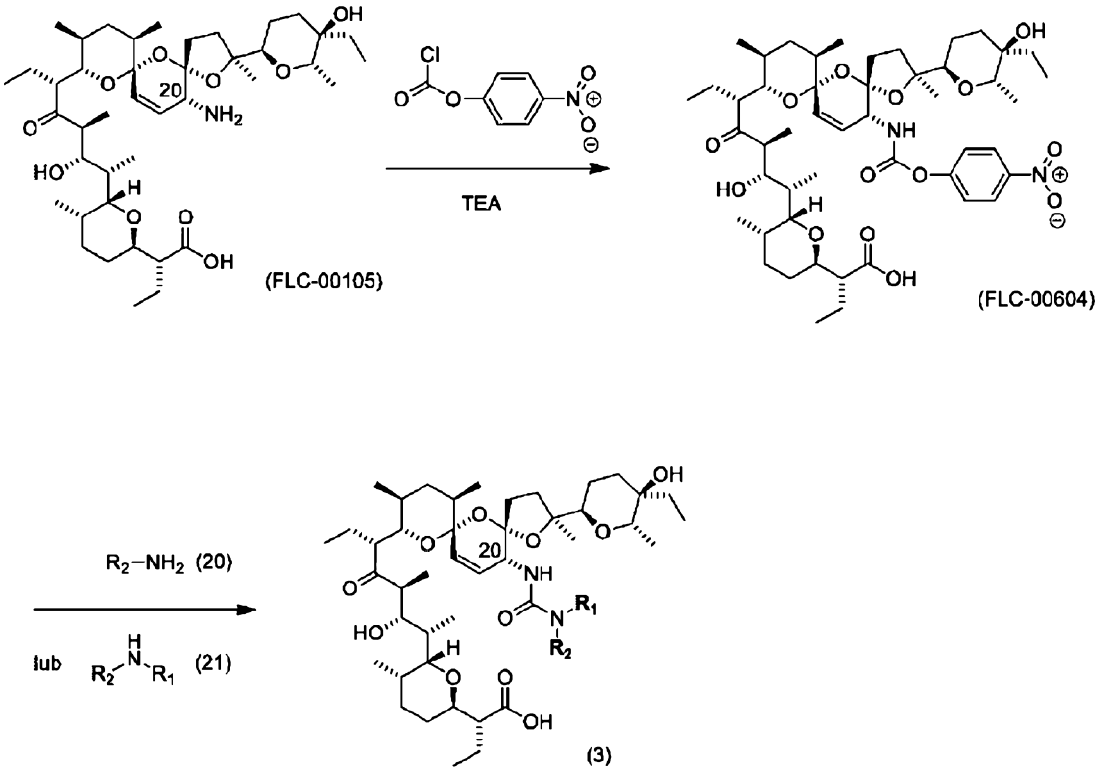


(21)

w której R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

C20-amino SAL otrzymana w sposób opisany powyżej jest przekształcana w uretan FLC-00604, który jest wykorzystywany do syntezy pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (3).

Pochodne o wzorze ogólnym (3) otrzymuje się według Schematu 5.



Schemat 5.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

W pierwszym etapie otrzymuje się z C20-amino SAL uretan *p*-nitrofenylowy C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604), a następnie otrzymuje się związek (3) w reakcji uretanu z podstawioną aminą o wzorze ogólnym (20) lub (21).

Uretan *p*-nitrofenylowy C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604) jest nową pochodną salinomycyny, która jest przedmiotem wynalazku jako związek pośredni do otrzymywania finalnych związków według wynalazku. Znane były analogiczne pochodne (uretan fenylowy czy uretan *p*-nitrobenzylowy C20-*epi*-aminosalinomycyny – analogi o odwróconej konfiguracji przy asymetrycznym atomie węgla C20 [Li et al., *European Journal of Medicinale Chemistry*, 148, 2018, 279–290]), ale do tej pory nie otrzymano takiej pochodnej dla C20-amino SAL. Pochodna ta rozwiązuje problem techniczny związany z utrudnionym lub niemożliwym otrzymaniem związków według wynalazku o właściwościach biologicznych. Konwersja do finalnych pochodnych z wykorzystaniem tego związku pośredniego jest wygodna i zachodzi w łagodnych warunkach niepowodujących rozpadu pochodnych C20-amino SAL.

Otrzymywanie uretanu p-nitrofenylowego C20-amino SAL:

Uretan *p*-nitrofenylowy C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604) otrzymywany jest z C20-amino SAL w reakcji z chloromrówczanem *p*-nitrofenylowym w obecności zasady. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w obniżonej temperaturze lub temperaturze pokojowej, korzystnie w obniżonej temperaturze. Jako zasadę stosuje się aminę ali-

fatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, *tert*-butyloaminę, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie TEA lub DIPEA.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się rozpuszczalnikiem chloroalifatycznym, DCM, DCE, chloroformie, korzystnie DCM i przemywa kilkakrotnie wodą. Warstwę organiczną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie odparowuje z *n*-pentanem lub MeCN lub poddaje liofilizacji, np. z dioksanu i wykorzystuje się w kolejnym etapie prowadzącym do pożądanych pochodnych według wynalazku.

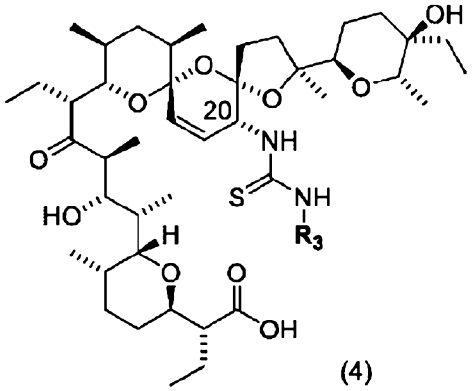
Przekształcenie C20-amino SAL z wykorzystaniem etapu otrzymywania uretanu *p*-nitrofenylowego C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604) stosuje się do wytwarzania szeregu innych pochodnych według wynalazku, mocznikowych pochodnych C20-amino SAL, których nie można było otrzymać metodą bezpośredniego przekształcenia z C20-amino SAL, jak również innych pochodnych według wynalazku, o czym będzie szerzej poniżej.

Zatem drugi sposób otrzymywania mocznikowych pochodnych C20-amino SAL polega na zmieszaniu uretanu o wzorze FLC-00604 z aminą pierwszorzędową o wzorze ogólnym (20) lub aminą drugorzędową o wzorze ogólnym (21) w obecności zasady (Schemat 5). Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen), korzystnie w THF lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, *tert*-butyloaminę, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie DIPEA lub TEA.

Po zakończeniu reakcji postępuje się analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

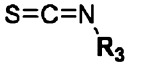
Inną korzystną metodą otrzymywania C20-*N*-mocznikowych pochodnych salinomycyny jest reakcja C20-amino SAL (FLC-00105) z chlorkiem 4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynokarbonylowym, dająca pochodną FLC-00518 albo chlorkiem 3-(metylosulfonylo)-2-oksoimidazolidyno-1-karbonylowym, dającą pochodną FLC-00519 – w warunkach analogicznych do reakcji C20-amino SAL (FLC-00105) z chlorkami kwasowymi o wzorze ogólnym (13), którą opisano poniżej.

Sposób otrzymywania tiomoczników C20-amino SAL o wzorze ogólnym (4):



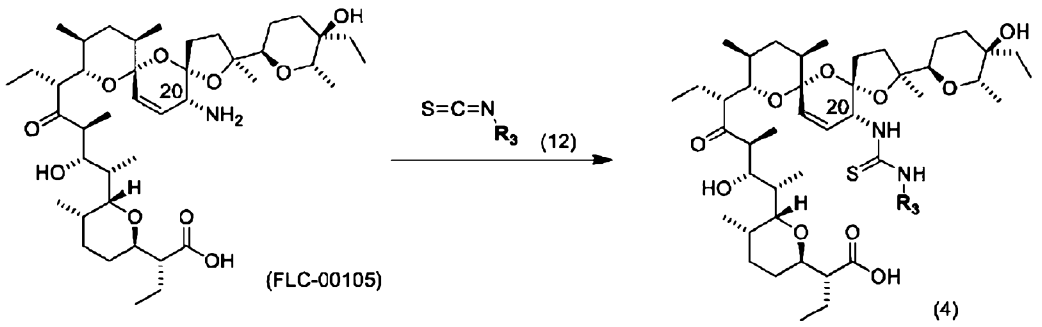
(4)

Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (4) otrzymuje się według przemiany przedstawionej na Schemacie 6 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105, a izotiocyjanianem o wzorze ogólnym (12):



(12),

w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie.

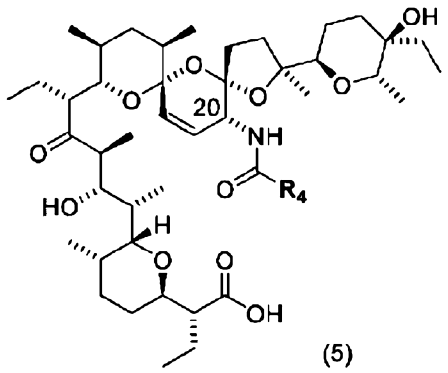


Schemat 6.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

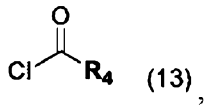
Reakcję C20-amino SAL z izotiocyjanianem o wzorze ogólnym (12) prowadzi się analogicznie do opisanej powyżej reakcji C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11). Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się THF.

Sposób otrzymywania amidów C20-amino SAL o wzorze ogólnym (5):

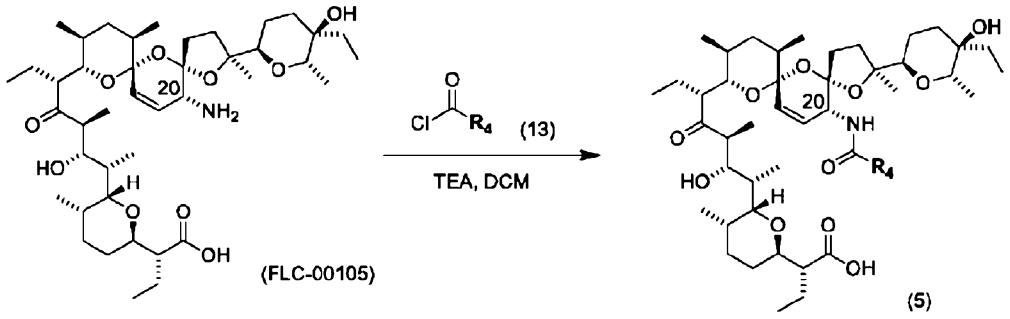


Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (5) można otrzymać różnymi sposobami.

Pierwszy sposób otrzymywania amidowych pochodnych C20-amino SAL polega na reakcji według Schematu 7 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 a chlorkiem kwasowym o wzorze ogólnym (13):



w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie.



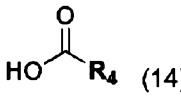
Schemat 7.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję C20-amino SAL z chlorkiem kwasowym o wzorze ogólnym (13) prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej, w obecności zasady. Korzystne jest również prowadzenie reakcji w warunkach bezwodnych. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, *tert*-butyloamina, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie DIPEA lub TEA.

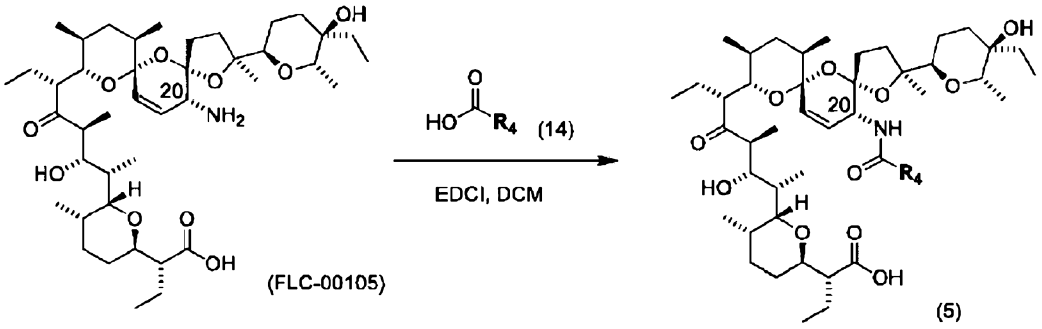
Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Jeżeli w mieszaninie reakcyjnej obecny jest produkt uboczny z dodatkowym fragmentem pochodzącym od użytego chlorku kwasowego o wzorze ogólnym (13), warstwę organiczną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje się MeCN z dodatkiem 1M NaOH i miesza w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu hydrolizy, korzystnie stopień hydrolizy kontroluje się za pomocą LC-MS, mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje dwukrotnie DCM. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się przy użyciu chromatografii kolumnowej, korzystnie przy pomocy chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką oraz mieszaninę rozpuszczalników organicznych. Frakcje zawierające właściwy produkt łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, korzystnie w DCM lub w chloroformie lub w AcOEt, po czym przemywa się wodnym roztworem odpowiedniej soli (węglanu lub wodorowęglanu, np. sodu lub potasu lub litu), bądź wodnym roztworem kwasu, np. siarkowego (VI) (H_2SO_4) lub solnego (HCl). Warstwę organiczną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie kilkakrotnie odparowuje z *n*-pentanem lub MeCN lub poddaje liofilizacji, np. z dioksanu.

Kolejny sposób syntezy C20-*N*-amidowych pochodnych SAL polega na reakcji według Schematu 8 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym (14):



(14),

w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie.



Schemat 8.

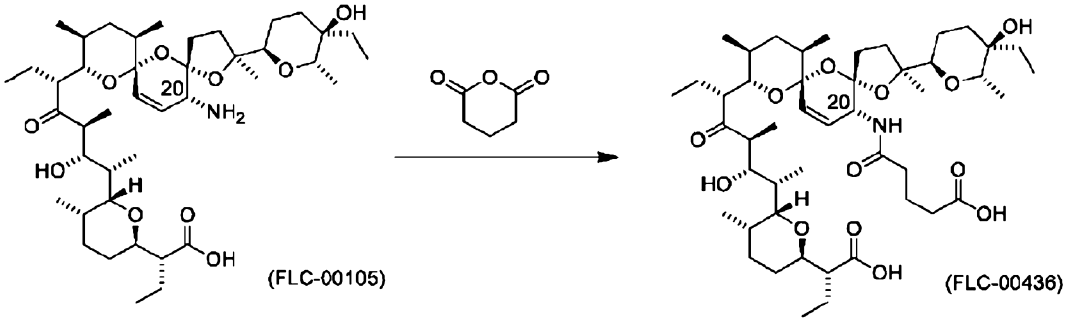
Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

W przypadku reakcji przedstawionej na Schemacie 8 dla przeprowadzenia reakcji konieczne jest zaktywowanie kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym (14) przy pomocy odpowiednich odczynników aktywujących według procedury opisanej szczegółowo poniżej.

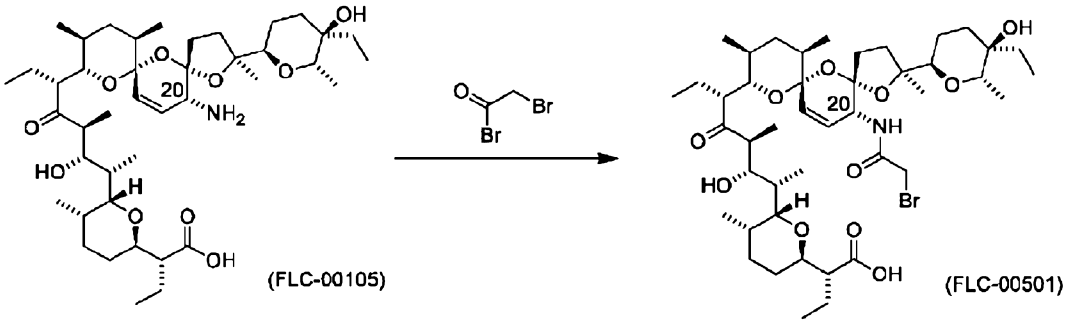
Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej. Korzystne jest także prowadzenie reakcji w warunkach bezwodnych. Jako odczynnik aktywujący kwas karboksylowy stosuje się DCC, DIC, CDI, EDCI, HATU, TBTU, korzystnie EDCI w obecności aminy alifatycznej, takiej jak: TEA, tripropyloamina, tributyloamina, diizopropyloamina, triizopropyloamina, triizobutyloamina, *tert*-butyloamina, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie DIPEA lub TEA. Korzystne jest stosowanie dodatkowo *p*-TsOH, DMAP lub 4-pirolidynopirydyny, najkorzystniej DMAP.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Innym korzystnym sposobem otrzymywania amidów C20-amino SAL o wzorze ogólnym (5) są reakcje C20-amino SAL o wzorze FLC-00105: z bezwodnikiem glutarowym (FLC-00436), przedstawiona na Schemacie 9 lub z bromkiem 2-bromoacetylu (FLC-00501), przedstawiona na Schemacie 10. Dla każdego z reagentów zastosowano unikatowe warunki reakcji, które opisano szczegółowo w przykładach.

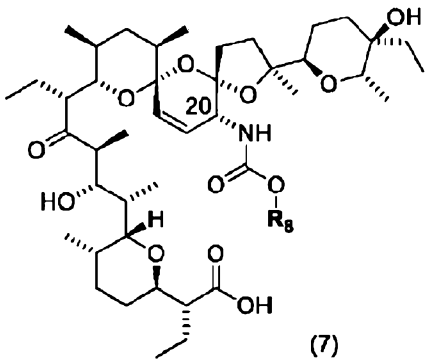


Schemat 9.



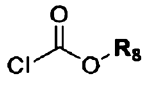
Schemat 10.

Sposób otrzymywania uretanów (karbaminianów) C20-amino SAL o wzorze ogólnym (7):



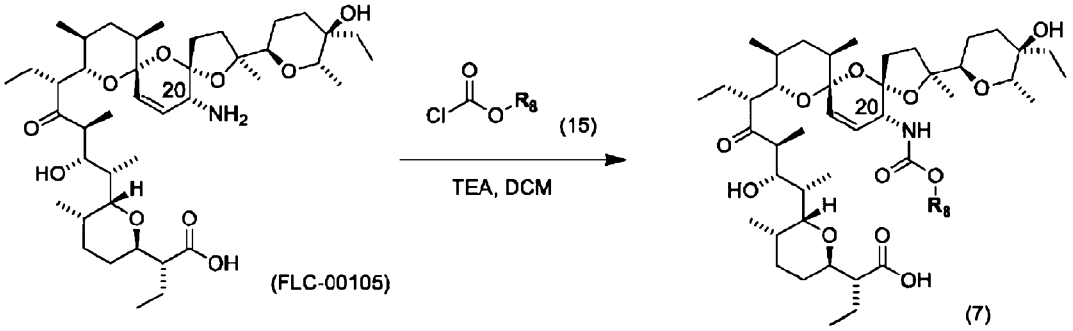
(7)

Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (7) można otrzymać różnymi sposobami. Pierwszy sposób polega na reakcji według Schematu 11 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z chloromrówczanem o wzorze ogólnym (15):



(15),

w którym R_8 ma wyżej podane znaczenie:



Schemat 11.

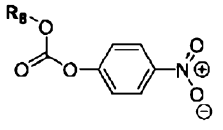
Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję C20-amino SAL z chloromrówczanem o wzorze ogólnym (15) prowadzi się analogicznie do opisanej powyżej reakcji C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z chlorkiem kwasowym o wzorze ogólnym (13).

Innym korzystnym sposobem otrzymywania karbaminianów C20-amino SAL jest reakcja przedstawiona na Schemacie 12 zachodząca pomiędzy C20-amino SAL

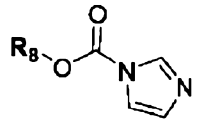
a:

węglanem *p*-nitrofenylowym o wzorze ogólnym (16):



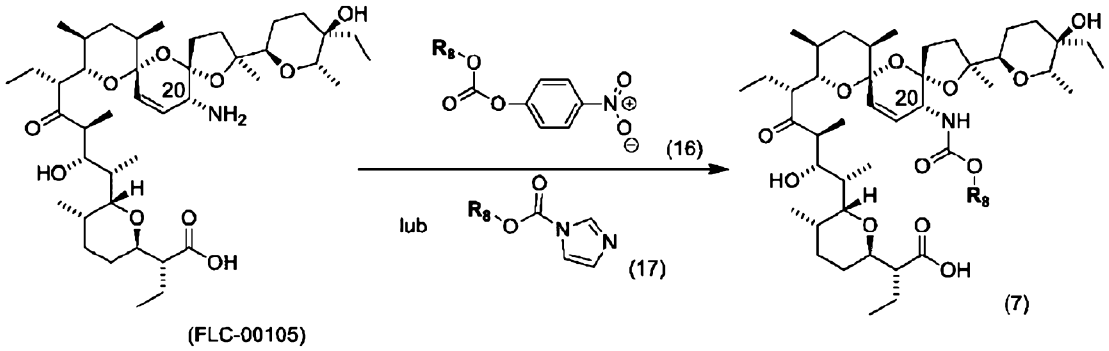
(16),

albo:
1-karboksylanem imidazolu o wzorze ogólnym (17):



(17),

w którym R_8 a wyżej podane znaczenie:



Schemat 12.

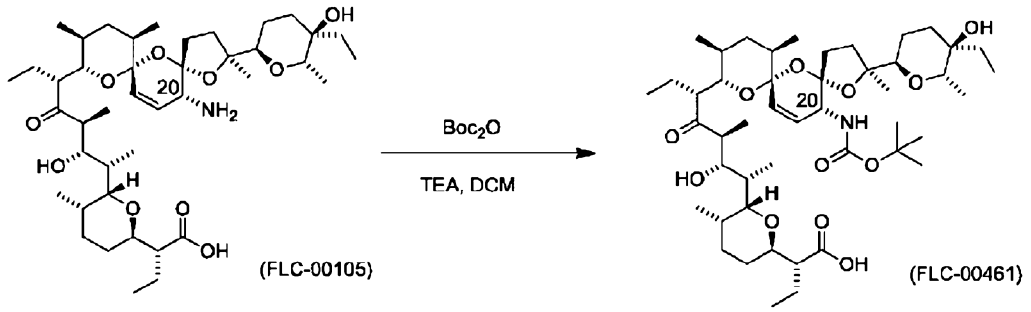
Jest to kolejny innowacyjny sposób syntezy do otrzymywania związków według wynalazku. Wykorzystuje on aktywację alkoholu w sposób inny niż zastosowanie fosgenu lub jego ekwiwalentu (difosgenu, trifosgenu etc.), prowadzące do uzyskania chloromrówczanów stanowiących substraty do syntezy karbaminianów C20-amino SAL metodą opisaną powyżej. Metoda wykorzystująca związki o strukturach (16) oraz (17), według Schematu 12 rozwiązuje problem techniczny związany z utrudnionym lub niemożliwym otrzymaniem związków według wynalazku o właściwościach biologicznych. Pozwala ona otrzymać pochodne, których synteza jest niemożliwa ze względu na niedostępność komercyjną części chloromrówczanów lub niemożliwość syntezy tych chloromrówczanów. Tworzenie „aktywnej" formy alkoholu zachodzi w łagodnych warunkach, co jest niezbędne ze względu na występowanie w strukturach aktywowanych alkoholi grup wrażliwych na kwasowe warunki jakimi jest użycie fosgenu, difosgenu czy trifosgenu.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z węglanem *p*-nitrofenylowym o wzorze ogólnym (16) lub z 1-karboksylanem imidazolu o wzorze ogólnym (17) prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym DCM, DCE, chloroformie lub w THF, korzystnie w THF w obecności zasady. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, korzystnie TEA lub DIPEA.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Innym korzystnym sposobem otrzymywania związku według wynalazku, karbaminianu C20--amino SAL o wzorze FLC-00461 jest reakcja C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z pirowęglanem di-*tert*-butylu Boc_2O, przedstawiona na Schemacie 13.



Schemat 13.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

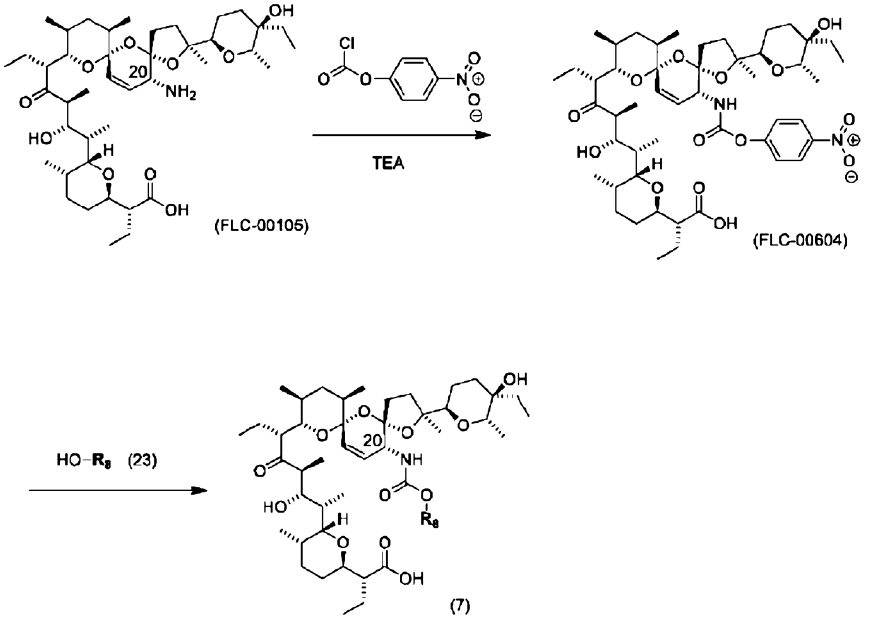
Reakcję C20-amino SAL z Boc_2O prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej, w obecności zasady. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, *tert*-butyloamina, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie DIPEA lub TEA.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Innym korzystnym sposobem otrzymywania karbaminianów C20-amino SAL jest reakcja przedstawiona na Schemacie 14 zachodząca pomiędzy wspomnianym wcześniej uretanem *p*-nitrofenylowym C20-amino SAL (otrzymanym metodą opisaną powyżej z C20-amino SAL), a alkoholem o wzorze:

HO-R_8 **(23)**

w którym w R_8 ma wyżej podane znaczenie.



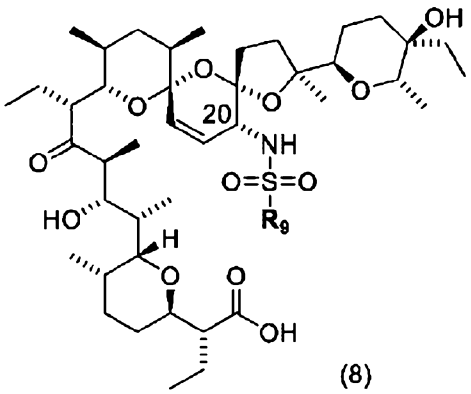
Schemat 14.

Jest to kolejne innowacyjne wykorzystanie związku FLC-00604 do otrzymywania związków według wynalazku o właściwościach biologicznych.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

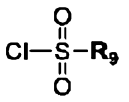
Reakcję prowadzi się analogicznie do reakcji otrzymywania C20-*N*-mocznikowych pochodnych salinomycyny z uretanu *p*-nitrofenylowego C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604), opisanej powyżej, z tym że zamiast aminy o wzorze ogólnym (20) lub (21) do mieszaniny reakcyjnej dodaje się alkohol o wzorze HO-R_8.

Sposób otrzymywania sulfonamidów C20-amino SAL o wzorze ogólnym (8):



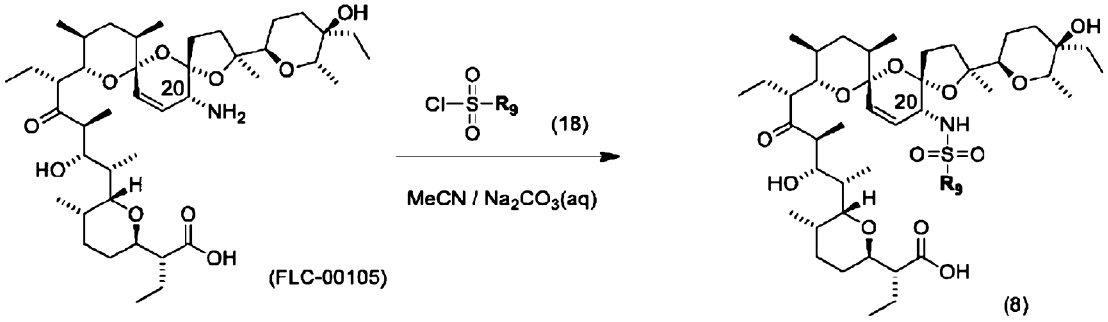
(8)

Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (8) można otrzymać stosując różne warunki reakcji. Pierwszy sposób polega na reakcji według Schematu 15 i obejmuje reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 a chlorkiem sulfonowym o wzorze ogólnym (18):



(18),

w którym R_9 ma wyżej podane znaczenie.



Schemat 15.

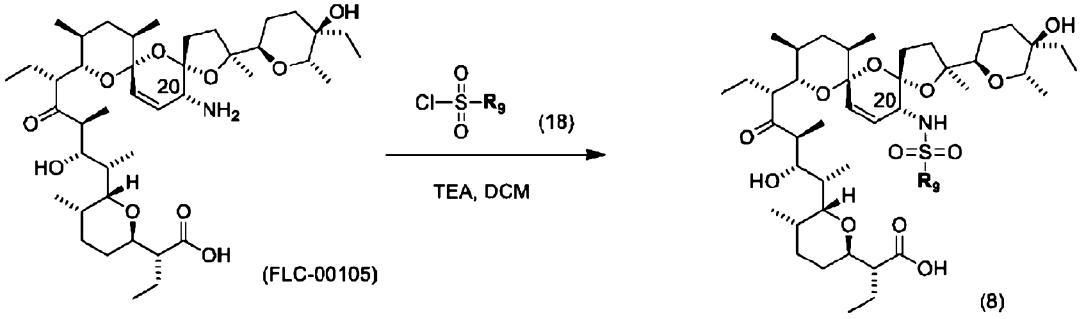
Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję prowadzi się w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego, MeCN, dioksanu, THF, korzystnie MeCN i wodnego roztworu zasady, węglanu lub wodorowęglanu sodu, potasu, litu, korzystnie węglanu sodu. Do C20-amino SAL FLC-00105 we wspomnianej mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej lub w obniżonej temperaturze, korzystnie w obniżonej temperaturze wkrapla się

chlorek sulfonowy o wzorze ogólnym (18) w rozpuszczalniku organicznym, w MeCN, dioksanie, THF, korzystnie w MeCN.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje dwukrotnie DCM. Pozostałość oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Innym korzystnym sposobem otrzymywania sulfonamidów C20-amino SAL jest reakcja przedstawiona na Schemacie 16 zachodząca pomiędzy C20-amino SAL a chlorkiem sulfonowym o wzorze ogólnym (18):



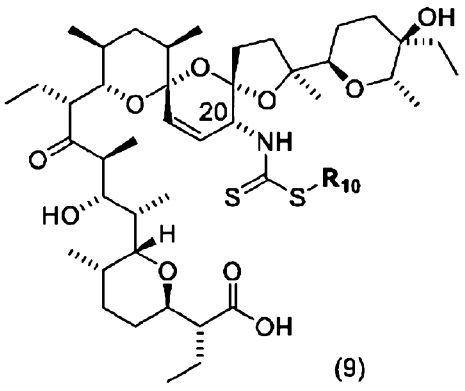
Schemat 16.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, w temperaturze pokojowej lub obniżonej temperaturze, korzystnie w obniżonej temperaturze w obecności zasady. Do C20-amino SAL we wspomnianym rozpuszczalniku lub ich mieszaninie wkrapla się chlorek sulfonowy o wzorze ogólnym (18) w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną, TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, triizopropyloaminę, DIPEA, korzystnie DIPEA lub TEA.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Po zakończeniu reakcji postępuje się analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

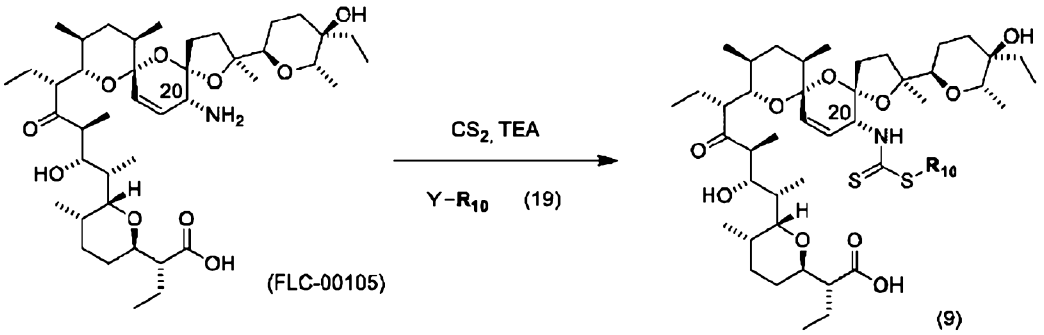
Sposób otrzymywania ditiokarbaminianów C20-amino SAL o wzorze ogólnym (9):



Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (9) otrzymuje się według Schematu 17, obejmuje on reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 a disiarczkiem węgla CS2 i halogenkiem o wzorze ogólnym (19):

$$Y-R_{10} \quad (19),$$

w którym R_{10} ma wyżej podane znaczenie, a Y = Br lub I.



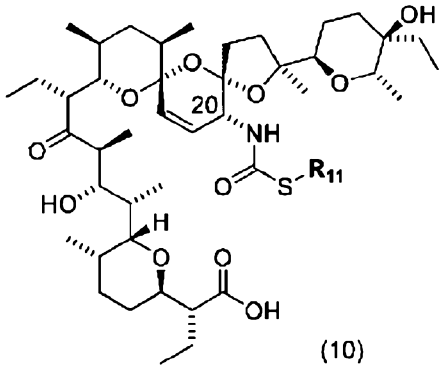
Schemat 17.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

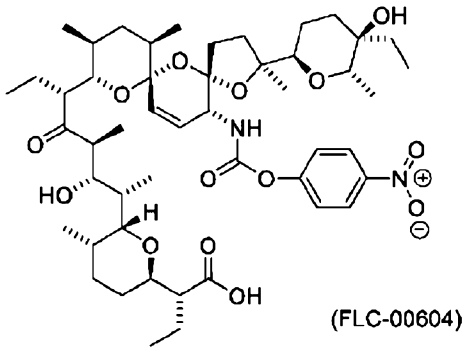
Reakcję prowadzącą do pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (9) prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym, prostym nitrylu MeCN lub THF, korzystnie w MeCN lub w mieszaninie rozpuszczalników, w obniżonej temperaturze lub w temperaturze pokojowej, korzystnie w obniżonej temperaturze, w obecności aminy alifatycznej. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną taką jak TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, DIPEA, korzystnie DIPEA lub TEA.

Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Mieszaninę poreakcyjną oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Sposób otrzymywania S-podstawionych tiokarbaminianów C20-amino SAL o wzorze ogólnym (10):



S-podstawione tiokarbaminiany C20-amino SAL otrzymuje się w reakcji uretanu *p*-nitrofenylowego C20-amino SAL o strukturze FLC-00604:

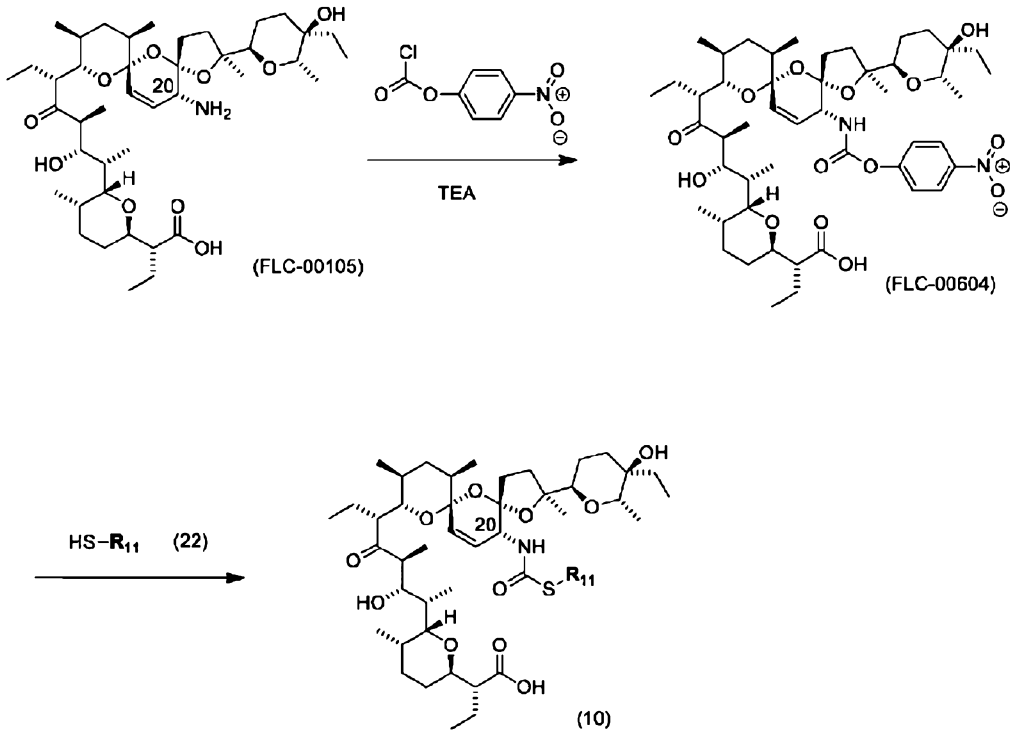


z tiolem o wzorze ogólnym (22):

$HS-R_{11}$ (22)

w którym R_{11} ma wyżej podane znaczenie.

Jest to kolejny innowacyjny przykład wykorzystania związku pośredniego FLC-00604 do otrzymywania finalnych związków według wynalazku. Pochodne o wzorze ogólnym 10 otrzymuje się według Schematu 18:

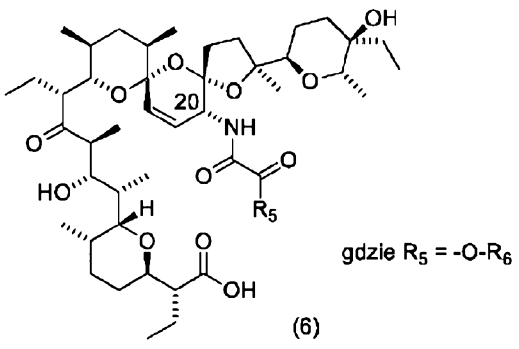


Schemat 18.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

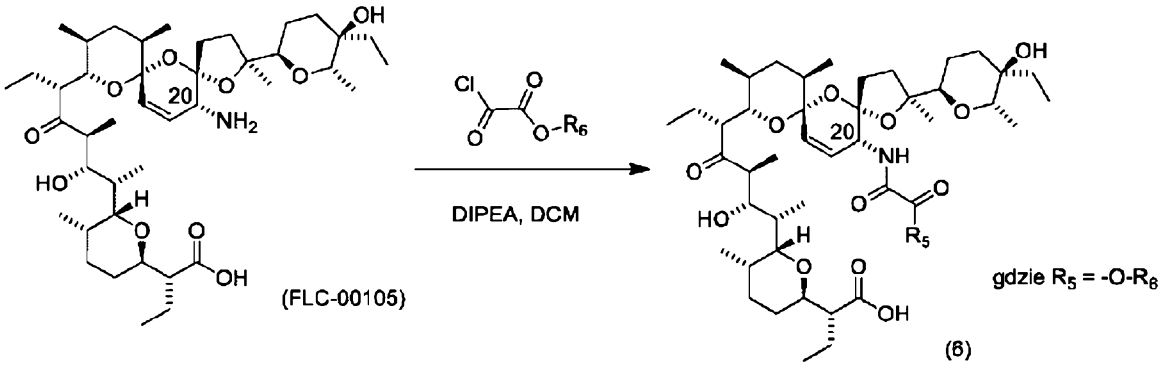
Reakcję prowadzi się analogicznie do reakcji otrzymywania C20-*N*-mocznikowych pochodnych salinomycyny z uretanu *p*-nitrofenylowego C20-amino SAL o wzorze (FLC-00604), opisanej powyżej, z tym że zamiast aminy o wzorze ogólnym (20) lub (21) do mieszaniny reakcyjnej dodaje się tiol o wzorze ogólnym (22).

Sposób otrzymywania szczawianowych pochodnych C20-amino SAL o wzorze ogólnym (6):



w którym R_6 ma wyżej podane znaczenie.

Pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (6) otrzymuje się według Schematu 19, obejmuje on reakcję pomiędzy C20-amino SAL o wzorze FLC-00105 z chlorooksooctanem alkilu:



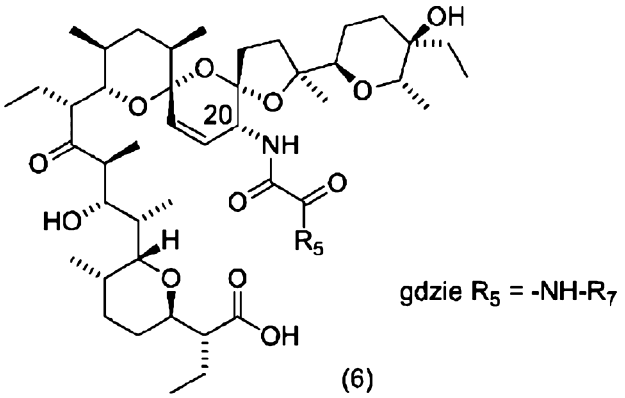
Schemat 19.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcenia otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

Reakcję C20-amino SAL z chlorooksooctanem alkilu prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA) DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w obniżonej temperaturze lub temperaturze pokojowej, korzystnie w obniżonej temperaturze, w obecności zasady. Jako zasadę stosuje się aminę alifatyczną lub sól nieorganiczną, taką jak węglany, wodorowęglany (sodu, potasu, cezu) czy TEA, tripropyloaminę, tributyloaminę, diizopropyloaminę, triizopropyloaminę, triizobutyloaminę, *tert*-butyloamina, Py, pochodne pirydyny (pikolina, kolidyna), DIPEA, DBU, korzystnie DIPEA lub TEA.

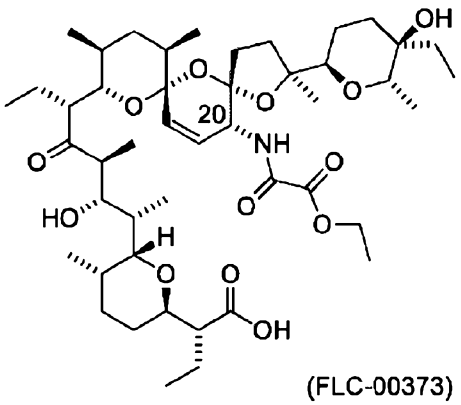
Stopień przereagowania kontroluje się za pomocą TLC oraz/lub LC-MS. Miszaninę porekacyjną oczyszcza przy użyciu chromatografii kolumnowej i postępuje analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino-SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Sposób otrzymywania C20-*N*-modyfikowanych związków o wzorze ogólnym (6):



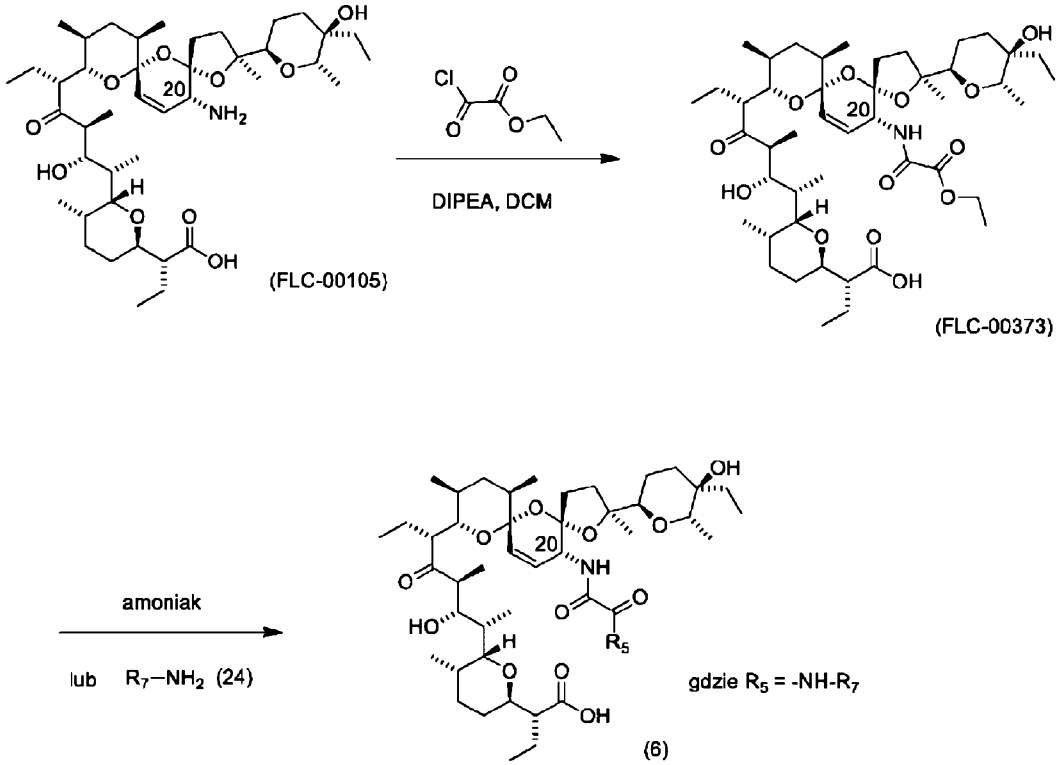
w którym R_7 ma wyżej podane znaczenie.

Zaobserwowano, iż otrzymywanie pochodnych o wzorze (6), gdzie R_5 = -NH-R_7 skutecznie przebiega poprzez związek pośredni o strukturze FLC-00373:



(FLC-00373)

Pochodne C20-amino SAL o wzorze ogólnym (6), gdzie R_5 = -NH-R_7 otrzymuje się według Schematu 20:



Schemat 20.

Sposób ten opcjonalnie obejmuje etap przekształcania otrzymanego związku w formie kwasowej w jego sól. W zakresie wiedzy znawcy będzie wybór warunków reakcji dla konwersji pochodnej salinomycyny w formie kwasowej w jej sól.

C20-amino SAL otrzymana w sposób opisany powyżej jest przekształcana w związek o strukturze FLC-00373, który jest wykorzystywany do syntezy pochodnych salinomycyny o powyższym wzorze ogólnym (6).

W pierwszym etapie otrzymuje się z C20-amino SAL pochodną FLC-00373, a następnie otrzymuje się związek (6) w reakcji z aminą o wzorze ogólnym:

$R_7—NH_2$ (24)

Związek o wzorze FLC-00373 jest nową pochodną salinomycyny (szczawianowa pochodna C20--aminosalinomycyny), która jest przedmiotem wynalazku jako związek pośredni do otrzymywania finalnych związków według wynalazku.

Konwersja do finalnych pochodnych z wykorzystaniem tego związku pośredniego jest wydajna i wygodna i zachodzi w łagodnych warunkach. Problemem technicznym rozwiązywanym przez ten związek jest możliwość uzyskania pochodnych salinomycyny wykazujących własności biologiczne, których nie można było otrzymać w inny sposób. Raz zsyntezowany związek pośredni pozwala na dokonywanie prostych przemian z komercyjnie dostępnymi aminami w kierunku uzyskiwania różnych pochodnych końcowych salinomycyny.

Reakcję związku pośredniego o wzorze FLC-00373 z metanolowym roztworem amoniaku lub z aminą o wzorze ogólnym (24) prowadzi się w rozpuszczalniku chloroalifatycznym, w DCM, DCE, chloroformie, korzystnie w DCM, lub w rozpuszczalniku polarnym aprotycznym – prostym nitrylu (MeCN), THF, prostym amidzie (NMP, DMA), DMF lub w rozpuszczalniku aromatycznym (benzen, toluen, ksylen) lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej. Korzystne jest również prowadzenie reakcji w warunkach bezwodnych.

Po zakończeniu reakcji postępuj e się analogicznie jak w przykładzie powyżej, w którym opisano syntezę pochodnych C20-*N*-mocznikowych w reakcji C20-amino SAL z izocyjanianem o wzorze ogólnym (11).

Przedmiotem wynalazku jest również zastosowanie nowych pochodnych salinomycyny według wynalazku do zastosowania jako leku. W korzystnym przykładzie wykonania związki według wynalazku są przeznaczone do zastosowania jako środki przeciwnowotworowe.

Związek według wynalazku nadaje się do zastosowania w schorzeniach wybranych nieograniczająco z grupy: białaczka, w tym nieograniczająco ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, białaczka bifenotypowa, szpiczak mnogi; niedrobnokomórkowy rak płuc, w tym nieograniczająco rak komórek nabłonkowych płuc, gruczolakorak płuc, rak płaskonabłonkowy ludzkiego płuca; rak jelita grubego (okrężnicy), w tym nieograniczająco gruczolakorak jelita grubego, rak nabłonka okrężnicy; nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, w tym nieograniczająco rak mózgu, taki jak glejak; czerniak, w tym nieograniczająco czerniak złośliwy, czerniak nabłonka, czerniak nienabłonkowy; nowotwór jajnika, w tym nieograniczająco nabłonkowy rak jajnika, torbielakogruczolakorak jajnika; nowotwór nerki, w tym nieograniczająco rak nerkowokomórkowy; nowotwór prostaty, w tym nieograniczająco gruczolakorak prostaty; nowotwór piersi, w tym nieograniczająco gruczolakorak piersi, zapalny rak piersi, gruczolakorak z przerzutami; rak żołądka; rak trzustki; mięsak i rak trzonu macicy, jak i jego lekooporny wariant; rak szyjki macicy; rak pęcherza.

W niniejszym opisie termin nowotwór i rak stosowane są zamiennie.

Wstępne badania wskazują, iż aktywność przeciwnowotworową związki według wynalazku wykazują względem linii komórkowych wymienionych poniżej:

HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H460, NCI-H522, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29. KM12, SW-620, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, LOXIMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3, 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF393, SN12C, TK-10, UO-31, PC-3, DU-145, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468, KATOIII, NCI--N87, SNU-16, SNU-5, AGS, SNU-1, Capan-2, ATCC HTB-80, Panc 10.05, CFPAC-1, HPAF-II, SW 1990, BxPC-3, AsPC-1, MES-SA, MES-SA/DX5, KLE, HEC-1-A, AN3 CA, Ca-Ski, DoTc2 4510, SiHa, C-33-A, 5637, KU-19-19, MBT-2, HCV29T, Hu1703He. Dla niektórych z tych linii komórkowych konkretne schorzenia im odpowiadające wymieniono już w powyższej liście.

Działanie przeciwnowotworowe rozumie się jako:

- przeciwdziałanie występowania nowotworu,
- hamowanie rozrostu komórek nowotworowych (hamowanie proliferacji),
- indukowanie śmierci komórek nowotworowych (działanie proapoptyczne),
- zapobieganie lub hamowanie przerzutowania komórek nowotworowych,
- hamowanie zjawiska wielolekowej oporności,
- hamowanie procesu angiogenezy,
- eliminowanie lub minimalizowanie skutków choroby nowotworowej.

Badania *in vitro* przeprowadzone wobec szeregu nowotworowych linii komórkowych potwierdziły wysokie działanie cytotoksyczne otrzymanych po raz pierwszy związków, które znacznie przewyższało bioaktywność niemodyfikowanej chemicznie salinomycyny. Uzyskane pochodne salinomycyny cechują się nie tylko wysoką aktywnością przeciwnowotworową, ale także wysoką selektywnością działania wobec komórek nowotworowych. Ponadto, porównanie aktywności przeciwnowotworowej oraz toksyczności nowo zsyntetyzowanych związków z tą wykazywaną przez znane literaturowo pochodne salinomycyny, w tym przez zbliżone strukturalnie C20-*N*-amidowe oraz C20-*N*-karbaminianowe (uretanowe) pochodne C20-*epi*-salinomycyny z odwróconą konfiguracją absolutną (konfiguracją absolutną *S* zamiast *R*) na asymetrycznym atomie węgla w pozycji C-20 [Li et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 148, 2018, 279–290], jednoznacznie udowadnia przewagę związków będących przedmiotem niniejszego wynalazku w kontekście ich możliwego zastosowania terapeutycznego.

W badaniach *in vitro* wykorzystano następujące nowotworowe linie komórkowe:

- A2780 (ludzki rak jajnika) i A2780Cis (ludzki rak jajnika oporny na cisplatynę),
- A375 (ludzki czerniak),
- Hs294T (ludzki czerniak),
- KG-1 (ludzka ostra białaczka szpikowa),
- MIA PaCa-2 (ludzki rak trzustki),
- MV-4-11 (ludzka białaczka bifenotypowa),
- NCI-H23 (ludzki rak płuca),
- NCI-H1581 (ludzki rak płuca),
- NCI-H358 (ludzki rak płuca),
- PFSK-1 (złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny),
- PLC/PRF/5 (ludzki rak wątroby),
- SNU-16 (ludzki rak żołądka).

W badaniach wykorzystano także normalne mysie fibroblasty BALB/3T3 celem wyznaczenia wartości współczynników selektywności związków użytych w testach. Wartości te pozwalają przewidzieć kierunek działania pochodnych salinomycyny odpowiadając na pytanie – czy związki te będą w pierwszej kolejności niszczyć komórki nowotworowe, czy też atakować prawidłowe komórki organizmu.

W tabeli 1 zestawiono dane dotyczące wszystkich stosowanych w badaniach *in vitro* linii komórkowych (zarówno nowotworowych, jak i prawidłowych).

Tabela 1

Symbol linii komórkowej	Nazwa linii komórkowej	Źródło pochodzenia linii komórkowej	Liczba komórek na dołek w teście
A2780	ludzki rak jajnika	ECACC	$2x10^3$
A2780Cis	ludzki rak jajnika oporny na cisplatynę	ECACC	$2x10^3$
A375	ludzki czerniak	ATCC	$2x10^3$
Hs294T	ludzki czerniak	ATCC	$2x10^3$
KG-1	ludzka ostra białaczka szpikowa	ATCC	$2x10^3$

MIA PaCa-2	ludzki rak trzustki	ATCC	$2x10^3$
MV-4-11	ludzka białaczka bifenotypowa	ATCC	$2x10^3$
NCI-H23	ludzki rak płuca	ATCC	$2x10^3$
NCI-H358	ludzki rak płuca	ATCC	$2x10^3$
NCI-H1581	ludzki rak płuca	ATCC	$2,5x10^3$
PFSK-1	złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny	ATCC	$2,5x10^3$
PLC/PRF/5	ludzki rak wątroby	ATCC	$2x10^3$
SNU-16	ludzki rak żołądka	ATCC	$2x10^3$
BALB/3T3	normalne mysie fibroblasty	ATCC	$2x10^3$

W trakcie badań cytotoksyczności w testach *in vitro* stosowano media hodowlane oraz odczynniki zestawione w tabeli 2.

Tabela 2

Nazwa	Odczynnik (Producent)
Medium hodowlane dla linii **BALB/3T3, Hs294T**	• Dulbecco medium (Gibco) • 10 % FBS HyClone (GE Healthcare, USA) • 2 mM L-Glutamina (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **A2780, A2780Cis**	• RPMI1640 + GlutaMax (Gibco) • 10% FBS HyClone, (GE Healthcare, USA) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska) Medium dla A2780Cis dodatkowo z 1 µM cisplatyny
Medium hodowlane dla linii **A-375**	• DMEM (ATCC) • 10% FBS (ATCC) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **KG-1**	• IMDM (ATCC) • 20% FBS (ATCC) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **MIA PaCa-2**	• DMEM (ATCC) • 10% FBS (ATCC) • 2,5% surowica końska (Gibco) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska, Polska)
Medium hodowlane dla linii **MV4-11**	• RPMI1640 + GlutaMax (Gibco) • 10% FBS (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 1 mMpirogronian (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)

Medium hodowlane dla linii **NCI-H23, NCI-H358**	• RPMI1640 + GlutaMax (Gibco) • 10% FBS HyClone, (GE Healthcare, USA) • 1mM pirogronian (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 4,5 g/l glukozy (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **NCI-1581**	• RPMI1640 + GlutaMax (Gibco) • 5% FBS HyClone, (GE Healthcare, USA) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **PLC/PRF/5**	• EMEM (ATCC) • 10% FBS (ATCC) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium hodowlane dla linii **PFSK-1, SNU-16**	• RPMI-1640 (ATCC) • 10% FBS (ATCC) • 0,1 mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
Medium testowe do rozcieńczeń	• RPMI1640 + HEPES (PChO, IITD) • 10% FBS HyClone (GE Healthcare) • 2mM L-Glutamina (Sigma-Aldrich, Niemcy) • 0,1mg/ml streptomycyna, 100 U/ml penicylina (Sigma-Aldrich, Niemcy i Polfa Tarchomin, Polska)
10 mM TRIS	1. Woda dejonizowana ogólnolaboratoryjna niejałowa 2. TRIZMA BASE (Sigma-Aldrich, Niemcy)
1% kwas octowy	1. Woda dejonizowana ogólnolaboratoryjna niejałowa 2. Kwas octowy 80% CZDA (POCh, Polska)
0,1 % roztwór sulforodaminy B (SRB)	1. Sulforhodamine B sodium salt (Sigma-Aldrich, Niemcy) 2. 1% kwasoctowy
50% kwas trójchlorooctowy (TCA)	1. Woda dejonizowana ogólnolaboratoryjna niejałowa 2. Kwas trichlorooctowy CZDA (POCh, Polska)
5 mg/ml MTT	1. MTT (Sigma-Aldrich, Niemcy) 2. PBS (PChO, IITD)
DMSO	1. DMSO (POCh, Polska)
cisplatyna	• koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/mL (10 mg/10 mL), 1 fiolka 10 mL (Accord Healthcare)

Badania *in vitro* cytotoksyczności zostały przeprowadzone zgodnie z opisaną poniżej procedurą. Roztwory wyjściowe badanych związków o stężeniu 7 mM przygotowano do każdego doświadczenia *ex tempore*, poprzez rozpuszczenie naważki preparatu w odpowiedniej objętości dimetylosulfotlenku (DMSO). Rozpuszczalnikiem dla dalszych rozcieńczeń było medium hodowlane. Związki przetestowano w stężeniach od 10 μM w dziesięciokrotnym szeregu rozcieńczeń. Naważki preparatów do sporządzenia roztworów wyjściowych przygotowywano na wadze analitycznej firmy Mettler Toledo XP26 o dokładności 0,001 mg.

Oznaczenie działania cytotoksycznego badanych związków oraz związku referencyjnego – cisplatyny (powszechnie stosowanego leku przeciwnowotworowego) wykonano w 96-godzinnych hodowlach *in vitro*. Dla komórek rosnących w zawiesinie, takich jak MV-4-11 (ludzka białaczka bifenotypowa), KG-1 (ludzka ostra białaczka szpikowa), SNU-16 (ludzki rak żołądka) wykonano test

redukcji soli tetrazolowej MTT [według: Wietrzyk *et al., Anti-cancerdrugs*, 2007, 18, 447–457] jako ocenę aktywności metabolicznej komórek nowotworowych. Z kolei dla oznaczenia aktywności przeciwproliferacyjnej wszystkich badanych związków wobec linii komórkowych adherentnych: A2780, A2780Cis (ludzki rak jajnika wrażliwy i oporny na cisplatynę), A375, Hs294T (ludzki czerniak), MIA PaCa-2 (ludzki rak trzustki), NCI-H23, NCI-H358, NCI-H1581, (ludzki rak płuca), PFSK-1 (złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny), PLC/PRF/5 (ludzki rak wątroby) oraz BALB/3T3 (normalne mysie fibroblasty) zastosowano test kolorymetryczny SRB [według: Skehan *et al., Journal of the NationalCancerInstitute*, 1990, 82, 1107–1112] mierzący zahamowanie proliferacji docelowych komórek na podstawie pomiaru ilości białka komórkowego. W każdym doświadczeniu próbki zawierające określone stężenia badanego związku nanoszono na 384-dołkowe płytki w 3 powtórzeniach. Doświadczenia powtarzano minimum 3 razy. Testy *in vitro* cytotoksyczności wykonano według następującej procedury:

(a) Komórki (pochodzące z hodowli *in vitro*) naniesiono do dołków płytki w liczbie $2{,}5x10^3$ lub $2x10^3$ komórek w 50 μL medium hodowlanego, a następnie inkubowano w 37°C w wilgotnej atmosferze (wilgotność 85–95%) nasyconej 5% dwutlenkiem węgla (CO_2),
(b) po upływie 24 godzin do dołków dodano 20 μL medium (kontrola wzrostu komórek) lub medium zawierającego badane związki w określonych stężeniach,
(c) płytki inkubowano przez kolejne 72 godziny w inkubatorze (37°C, wilgotna atmosfera (wilgotność 85–95%) nasycona 5% CO_2),
(d) po upływie 72 godzin inkubacji komórek z badanymi związkami wykonano test MTT lub SRB,
(e) w każdym doświadczeniu próbki zawierające określone stężenia badanego związku nanoszono w 3 powtórzeniach, zaś doświadczenia powtarzano minimum 3 razy.

Odczyt MTT: Do każdego dołka płytki 384-dołkowej dodano 20 μL roztworu MTT. Po 4 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C z każdego dołka odessano medium wraz z MTT i do powstałego formazanu na dnie dołków dodano po 80 μl DMSO. Po 15 min. inkubacji w temp. pokojowej odczytywano gęstość optyczną poszczególnych próbek przy długości fali 570 nm przy użyciu czytnika płytkowego (uniwersalnego) Synergy H4 (BioTek Instruments, USA).

Odczyt SRB: Do każdego dołka płytki 384-dołkowej dodano 30 μL zimnego 50% kwasu trichlorooctowego. Po 60 minutach inkubacji w temperaturze pokojowej płytki 4-krotnie przepłukano wodą, a następnie osuszono na ręcznikach papierowych. Następnie, do każdego dołka dodano 25 μL 0,1% roztworu sulforodaminy B (SRB) w 1% kwasie octowym w celu wybarwienia strąconego w dołku białka komórkowego. Po 30-minutowej inkubacji z SRB w temperaturze pokojowej płytki 4-krotnie płukano 1% kwasem octowym i ponownie osuszono na ręcznikach papierowych. W kolejnym etapie do każdego dołka dodano 70 μL 10 mM buforu TRIS powodującego rozpuszczenie związanego z białkiem komórek barwnika. Gęstość optyczną poszczególnych próbek odczytano przy długości fali 540 nm przy użyciu czytnika płytkowego (uniwersalnego) Synergy H4 (BioTek Instruments, USA).

Na podstawie pomiaru absorbancji poszczególnych dołków wyliczono procent zahamowania proliferacji dla każdego badanego związku przy danym stężeniu według wzoru:

$$procent\ zahamowania\ proliferacji = \left(\left(\frac{A_t - A_m}{A_k - A_m}\right) x100\right) - 100$$

, gdzie:

A_m – średnia wartość absorbancji medium kontrolnego,
A_k – średnia wartość absorbancji kontroli komórek, tj. komórek nietraktowanych,
A_t – średnia wartość absorbancji komórek potraktowanych badanymi związkami przy danym stężeniu.

Przy obliczaniu średniej wartości absorbancji dla danego zestawu dołków (komórki nietraktowane, komórki traktowane danym związkiem przy danym stężeniu, kontrola samego medium) odrzucono wartości „odstające" na podstawie współczynnika zmienności CV 10%. Z danych procentowego zahamowania proliferacji wyznaczono wartości współczynnika IC_{50}, czyli stężenie badanego związku potrzebne do zahamowania wzrostu komórek o 50% [według: Nevozhay, *PLoS One*, 2014, 9, e 106186]. Następnie, na podstawie kolejnych 3 do 5 (lub więcej) powtórzeń testu wyliczono średnie wartości współczynników IC_{50} wraz z wartościami odchyleń standardowych.

W celach porównawczych analogiczne badania przeprowadzono z użyciem powszechnie stosowanego leku przeciwnowotworowego – cisplatyny. Wyniki badań *in vitro* aktywności cytotoksycznej badanych związków przedstawiono w postaci wartości współczynników IC_{50} wyrażonych w stężeniach nanomolowych (nM), które zestawiono sumarycznie w Tabelach 3.1., 3.2., 4 i 5. Wszystkie nowo otrzymane pochodne salinomycyny wykazują bardzo wysoką aktywność przeciwnowotworową, która w większości przypadków znacznie przewyższa tę wykazywaną przez niemodyfikowaną chemicznie salinomycynę FLC-00001 (SAL), jak również referencyjny lek onkologiczny – cisplatynę. Ponadto większość z nowo zsyntetyzowanych pochodnych salinomycyny zidentyfikowana została jako środki przeciwnowotworowe zdolne do skutecznego przełamywania lekooporności lini komórkowej A2780Cis z wartościami współczynników lekooporności RI <1,0. Większość nowo otrzymanych pochodnych salinomycyny charakteryzuje się wysoką selektywnością działania wobec komórek nowotworowych, co przejawia się przez wartości współczynników selektywności SI >3,0, zaś niektóre z nich zidentyfikowane zostały jako związki wybitnie selektywne (SI >1000,0). Wskazuje to jednoznacznie na dużo wyższą skuteczność oddziaływania nowo zsyntetyzowanych pochodnych salinomycyny na komórki nowotworowe w porównaniu z ich toksycznością wobec prawidłowych komórek organizmu.

Wartość współczynnika selektywności SI obliczono według wzoru:

$$SI = \frac{IC_{50}\,dla\,prawidłowej\,linii\,komórkowej\,BALB/3T3}{IC_{50}\,dla\,poszczególnych\,nowotworowych\,linii\,komórkowych}$$

Wartość współczynnika lekooporności RI obliczono według wzoru:

$$RI = \frac{IC_{50}\,dla\,lekoopornej\,nowotworowej\,linii\,komórkowej}{IC_{50}\,dla\,lekowrażliwej\,nowotworowej\,linii\,komórkowej}$$

Tabela 3.1. Przykłady zastosowania związków według wynalazku.

	Komórki nowotworowe												
Badany związek	**NCI-H1581**		**NCI-H23**		**PFSK-1**		**A2780**		**A2780Cis**			**A375**	
	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	RI	IC_{50} (nM)	SI
FLC-00001 (SAL)	68,93	9,7	355,54	1,9	335,8	2,0	119,63	5,6	67,12	10,0	**0,6**	574	1,2
FLC-00337-1	**0,18**	**675,6**	444,91	0,3	19,37	6,3	**3,10**	39,2	**1,98**	61,5	**0,6**	295,66	0,4
FLC-00338-1 Na	**2,37**	69,4	620,41	0,3	53,06	3,1	**5,40**	30,4	10,14	16,2	1,9	354,40	0,5
FLC-00339-1 Na	**1,73**	31,5	**4,38**	**12,4**	16,10	3,4	**2,27**	24,0	**2,04**	26,7	**0,9**	**26,85**	2,0
FLC-00340-1 Na	**1,76**	32,8	**8,64**	6,7	**9,37**	6,2	**2,41**	24,0	**1,84**	31,4	**0,8**	**31,24**	1,8
FLC-00341-1 Na	**0,03**	**2854,0**	318,21	0,3	51,56	1,9	**1,62**	**59,2**	**1,30**	73,9	**0,8**	292,69	0,3
FLC-00344-1 Na	**3,30**	**322,2**	284,64	3,7	112,15	9,5	21,03	**50,5**	24,30	43,8	1,2	2308,32	0,5
FLC-00345-1	**0,03**	**2321,2**	46,54	1,5	12,27	5,6	**0,84**	**81,2**	**0,71**	96,6	**0,8**	400,44	0,2
FLC-00346-1	**0,00**	**14980,8**	60,27	1,1	25,11	2,7	**0,71**	**96,4**	**0,14**	**487,1**	**0,2**	392,70	0,2
FLC-00347-1	**0,09**	**788,9**	**5,51**	**13,3**	**4,54**	**16,1**	**0,93**	**79,0**	**0,28**	**264,7**	**0,3**	91,15	0,8
FLC-00348-1	**8,00**	**353,5**	971,80	2,9	379,49	7,4	57,01	49,6	46,65	60,6	**0,8**	2593,54	1,1
FLC-00349-1	**2,88**	23,5	75,15	0,9	27,60	2,4	**4,50**	15,0	**4,56**	14,8	**1,0**	112,76	0,6
FLC-00350-1	**0,18**	**577,2**	100,68	1,0	**7,25**	**14,2**	**2,46**	42,0	**2,30**	44,9	**0,9**	251,07	0,4
FLC-00351-1	**1,92**	34,7	111,98	0,6	10,73	6,2	**0,45**	**148,7**	**0,53**	**125,6**	1,2	103,91	0,6
FLC-00352-1	**0,06**	**1914,3**	233,70	0,5	45,16	2,5	**2,14**	**53,8**	**3,77**	30,4	1,8	458,68	0,3
FLC-00353-1	**0,11**	**2107,9**	409,90	0,6	13,38	**16,9**	**1,14**	**199,8**	**1,26**	**180,6**	1,1	106,67	2,1
FLC-00358-1	**0,59**	**377,5**	112,95	2,0	32,28	6,9	**3,32**	**67,0**	**2,27**	98,1	**0,7**	207,72	1,1
FLC-00359-1	**0,03**	**2631,9**	147,86	0,5	19,37	3,8	**1,62**	45,1	**1,12**	65,3	**0,7**	228,50	0,3
FLC-00361-1	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	*	n/a	*
FLC-00362-1	**3,94**	39,0	62,41	2,5	38,39	4,0	11,29	13,6	11,91	12,9	1,1	281,19	0,5

FLC-00363-1	0,11	**583,6**	**2,78**	**22,4**	**4,06**	**15,3**	**2,00**	31,1	**1,41**	44,3	**0,7**	**37,31**	1,7
FLC-00364-1	2574,58	*	4790,99	*	5601,69	*	2602,87	*	1126,26	*	**0,4**	n/a	*
FLC-00365-1	696,23	*	n/a	*	6203,05	*	3481,58	*	3017,50	*	**0,9**	n/a	*
FLC-00366-1	**0,33**	**347,1**	**5,78**	**19,8**	**4,53**	**25,3**	**0,90**	**128,0**	**0,21**	**550,8**	**0,2**	69,37	1,7
FLC-00367-1	41,17	**123,3**	682,18	7,4	688,85	7,4	322,30	15,7	265,53	19,1	**0,8**	5924,72	0,9
FLC-00368-1	**3,22**	40,7	18,36	7,1	18,62	7,0	**3,54**	37,1	**2,97**	44,2	**0,8**	89,12	1,5
FLC-00369-1	**0,23**	**357,9**	**5,98**	**13,8**	**5,84**	**14,1**	**5,08**	16,2	**1,84**	44,8	**0,4**	**49,65**	1,7
FLC-00371-1	**< 0,25**	**≈ 369,3**	**4,54**	**20,4**	**5,13**	**18,0**	**2,35**	39,3	**0,22**	**413,4**	**0,1**	**43,30**	2,1
FLC-00373-1	3482,13	*	n/a	*	n/a	*	6693,62	*	n/a	*	*	n/a	*
FLC-00374-1	**0,0022**	**31454,6**	**2,92**	**24,1**	**3,83**	**18,4**	**0,45**	**156,6**	**0,11**	**671,0**	**0,2**	**34,18**	2,1
FLC-00377-1	**< 0,12**	**≈611,1**	**5,70**	**12,9**	**7,82**	9,4	**3,55**	20,6	**1,56**	47,2	**0,4**	65,54	1,1
FLC-00378-1	**< 0,21**	≈ 48,2	**4,12**	2,5	**3,28**	3,1	**0,55**	18,3	**0,18**	57,0	**0,3**	**36,56**	0,3
FLC-00379-1	**< 1,70**	57,8	**8,96**	**11,0**	**6,60**	**14,9**	**4,31**	22,8	**0,81**	**121,2**	**0,2**	68,07	1,4
FLC-00380-1	**0,04**	**≈ 4772,2**	**5,22**	**36,6**	**6,05**	**31,6**	**2,23**	**85,7**	**0,40**	**483,3**	**0,2**	194,87	1,0
FLC-00381-1	**< 3,27**	≈ 48,7	46,29	3,4	50,42	3,2	13,40	11,9	**7,34**	21,7	**0,5**	189,05	0,8
FLC-00382-1	**1,84**	28,0	**3,92**	**13,2**	**3,75**	**13,8**	**0,84**	**61,4**	**0,33**	**157,5**	**0,4**	**44,16**	1,2
FLC-00383-1	**3,32**	52,3	24,60	7,0	25,96	6,7	**6,38**	27,2	**4,45**	39,0	**0,7**	205,05	0,8
FLC-00384-1	**< 2,37**	≈ 44,1	27,66	3,8	10,00	**10,5**	**4,04**	25,9	**1,31**	80,0	**0,3**	120,45	0,9
Cisplatyna	2865,41	0,5	2323,13	0,6	1514,80	0,9	178,43	7,8	2607,54	0,5	14,6	409,53	3,4

NCI-H1581 (ludzki rak płuca), NCI-H23 (ludzki rak płuca), PFSK-1 (złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny), A2780 (ludzki rak jajnika), A2780Cis (ludzki rak jajnika oporny na cisplatynę), A375 (ludzki czerniak); n/a – związek nieaktywny, * nie można obliczyć;

wartość współczynnika IC_{50} – stężenie związku, które odpowiada 50% hamowaniu wzrostu komórek użytych w testach; SI > 1,0 związek wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych; RI < 2, komórki wrażliwe na badany związek, RI w zakresie 2–10 komórki wykazują umiarkowaną wrażliwość na badany związek, RI > 10 wskazuje na silną oporność na testowany związek;

Tabela 3.2. Przykłady zastosowania związków według wynalazku.

Badany związek	Komórki nowotworowe										Komórki normalne
	Hs294T		PLC/PRF/5		SNU-16		KG-1		MIA PaCa-2		BALB/3T3
	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)
FLC-00001 (SAL)	2158,74	0,3	503,97	1,3	144,91	4,6	429,19	1,6	303,91	2,2	671,01
FLC-00337-1	549,40	0,2	41,44	2,9	21,38	5,7	122,30	1,0	56,04	2,2	121,62
FLC-00338-1 Na	1867,31	0,1	61,57	2,7	39,20	4,2	221,60	0,7	58,60	2,8	164,34
FLC-00339-1 Na	nb.	*	**10,81**	5,0	17,48	3,1	**11,06**	4,9	**17,13**	3,2	54,47
FLC-00340-1 Na	nb.	*	19,10	3,0	16,69	3,5	24,37	2,4	33,89	1,7	57,72
FLC-00341-1 Na	1637,89	0,1	54,54	1,8	27,11	3,5	45,88	2,1	55,44	1,7	96,17
FLC-00344-1 Na	2569,61	0,4	1286,90	0,8	106,09	10,0	286,33	3,7	382,51	2,8	1063,18
FLC-00345-1	396,18	0,2	27,99	2,4	26,02	2,6	39,17	1,7	111,06	0,6	68,36
FLC-00346-1	388,27	0,2	**5,80**	11,9	**4,52**	**15,2**	20,85	3,3	43,30	1,6	68,81
FLC-00347-1	102,62	0,7	**5,87**	12,5	13,50	5,4	**14,13**	5,2	44,29	1,7	73,24
FLC-00348-1	3317,75	0,9	1149,23	2,5	537,45	5,3	188,17	**15,0**	2320,87	1,2	2826,77
FLC-00349-1	107,50	0,6	24,07	2,8	20,68	3,3	24,66	2,7	66,34	1,0	67,51
FLC-00350-1	418,86	0,2	23,03	4,5	18,18	5,7	35,85	2,9	37,40	2,8	103,30
FLC-00351-1	359,63	0,2	22,29	3,0	24,49	2,7	23,67	2,8	22,04	3,0	66,59
FLC-00352-1	415,53	0,3	32,86	3,5	52,83	2,2	30,04	3,8	50,88	2,3	114,86
FLC-00353-1	612,16	0,4	31,49	7,2	88,60	2,6	34,32	6,6	28,93	7,8	226,74
FLC-00358-1	1644,29	0,1	52,79	4,2	67,89	3,3	67,73	3,3	45,60	4,9	222,75
FLC-00359-1	211,65	0,3	38,64	1,9	**9,57**	7,6	**13,09**	5,6	37,70	1,9	72,97
FLC-00361-1	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a

FLC-00362-1	473,03	0,3	32,05	4,8	**16,97**	9,0	36,83	4,2	73,83	2,1	153,47
FLC-00363-1	**27,31**	2,3	13,02	4,8	**4,46**	14,0	**11,72**	5,3	**19,31**	3,2	62,25
FLC-00364-1	n/a	*	4477,45	*	5383,75	*	3704,19	*	n/a	*	n/a
FLC-00365-1	n/a	*	n/a	*	5833,00	*	7997,98	*	n/a	*	n/a
FLC-00366-1	213,76	0,5	**5,62**	**20,4**	**8,64**	13,3	40,61	2,8	44,97	2,5	114,56
FLC-00367-1	NA	*	939,71	5,4	367,91	13,8	665,56	7,6	3222,50	1,6	5075,50
FLC-00368-1	152,31	0,9	74,24	1,8	16,02	8,2	28,20	4,7	88,09	1,5	131,18
FLC-00369-1	105,62	0,8	**12,43**	6,6	16,00	5,1	**11,66**	7,1	44,72	1,8	82,32
FLC-00371-1	67,71	1,4	**12,83**	7,2	**14,85**	6,2	22,05	4,2	31,29	3,0	92,34
FLC-00373-1	n/a	*	n/a	*	n/a	*	9061,69	*	n/a	*	n/a
FLC-00374-1	73,13	1,0	**8,83**	8,0	4,03	**17,5**	**12,50**	5,6	28,69	2,5	70,46
FLC-00377-1	94,80	0,8	18,76	3,9	51,77	1,4	18,33	4,0	41,60	1,8	73,33
FLC-00378-1	**29,38**	0,3	**2,58**	3,9	**3,21**	3,2	19,08	0,5	18,43	0,5	10,12
FLC-00379-1	107,89	0,9	22,05	4,5	17,97	5,5	39,02	2,5	52,57	1,9	98,18
FLC-00380-1	177,68	1,1	19,89	9,6	**6,60**	**28,9**	**6,44**	**29,6**	48,22	4,0	190,89
FLC-00381-1	138,21	1,2	62,44	2,5	63,76	2,5	36,40	4,4	69,63	2,3	159,12
FLC-00382-1	61,13	0,8	**5,15**	10,0	**5,15**	10,0	**9,84**	5,2	36,52	1,4	51,59
FLC-00383-1	243,57	0,7	**3,35**	**51,7**	20,26	8,6	30,62	5,7	47,66	3,6	173,25
FLC-00384-1	141,24	0,7	28,22	3,7	21,11	5,0	19,72	5,3	62,65	1,7	104,74
Cisplatyna	735,80	1,9	1578,23	0,9	2326,60	0,6	325,53	4,3	2361,58	0,6	1393,73

Hs294T (ludzki czerniak), PLC/PRF/5 (ludzki rak wątroby), SNU-16 (ludzki rak żołądka), KG-1 (ludzka ostra białaczka szpikowa), MIA PaCa-2 (ludzki rak trzustki), BALB/3T3 (normalne mysie fibroblasty); n/a – związek nieaktywny, nb. – związek nie badany / nie testowany na danej linii komórkowej, * nie można obliczyć;

wartość współczynnika IC_{50} – stężenie związku, które odpowiada 50% hamowaniu wzrostu komórek użytych w testach; SI > 1,0 związek wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych;

Tabela 4. Przykłady zastosowania związków według wynalazku.

Badane związki	Komórki nowotworowe														Komórki normalne
	A2780Cis		Hs294T		PLC/PRF/5		SNU-16		MV4-11		MIA PaCa-2		NCI-H358		BALB3T3
	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)
FLC-00001 (SAL)	67,12	10,0	2158,74	0,3	503,97	1,3	144,91	4,6	69,10	9,7	303,91	2,2	600,34	1,12	671,01
FLC-00370-1 · Na	32,71	**134,5**	1859,05	2,4	144,09	**30,5**	1522,60	2,9	41,16	**106,9**	489,38	9,0	826,30	**5,33**	4400,85
FLC-00376-1 · Na	436,43	10,6	n/a	*	1361,60	3,4	n/a	*	662,82	7,0	1846,32	2,5	5308,57	0,87	4643,88
FLC-00385-1	**< 0,1**	**≈ 219,0**	161,68	0,1	**0,55**	**39,7**	20,87	1,0	**0,17**	**125,5**	**5,93**	3,7	**36,20**	0,60	21,90
FLC-00386-1	**< 0,3**	**≈187,3**	147,04	0,4	10,20	5,5	**10,08**	5,6	**< 0,31**	**≈ 181,3**	11,31	5,0	51,30	1,10	56,20
FLC-00387-1	**< 0,3**	≈ 81,5	161,96	0,2	**0,70**	**34,8**	**10,16**	2,4	**< 0,55**	≈ 44,4	**9,71**	2,5	**44,43**	0,55	24,44
FLC-00388-1 · Na	18,32	36,0	1544,89	0,4	47,45	13,9	125,62	5,3	41,01	16,1	246,44	2,7	533,22	1,24	660,37
FLC-00389-1 · Na	69,43	12,7	655,63	1,3	276,48	3,2	607,62	1,5	32,66	27,1	438,61	2,0	1091,97	0,81	885,07
FLC-00390-1	**0,27**	**153,4**	218,62	0,2	**7,57**	5,4	16,21	2,5	**0,18**	**224,8**	26,62	1,5	51,38	0,79	40,65
FLC-00391-1	108,06	33,0	5874,58	0,6	584,29	6,1	1325,70	2,7	348,77	10,2	3087,80	1,2	5152,86	0,69	3569,49
FLC-00392-1 · Na	3746,67	*	n/a	*	8326,12	*	n/a	*	1963,89	*	n/a	*	n/a	*	n/a
FLC-00393-1	15,03	23,7	293,81	1,2	44,83	7,9	86,47	4,1	24,60	14,5	165,84	2,1	319,55	1,11	356,03
FLC-00394-1	**1,24**	58,8	86,01	0,8	16,89	**4,3**	23,92	3,0	**3,31**	22,0	36,55	2,0	132,04	0,55	72,83
FLC-00395-1 · Na	**1,78**	43,8	**47,29**	1,6	37,53	2,1	103,66	0,8	**0,44**	**177,2**	33,12	2,4	120,80	0,65	77,95
FLC-00396-1	**<0,16**	**≈ 1343,2**	345,84	0,6	30,74	7,0	39,34	5,5	**2,96**	72,7	31,77	6,8	131,64	1,63	214,92
FLC-00410-1 · Na	7704,50	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	3741,80	*	n/a	*	n/a	*	n/a
FLC-00423-1 · Na	37,50	25,1	1296,25	0,7	91,22	10,3	1758,51	0,5	22,07	42,6	249,27	3,8	439,53	2,14	940,55
FLC-00424-1 · Na	**< 0,46**	**≈ 249,0**	684,93	0,2	**5,01**	22,9	219,60	0,5	**< 1,03**	**≈ 111,2**	38,35	3,0	**48,68**	2,35	114,53
FLC-00425-1 · Na	**6,41**	30,7	362,21	0,5	26,46	7,4	419,77	0,5	**0,71**	**276,1**	268,70	0,7	233,96	0,84	196,97

FLC-00427-1 · Na	**0,80**	**1121,5**	549,15	1,6	68,96	13,1	115,31	7,8	**1,36**	**664,3**	82,44	10,9	406,73	2,22	901,73
FLC-00428-1 · Na	**4,36**	56,0	172,74	1,4	**7,85**	**31,1**	114,47	2,1	**1,34**	**182,9**	36,89	6,6	57,30	4,27	244,42
FLC-00429-1 · Na	**6,66**	14,7	115,27	0,8	26,98	3,6	168,27	0,6	**4,05**	24,2	39,76	2,5	76,10	1,29	97,95
FLC-00430-1 · Na	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a	*	n/a
FLC-00431-1 · Na	**4,74**	14,4	115,10	0,6	**5,80**	11,8	143,22	0,5	**0,51**	**133,8**	28,89	2,4	56,11	1,22	68,24
FLC-00436-1 · Na	21,71	32,0	83,21	8,3	39,62	17,5	736,73	0,9	**0,45**	**1535,0**	35,52	**19,6**	306,17	2,27	694,57
FLC-00437-1 · Na	**4,70**	40,8	264,47	0,7	42,32	4,5	342,40	0,6	**5,11**	37,5	45,66	4,2	184,23	1,04	191,98
FLC-00438-1 · Na	2896,54	*	n/a	*	7276,53	*	n/a	*	2497,81	*	6464,79	*	n/a	*	n/a
FLC-00439-1 · Na	**< 0,3**	**≈ 582,6**	131,25	1,3	10,14	17,2	208,52	0,8	**0,67**	**260,9**	31,72	5,5	**40,12**	4,36	174,77
FLC-00440-1 · Na	**4,41**	26,1	130,10	0,9	**9,50**	12,1	400,47	0,3	**3,52**	32,6	43,60	2,6	60,16	1,91	114,93
FLC-00441-1 · Na	43,83	25,7	969,24	1,2	207,96	5,4	2599,72	0,4	26,47	42,5	372,99	3,0	929,80	1,21	1124,96
FLC-00442-1 · Na	23,32	32,3	1714,84	0,4	53,85	14,0	1116,82	0,7	19,37	38,9	102,48	7,4	340,29	2,22	754,13
FLC-00443-1 · Na	176,38	23,3	3969,64	1,0	476,86	8,6	6190,00	0,7	175,37	23,4	553,92	7,4	2619,32	1,57	4110,90
FLC-00444-1 · Na	**1,50**	98,9	627,16	0,2	**4,00**	**36,9**	105,27	1,4	**1,50**	98,9	21,34	6,9	53,69	2,75	147,89
FLC-00445-1 · Na	**2,97**	**232,8**	762,53	0,9	15,78	**43,8**	191,90	3,6	**2,60**	**265,9**	33,55	**20,6**	103,98	**6,65**	691,40
FLC-00446-1 · Na	**0,71**	**294,5**	189,11	1,1	37,91	5,5	261,59	0,8	**0,70**	**298,7**	26,77	7,8	50,80	4,12	209,07
FLC-00447-1 · Na	11,58	9,2	245,02	0,4	15,42	6,9	617,22	0,2	**1,86**	57,1	40,34	2,6	59,46	1,78	106,13
FLC-00450-1 · Na	**4,71**	31,8	401,88	0,4	29,04	5,2	355,16	0,4	**4,18**	35,9	36,12	4,2	196,15	0,76	149,98
FLC-00451-1 · Na	**2,13**	96,0	542,36	0,4	41,95	4,9	125,73	1,6	**1,60**	**127,9**	14,68	13,9	306,87	0,67	204,21
FLC-00452-1 · Na	25,66	31,9	2464,39	0,3	119,45	6,9	438,73	1,9	27,68	29,6	106,31	7,7	538,53	1,52	818,95
FLC-00454-1 · Na	**5,32**	58,9	1037,86	0,3	63,13	5,0	103,40	3,0	17,61	17,8	45,17	6,9	434,13	0,72	313,30
FLC-00455-1 · Na	**1,39**	**232,6**	140,33	2,3	60,74	5,3	165,32	2,0	**2,87**	**112,3**	32,95	9,8	54,54	5,91	322,52
FLC-00456-1 · Na	2848,04	*	8693,18	*	7293,23	*	n/a	*	3425,91	*	n/a	*	n/a	*	n/a
FLC-00457-1 · Na	**9,66**	76,0	2532,60	0,3	122,11	6,0	**551,27**	1,3	18,04	40,7	53,66	13,7	446,00	1,65	734,06

FLC-00458-1 · Na	24,51	29,6	1588,47	0,5	84,39	8,6	323,26	2,2	23,25	31,3	61,88	11,7	368,32	1,97	726,78
FLC-00459-1 · Na	34,70	30,7	786,45	1,4	92,23	11,6	535,35	2,0	33,58	31,8	78,27	13,6	530,70	2,01	1066,80
FLC-00460-1 · Na	**0,98**	94,4	309,41	0,3	17,56	5,3	130,17	0,7	**1,86**	50,0	13,58	6,8	281,83	0,33	92,83
FLC-00461-1 · Na	**0,21**	**459,1**	173,91	0,5	13,73	6,9	28,27	3,4	**1,92**	49,5	13,66	6,9	62,73	1,51	94,87
FLC-00462-1 · Na	22,50	24,5	1807,58	0,3	63,83	8,6	339,30	1,6	13,65	40,4	52,02	10,6	397,01	1,39	551,79
Cisplatyna	2607,54	0,5	735,80	1,9	1578,23	0,9	2326,60	0,6	165,55	8,4	2361,58	0,6	2545,24	0,55	1393,73

A2780Cis (ludzki rak jajnika oporny na cisplatynę), Hs294T (ludzki czerniak), PLC/PRF/5 (ludzki rak wątroby), SNU-16 (ludzki rak żołądka), MV-4-11 (ludzka białaczka bifenotypowa), MIA PaCa-2 (ludzki rak trzustki), NCI-H358 (ludzki rak płuca), BALB/3T3 (normalne mysie fibroblasty), n/a – związek nieaktywny, * nie można obliczyć; wartość współczynnika IC_{50} – stężenie związku, które odpowiada 50% hamowaniu wzrostu komórek użytych w testach; SI > 1,0 związek wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych;

Tabela 5. Przykłady zastosowania związków według wynalazku.

Badany związek	Komórki nowotworowe						Komórki normalne
	A2780Cis		MV4-11		NCI-H1581		BALB3T3
	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)	SI	IC_{50} (nM)
FLC-00001 (SAL)	67,12	10,0	69,10	9,7	68,93	9,7	671,01
FLC-00366-1	**0,21**	**550,8**	nb.	*	**0,33**	**347,1**	114,56
FLC-00524-1 · Na	38,9	20,6	34,0	23,5	55,0	14,5	800,0
FLC-00374-1	**0,11**	**671,0**	nb.	*	**0,0022**	**31454,6**	70,46
FLC-00521-1 · Na	600,0	6,2	300,0	12,3	500,0	7,4	3700,0
FLC-00463-1 · Na	**0,72**	**266,3**	**1,98**	96,5	**0,11**	**1694,6**	190,64
FLC-00464-1 · Na	**< 0,28**	**≈ 305,7**	**0,46**	**187,9**	**< 0,03**	**≈ 2853,1**	85,59
FLC-00465-1 · Na	3071,09	*	3168,02	*	4832,61	*	n/a
FLC-00466-1 · Na	**< 1,84**	≈ 58,2	**< 3,10**	≈ 34,6	**< 0,08**	**≈ 1338,9**	107,11
FLC-00467-1 · Na	**<0,0001**	**≈ 853700**	**<0,0001**	**≈ 853700**	**<0,0001**	**≈ 853700**	85,37
FLC-00468-1 · Na	**1,01**	48,1	**2,60**	18,6	**0,33**	**145,4**	48,34
FLC-00469-1 · Na	**0,0027**	**14630,8**	**0,012**	**3330,5**	**<0,01**	**≈ 3896,7**	38,97
FLC-00470-1 · Na	**0,03**	**982,4**	**0,27**	**115,3**	**0,31**	97,3	30,55
FLC-00471-1 · Na	4292,63	*	4729,32	*	5035,05	*	n/a
FLC-00472-1 · Na	**0,40**	**158,4**	**2,47**	25,3	**0,05**	**1360,6**	62,59
FLC-00473-1 · Na	**0,72**	**179,1**	**2,05**	62,7	**0,11**	**1169,4**	128,64
FLC-00474-1 · Na	**0,46**	80,3	**0,73**	50,6	**0,03**	**1227,4**	36,82
FLC-00475-1 · Na	**< 0,29**	**≈ 216,3**	**< 0,47**	**≈ 133,5**	**< 0,03**	**≈ 2090,9**	62,73
FLC-00476-1 · Na	**0,48**	44,8	**0,44**	48,7	**0,11**	**197,6**	21,38
FLC-00477-1 · Na	**3,54**	40,4	**3,11**	46,1	**4,49**	31,9	143,21
FLC-00478-1 · Na	63,65	25,9	180,43	9,2	50,95	32,4	1651,03
FLC-00479-1 · Na	272,34	15,8	342,83	12,6	337,00	12,8	4303,62
FLC-00480-1 · Na	**4,25**	43,6	19,05	9,7	**3,37**	55,1	185,41
FLC-00481-1 · Na	219,64	17,4	319,70	12,0	275,39	13,9	3825,86
FLC-00483-1 · Na	250,27	21,2	338,62	15,7	341,24	15,6	5308,10
FLC-00484-1 · Na	**0,25**	95,4	**0,59**	40,7	**0,12**	**195,5**	23,86
FLC-00485-1 · Na	**4,62**	23,0	20,04	5,3	**3,90**	27,3	106,41
FLC-00486-1 · Na	**0,05**	**873,6**	**1,27**	36,8	**0,06**	**832,0**	46,59
FLC-00487-1 · Na	45,91	79,6	132,73	27,5	46,01	79,4	3652,57
FLC-00489-1 · Na	175,46	28,0	337,98	14,6	323,25	15,2	4919,19
FLC-00491-1 · Na	**5,19**	79,2	**6,30**	65,3	**4,75**	86,5	411,12
FLC-00493-1 · Na	**2,14**	26,9	**5,43**	10,6	**4,68**	12,3	57,71
FLC-00494-1 · Na	**4,45**	29,2	**3,40**	38,3	**3,98**	32,7	130,12

FLC-00497-1 · Na	277,55	8,2	278,48	8,2	450,16	5,1	2281,33
FLC-00498-1 · Na	757,57	6,6	1562,39	3,2	687,53	7,3	5008,36
FLC-00501-1 · Na	2231,47	1,3	1743,87	1,6	1174,58	2,4	2828,27
FLC-00502-1 · Na	**1,76**	52,7	**3,30**	28,1	**1,43**	64,8	92,72
FLC-00503-1 · Na	**2,49**	31,7	**3,65**	21,6	**1,40**	56,3	78,77
FLC-00504-1 · Na	**2,99**	30,5	**4,40**	20,7	**2,69**	34,0	91,28
FLC-00505-1 · Na	**7,61**	15,2	14,04	8,3	**4,63**	25,1	116,05
FLC-00506-1 · Na	**0,92**	**100,3**	**2,62**	35,3	**1,32**	70,0	92,48
FLC-00509-1 · Na	16,71	14,7	22,64	10,9	19,69	12,5	246,29
FLC-00514-1 · Na	8,51	15,7	11,43	11,7	6,17	21,7	133,83
FLC-00515-1 · Na	356,87	10,6	399,57	9,5	1028,93	3,7	3789,14
FLC-00518-1 · Na	3217,97	*	3493,56	*	7640,22	*	n/a
FLC-00519-1 · Na	1191,08	5,3	1589,19	4,0	1406,26	4,5	6365,28
FLC-00528-1 · Na	**0,30**	**220,3**	**0,65**	**102,4**	**< 0,25**	**≈ 266,8**	66,69
FLC-00530-1 · Na	**2,60**	24,0	**6,42**	9,7	**2,12**	29,5	62,52
FLC-00531-1 · Na	11,01	13,2	23,31	6,2	7,84	18,5	144,95
FLC-00534-1 · Na	**1,28**	50,7	**1,53**	42,4	**5,05**	12,8	64,89
FLC-00536-1 · Na	**5,04**	50,0	28,04	9,0	**5,24**	48,1	252,15
FLC-00537-1 · Na	19,90	23,9	26,04	18,3	63,90	7,4	475,39
FLC-00538-1 · Na	42,16	22,4	102,98	9,2	165,83	5,7	942,88
FLC-00539-1 · Na	7,06	46,1	27,26	11,9	**1,53**	**212,7**	325,73
FLC-00540-1 · Na	36,98	24,1	53,86	16,5	202,97	4,4	890,82
FLC-00541-1 · Na	**< 0,22**	**≈ 393,3**	**< 0,28**	**≈ 309,0**	**0,001**	**86528,3**	86,53
FLC-00542-1 · Na	18,22	46,1	24,76	33,9	**0,96**	**875,7**	839,26
FLC-00543-1 · Na	67,02	15,2	173,97	5,9	29,54	34,5	1017,78
FLC-00544-1 · Na	**3,98**	60,1	13,68	17,5	10,18	23,5	239,33
FLC-00545-1 · Na	**0,57**	**186,6**	**1,68**	62,8	**0,11**	**983,4**	105,72
FLC-00546-1 · Na	111,85	19,5	257,76	8,5	56,99	38,3	2180,46
FLC-00547-1 · Na	**< 1,38**	≈ 56,2	**2,21**	35,2	**< 0,15**	**≈ 517,2**	77,59
FLC-00548-1 · Na	42,47	17,0	64,50	11,2	35,18	20,5	722,61
FLC-00550-1 · Na	10,63	42,1	16,86	26,6	**3,87**	**115,8**	447,78
FLC-00551-1 · Na	63,64	12,5	80,96	9,8	34,85	22,7	792,37
FLC-00552-1 · Na	**4,02**	46,7	**5,84**	32,1	**2,44**	76,7	187,48
FLC-00553-1 · Na	**5,16**	52,6	13,54	20,1	**1,87**	**145,0**	271,44
FLC-00554-1 · Na	417,94	13,9	380,11	15,3	262,89	22,1	5818,56
FLC-00557-1 · Na	21,02	64,2	82,66	16,3	33,54	40,2	1349,45
FLC-00559-1 · Na	329,78	16,2	299,93	17,8	335,69	15,9	5342,08
FLC-00560-1 · Na	282,84	18,8	338,59	15,7	251,89	21,2	5329,82

FLC-00561-1 · Na	**3,23**	**119,2**	**6,09**	63,2	**0,58**	**659,8**	384,87
FLC-00562-1 · Na	3006,61	*	3067,17	*	2714,96	*	n/a
FLC-00563-1 · Na	3118,68	*	3245,04	*	2227,57	*	n/a
FLC-00564-1 · Na	38,39	56,0	76,52	28,1	25,59	84,1	2151,74
FLC-00565-1 · Na	**1,70**	**185,7**	**5,44**	58,2	**0,17**	**1861,1**	316,39
FLC-00566-1 · Na	122,38	47,6	254,82	22,8	38,25	**152,2**	5821,03
FLC-00567-1 · Na	15,66	54,2	33,96	25,0	6,32	**134,1**	848,21
FLC-00569-1 · Na	19,45	41,3	28,85	27,8	**4,25**	**189,1**	802,95
FLC-00570-1 · Na	30,04	21,2	43,68	14,6	23,24	27,4	636,30
FLC-00571-1 · Na	6,28	84,3	22,12	23,9	**2,57**	**206,0**	529,34
FLC-00573-1 · Na	48,66	38,7	158,20	11,9	29,82	63,2	1883,30
FLC-00577-1 · Na	29,12	30,0	42,76	20,4	24,19	36,1	873,82
FLC-00578-1 · Na	**1,94**	**184,9**	**5,99**	59,8	**0,72**	**497,0**	357,87
FLC-00579-1 · Na	71,42	22,3	187,98	8,5	27,90	57,1	1594,11
FLC-00580-1 · Na	**2,24**	94,4	**6,51**	32,5	**1,36**	**156,0**	211,36
FLC-00593-1 · Na	**<0,01**	**≈ 7220**	**<0,01**	**≈ 7220**	**<0,01**	**≈ 7220**	72,2
FLC-00606-1 · Na	**<0,01**	**≈ 5240**	**<0,01**	**≈ 5240**	**<0,01**	**≈ 5240**	52,4
FLC-00771-1 · Na	**<0,01**	**≈ 8000**	**<0,01**	**≈ 8000**	**<0,01**	**≈ 8000**	80,0
Cisplatyna	2865,41	0,5	165,55	8,4	2865,41	0,5	1393,73

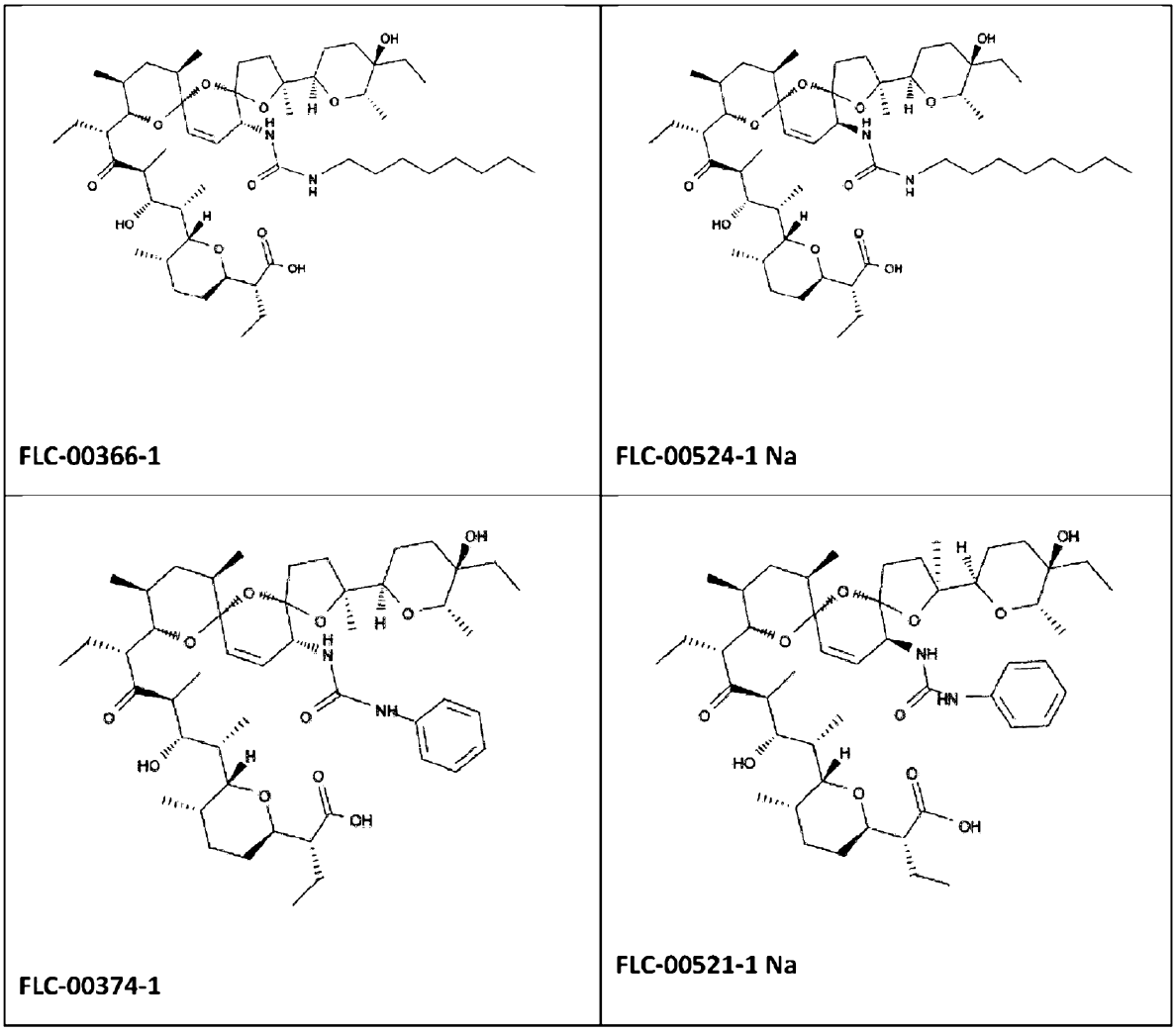
A2780Cis (ludzki rak jajnika oporny na cisplatynę), MV-4-11 (ludzka białaczka bifenotypowa), NCI-H1581 (ludzki rak płuca), BALB/3T3 (normalne mysie fibroblasty), n/a – związek nieaktywny, nb. – związek nie badany / nie testowany na danej linii komórkowej, * nie można obliczyć;
wartość współczynnika IC_{50} – stężenie związku, które odpowiada 50% hamowaniu wzrostu komórek użytych w testach; SI > 1,0 związek wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych;

Z tabel 3.1., 3.2., 4. i 5. jednoznacznie wynika, że związki według wynalazku wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec komórek nowotworowych wywodzących się z różnych tkanek oraz narządów. Ponadto, uzyskane pochodne wykazują nawet kilkudziesięciokrotne silniejsze działanie przeciwproliferacyjne w porównaniu do związku macierzystego, np. związki o wzorach FLC-00341, FLC-00374, FLC-00427, FLC-00345, FLC-00346, FLC-00347, FLC-00467, FLC-00463, FLC-00464, FLC-00469, FLC-00470, FLC-00472, FLC-00473, FLC-00486, FLC-00457, FLC-00491, FLC-00424, FLC-00436, FLC-00439, FLC-00446, FLC-00466, FLC-00468, FLC-00506, FLC-00475, FLC-00553, FLC-00593, FLC-00606, FLC-00771. Wyniki badań aktywności wykonane wobec komórek lekowrażliwego oraz lekoopornego ludzkiego raka jajnika wskazują, że związki według wynalazku posiadają zdolność do przełamywania lekooporności komórek nowotworowych.

Ponadto, związki według wynalazku charakteryzują się doskonałą selektywnością działania, co udowadnia ich wysoki potencjał terapeutyczny. Znawca będzie wiedział, jak dobrać konkretną pochodną do leczenia odpowiedniego typu nowotworu.

Związki według wynalazku, tj. pochodne o zachowanej konfiguracji na węglu C20 względem wyjściowej salinomycny wykazują lepsze właściwości biologiczne niż ich odpowiedniki wykazujące konwersję konfiguracji czyli tzw. pochodne *epi*-salinomycyny, o których wspomina stan techniki. Dla przykładu w tabeli 5 pokazano przykłady porównawcze:

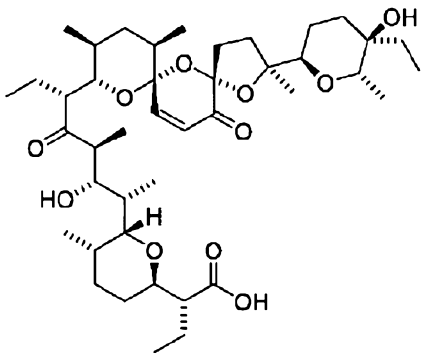
- związek FLC-00366-1 według wynalazku oraz odpowiadająca mu pochodna *epi* oznaczona FLC-00524-1 · Na
- związek FLC-00374-1 według wynalazku oraz odpowiadająca mu pochodna *epi* oznaczona FLC-00521-1 · Na



Związki według wynalazku charakteryzują się niższymi wartościami IC_{50} oraz wyższymi wartościami SI względem odpowiadających im związków epi. Związki według wynalazku mają zatem korzystniejszy profil działania zgodnie z celem wynalazku względem znane pochodne salinomycyny.

Związki według wynalazku oraz sposoby ich otrzymywania ilustrują poniższe przykłady. Przykłady te nie mają mieć charakteru ograniczającego zakres ochrony, a jedynie przedstawiają wybrane, reprezentatywne przykłady realizacji wynalazku. W zakresie wiedzy znawcy będzie dobór reagentów i dostosowanie warunków reakcji do otrzymania innych pochodnych znajdujących się w zakresie ochrony zdefiniowanej w zastrzeżeniach patentowych. Związki można wytwarzać dowolną odpowiednią techniką syntezy organicznej. Metody ilustrują naturę tych sposobów i w zamierzeniu nie ograniczają zakresu możliwych do wykorzystania metod.

Przykład FLC-00099-2



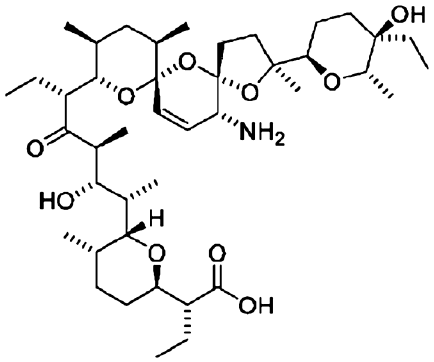
100 mg salinomycyny (1 eq) rozpuszczono w DCM i dodano PDC (1 eq). Reakcje prowadzono w RT przez 4 godziny (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,06 M H_2SO_4. Wydajność ~70%.

ESI-MS dla $C_{42}H_{68}O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 771,9; $[M-H]^-$ 747,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,28 – 3,08 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,11 – 0,51 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 213,7, 190,5, 177,5, 144,1, 126,1, 105,9, 97,6, 91,1, 75,8, 75,0, 74,7, 72,5, 71,5, 68,1, 54,8, 49,3, 48,5, 40,0, 38,7, 36,3, 35,1, 34,4, 32,7, 30,4, 28,0, 26,2, 24,2, 22,7, 21,5, 19,7, 17,6, 15,7, 13,7, 12,9, 12,7, 11,8, 10,5, 6,6, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00105-2



Do mieszaniny 100 mg ketonu FLC-00099-2 (1 eq), octanu amonu (6 eq), 7–10 M roztworu amoniaku w MeOH (4eq) i MeOH wkroplono roztwór $NaBH_3CN$ (2eq) w MeOH. Mieszano w temperaturze wrzenia do zaniku ketonu (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Wydajność ~70%.

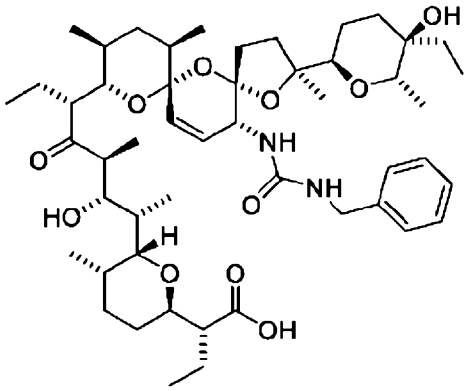
ESI-MS dla $C_{42}H_{71}NO_{10}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 751, $[M-H]^-$ 749.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,43 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 2H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 2,72 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 16,5, 7,5 Hz, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,05 – 0,85 (m, 46H), 0,76 (dt, *J* = 10,1, 5,6 Hz, 9H), 0,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,1, 181,7, 132,1, 128,2, 107,0, 99,5, 86,8, 76,9, 76,2, 75,5, 72,5, 71,4, 70,7, 67,5, 65,6, 54,8, 50,8, 50,1, 47,9, 38,5, 37,2, 37,1, 36,1, 32,1, 31,0, 29,2, 27,9, 26,6, 24,4, 23,7, 21,9, 20,1, 16,9, 16,1, 15,1, 14,5, 12,5, 12,1, 10,6, 6,7, 6,0 ppm.

Strukturę krystalograficzną opublikowano w bazie CSD: DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc28d584 CCDC Number: 2097065.

Przykład FLC-0337-1



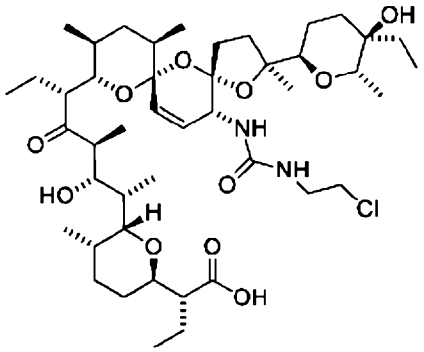
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z izocyjanianem benzylu (1,2 eq) w DCM. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 32%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{78}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 883,9, $[M+Na]^+$ 909,9.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,39 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,35 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 20,9, 12,4, 6,3 Hz, 2H), 4,34 (dd, *J* = 15,0, 5,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,65 (m, 2H), 3,45 (dd, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,97 (td, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 2,66 (dq, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 2,62 – 2,59 (m, 1H), 1,97 – 0,53 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,6, 178,3, 160,8, 140,2, 133,3, 129,0, 128,8, 128,3, 127,3, 109,4, 100,4, 86,8, 77,7, 75,9, 75,5, 74,0, 71,7, 71,4, 68,6, 56,3, 51,0, 49,5, 48,1, 44,8, 39,8, 38,5, 38,2, 36,9, 34,2, 32,9, 30,9, 29,9, 28,7, 26,3, 23,9, 22,5, 21,6, 20,3, 17,7, 16,7, 16,0, 14,8, 13,3, 12,4, 12,0, 7,5, 6,8 ppm.

Przykład FLC-0338-1



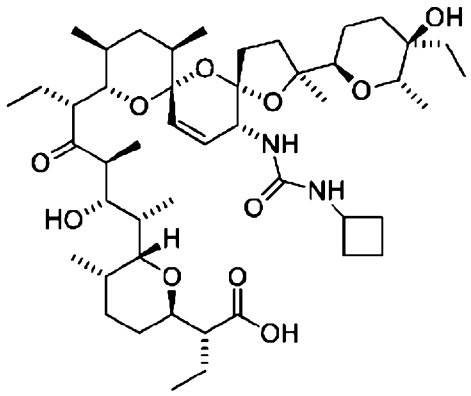
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 2-chloroetylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 64%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{75}ClN_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 855,7, $[M+Na]^+$ 877,8.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 4,60 (ddd, *J* = 9,9, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 4H), 3,39 – 3,36 (m, 2H), 2,83 (td, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,68 (m, 2H), 2,14 – 0,67 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,6, 185,0, 157,9, 129,8, 123,0, 106,9, 99,2, 88,9, 76,3, 76,2, 75,9, 74,2, 71,6, 71,4, 68,4, 56,5, 50,8, 50,0, 47,2, 45,1, 44,2, 42,6, 41,0, 39,0, 37,5, 36,2, 32,9, 32,9, 32,5, 28,4, 28,1, 28,1, 27,1, 23,9, 20,1, 17,6, 16,2, 15,9, 14,7, 13,3, 12,7, 12,4, 11,0, 6,8, 6,6 ppm.

Przykład FLC-0341-1



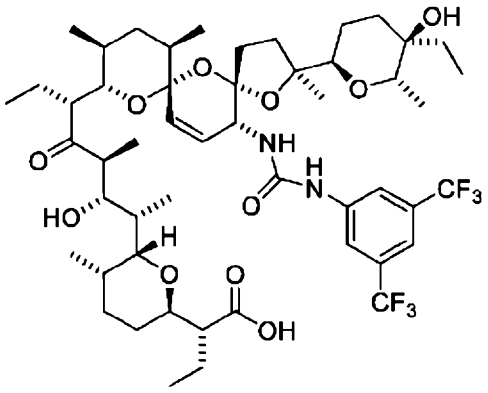
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian cyklobutylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 47%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 848,1, $[M+Na]^+$ 870,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,06 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 2H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,32 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,25 – 0,65 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,5, 185,0, 156,9, 130,0, 122,8, 107,0, 99,1, 88,7, 76,2, 76,1, 78,5, 74,3, 71,5, 71,4, 68,3, 56,5, 50,9, 50,0, 46,8, 45,8, 40,9, 39,0, 37,3, 36,2, 32,9, 32,8, 32,7, 32,2, 31,8, 28,4, 28,1, 28,0, 27,1, 24,0, 20,3, 20,0, 17,6, 16,1, 15,9, 15,1, 14,7, 13,2, 13,2, 12,3, 10,9, 6,8 ppm.

Przykład FLC-00344-1



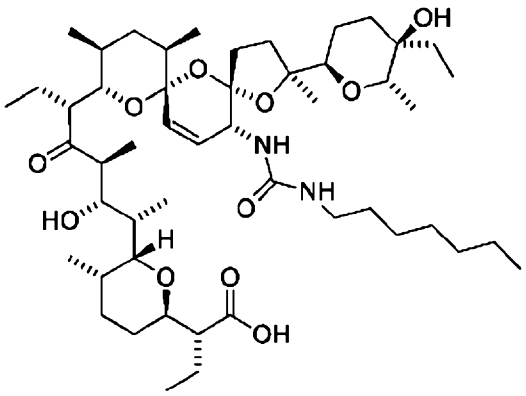
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 3,5-bis(trifluorometylo)fenylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 22%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{74}F_6N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 1005,8, $[M+Na]^+$ 1027,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,02 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,15 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 16,9, 6,3 Hz, 2H), 3,49 (dd, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,84 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,18 – 0,61 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,6, 185,7, 154,9, 142,8, 131,85 (q) 128,4, 125,1, 123,9, 122,9, 117,7, 114,3, 106,7, 99,1, 89,0, 76,2, 76,1, 75,8, 74,2, 72,2, 71,5, 68,5, 56,5, 50,6, 49,8, 46,9, 40,9, 38,9, 37,8, 36,2, 32,9, 32,8, 32,8, 28,6, 28,4, 28,1, 26,9, 23,9, 20,4, 20,2, 17,6, 16,1, 15,8, 14,7, 13,2, 12,4, 11,0, 6,8, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00350-1



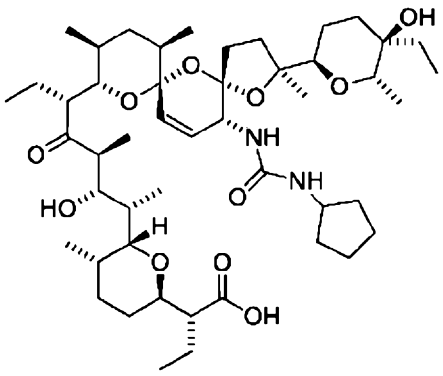
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian heptylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 37%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{86}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 891,9, $[M+Na]^+$ 913,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,42 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,8, 6,4 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 9,9, 6,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,1, 9,1 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,21 (td, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 3,10 (td, *J* = 11,9, 6,5 Hz, 1H), 2,94 (td, *J* = 10,8, 3,7 Hz, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 2,03 – 0,60 (m, 60H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,4, 178,2, 160,5, 133,1, 126,4, 109,1, 100,2, 86,6, 77,5, 75,7, 75,5, 73,8, 71,3, 71,2, 68,3, 56,0, 50,7, 49,1, 47,9, 40,6, 39,7, 38,3, 37,9, 36,8, 33,8, 32,8, 32,2, 30,6, 30,5, 29,7, 29,6, 28,4, 27,5, 26,1, 23,9, 23,1, 22,3, 21,3, 20,2, 17,6, 16,5, 15,8, 14,6, 14,3, 13,1, 12,2, 11,8, 7,3, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00351-1



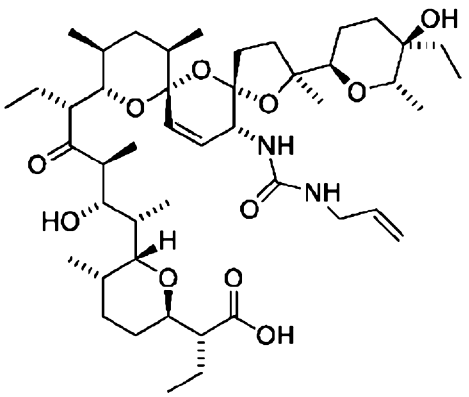
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian cyklopentylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 44%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{80}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 862,2, $[M+Na]^+$ 885,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,31 (s, 1H), 6,24 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 4,05 (h, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 5,2 Hz, 1H), 3,76 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 2,95 (td, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 1,96 – 0,62 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,3, 178,2, 159,8, 133,0, 126,1, 109,0, 100,2, 86,7, 77,4, 75,7, 75,5, 74,0, 71,3, 71,2, 68,4, 56,1, 52,1, 50,6, 49,0, 48,0, 39,9, 38,3, 37,8, 36,8, 34,1, 33,8, 33,2, 32,8, 30,5, 29,7, 28,4, 26,1, 24,0, 23,9, 22,4, 21,3, 20,2, 17,6, 16,5, 15,8, 14,7, 13,2, 13,1, 12,3, 7,3, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00353-1



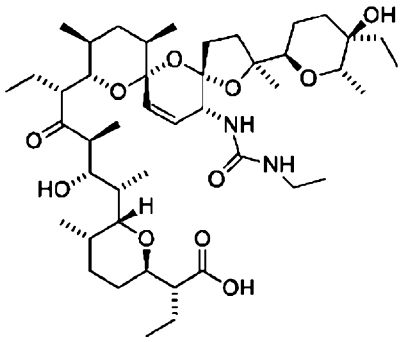
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian allilu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 92%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 834,2, $[M+Na]^+$ 857,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,39 (s, 1H), 6,23 (dd, *J* = 9,9, 6,0 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,90 (ddd, *J* = 22,6, 10,7, 5,5 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 2,95 (td, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,73 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,02 – 0,66 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,5, 178,3, 160,2, 136,3, 132,7, 126,2, 115,4, 108,8, 100,1, 86,8, 77,5, 75,7, 75,5, 73,8, 71,4, 71,3, 68,4, 56,1, 50,6, 49,2, 48,0, 43,1, 39,9, 38,3, 37,9, 36,8, 33,6, 32,8, 30,8, 29,6, 28,4, 26,1, 24,1, 22,4, 21,3, 20,2, 17,6, 16,6, 15,8, 14,6, 13,2, 13,1, 12,2, 11,7, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00358-1



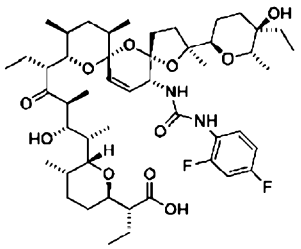
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian etylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 72%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{76}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 821,9, $[M+Na]^+$ 843,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,22 (dd, *J* = 10,0, 5,9 Hz, 2H), 6,10 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,9, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,1, 1,2 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,63 – 3,60 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,95 (td, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,02 – 0,65 (m, 50H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,4, 178,3, 160,2, 132,9, 126,0, 108,9, 100,1, 86,8, 77,5, 75,7, 75,7, 75,6, 73,8, 71,4, 71,2, 68,4, 67,4, 56,1, 50,6, 49,1, 48,0, 39,9, 38,3, 37,9, 36,8, 35,3, 33,6, 32,8, 30,7, 29,6, 28,4, 26,1, 24,2, 22,4, 21,3, 20,2, 17,7, 16,6, 15,8, 15,5, 14,6, 13,2, 12,2, 11,8, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00359-1



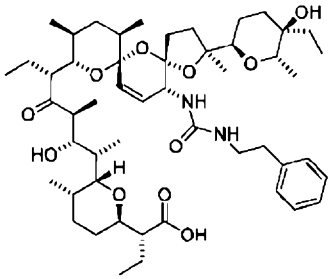
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 2,4-difluorofenylo (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 37%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}F_2N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 927,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,44 (s, 1H), 7,89 (td, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,22 – 6,16 (m, 2H), 4,51 (dd, *J* = 9,6, 4,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,1, 1,1 Hz, 1H), 3,80 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,70 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,1, 7,7 Hz, 1H), 2,91 (td, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,06 – 0,64 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,8, 178,3, 158,95 (d) 157,4, 157,34 (d) 154,53 (d) 152,89 (d) 131,8, 124,58 (dd) 123,52 (d) 126,5, 110,81 (dd) 108,3, 103,62 (dd) 100,1, 87,2, 77,4, 75,8, 75,4, 73,6, 67,4, 56,0, 50,6, 49,3, 47,9, 40,0, 38,4, 38,0, 36,7, 33,2, 32,8, 31,0, 29,6, 28,4, 26,1, 24,4, 22,3, 21,4, 20,1, 17,6, 16,6, 15,8, 14,7, 13,1, 13,0, 12,1, 11,7, 7,2, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00362-1



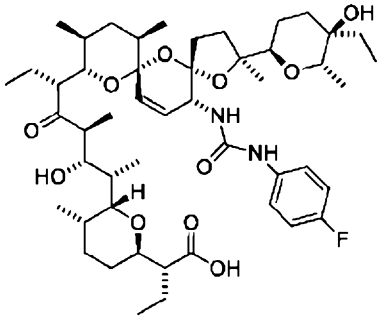
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 2-fenyloetylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 25%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{80}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 920,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,30 – 7,24 (m, 4H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,25 (dd, *J* = 9,9, 6,1 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,0, 1,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 3,72 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,44 (ddd, *J* = 18,0, 11,7, 4,9 Hz, 3H), 2,97 (td, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 7,9, 2,6 Hz, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,00 – 0,64 (m, 59H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,2, 178,3, 160,3, 140,3, 132,8, 129,2, 128,7, 126,4, 126,3, 108,9, 100,1, 86,8, 77,5, 75,7, 75,6, 73,8, 71,5, 71,2, 68,2, 55,9, 50,6, 49,2, 48,0, 42,0, 39,8, 38,3, 37,9, 36,8, 36,8, 33,6, 32,8, 30,7, 29,7, 28,4, 26,1, 24,2, 22,4, 21,4, 20,2, 17,6, 16,5, 15,8, 14,6, 13,1, 13,0, 12,3, 11,8, 7,3, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00363-1



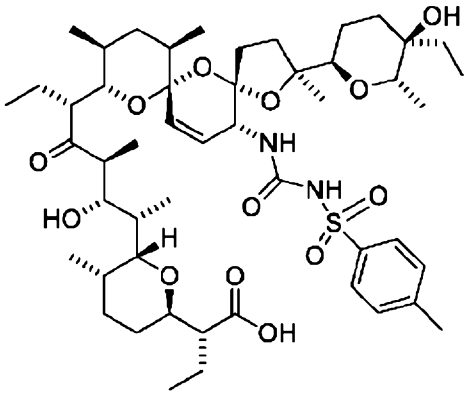
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 4-fluorofenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 48%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{75}FN_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 886,1, $[M+Na]^+$ 910,2.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,50 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,22 – 6,13 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 9,8, 4,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 3,62 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 2,90 (td, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,06 – 0,67 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,1, 178,5, 159,8, 157,9, 157,8, 136,2, 132,0, 126,3, 122,14 (d) 115,4, 115,2, 108,4, 100,1, 87,0, 77,3, 75,9, 75,4, 73,7, 71,5, 71,5, 68,5, 56,0, 50,4, 48,9, 47,8, 40,0, 38,4, 38,0, 36,7, 33,5, 32,9, 31,1, 29,5, 28,4, 26,1, 24,6, 22,2, 21,3, 20,2, 17,7, 16,5, 15,8, 14,6, 13,2, 13,1, 12,2, 11,8, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00364-1



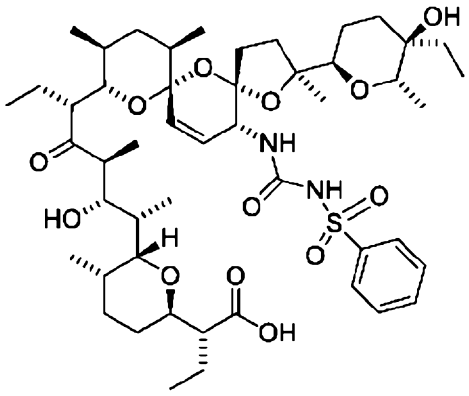
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian *p*-toluenosulfonylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 77%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{78}N_2O_{13}S$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 946,2, $[M+Na]^+$ 970,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 9,7, 2,1 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,84 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,94 (td, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,01 – 0,68 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,2, 178,6, 152,4, 144,4, 137,6, 130,2, 129,7, 128,3, 125,2, 107,0, 99,6, 87,6, 77,1, 76,4, 75,3, 73,6, 72,1, 71,9, 68,9, 55,8, 49,7, 49,1, 48,5, 40,6, 38,5, 37,7, 36,6, 33,0, 31,3, 28,8, 28,6, 26,4, 25,3, 22,8, 21,7, 20,8, 20,3, 17,7, 16,3, 15,8, 14,6, 13,3, 13,3, 12,2, 11,5, 7,4, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00365-1



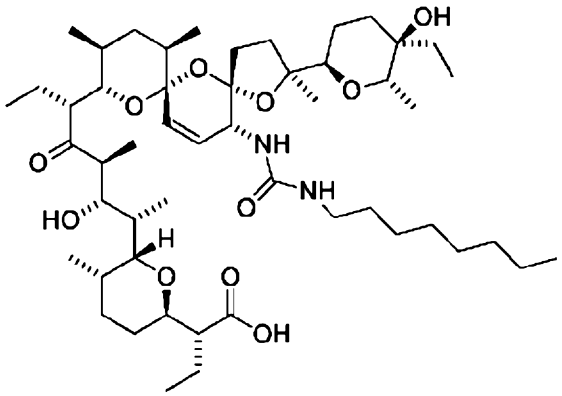
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian benzenosulfonylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 62%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{76}N_2O_{13}S$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 932,1, $[M+Na]^+$ 956,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 3,84 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,60 (m, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 2,95 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,77 (dq, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,03 – 0,67 (m, 59H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,4, 178,5, 152,4, 140,6, 133,4, 130,3, 129,0, 128,3, 125,4, 107,0, 99,6, 87,6, 77,1, 76,5, 75,3, 73,5, 72,1, 71,9, 68,9, 55,8, 49,7, 49,2, 48,4, 40,5, 38,5, 37,8, 36,6, 32,9, 32,9, 31,3, 28,9, 28,6, 26,4, 25,2, 22,7, 20,8, 20,3, 17,7, 16,3, 15,8, 14,5, 13,3, 12,2, 11,5, 7,5, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00366-1



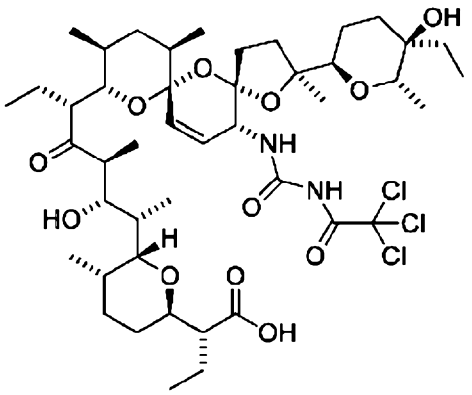
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian oktylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 75%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{88}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 906,1, $[M+Na]^+$ 928,2.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,29 – 6,22 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,09 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,8, 5,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,22 (td, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 3,13 (td, *J* = 12,5, 6,9 Hz, 1H), 2,93 (td, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,65 (dq, *J* = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,13 – 0,63 (m, 75H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,3, 178,0, 159,9, 132,6, 125,3, 108,3, 99,6, 86,0, 75,2, 75,2, 73,9, 71,3, 71,1, 68,1, 56,0, 50,3, 48,6, 47,8, 40,4, 39,5, 38,2, 37,4, 36,5, 33,9, 32,5, 32,0, 30,3, 29,6, 29,4, 29,3, 28,1, 27,2, 26,0, 23,8, 22,8, 22,2, 21,2, 20,0, 17,8, 16,4, 15,8, 14,6, 14,2, 13,2, 13,0, 12,2, 11,7, 7,2, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00367-1



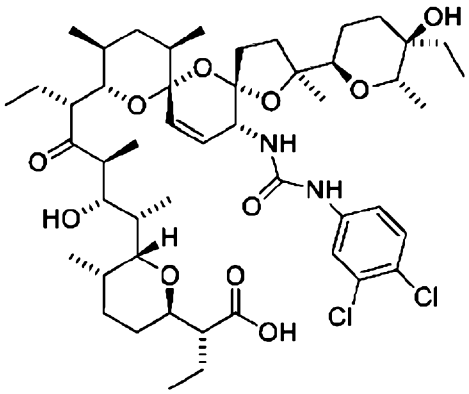
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 3,3,3-trichlorpropionylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 21%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{71}Cl_3N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 936,0, $[M+Na]^+$ 962,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,21 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,57 (dt, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 3,79 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,90 (td, *J* = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 2,77 (dq, *J* = 14,5, 7,1 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,19 – 0,67 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,1, 178,0, 160,5, 152,2, 128,8, 125,1, 106,0, 99,7, 92,0, 88,3, 76,2, 74,8, 72,9, 72,5, 71,6, 71,3, 68,4, 56,1, 50,0, 49,2, 48,6, 40,7, 38,7, 36,6, 36,5, 32,7, 30,5, 29,8, 29,3, 28,1, 26,3, 24,4, 22,6, 21,9, 20,0, 17,9, 17,0, 15,8, 14,4, 13,3, 13,0, 12,1, 11,2, 7,0, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00370-1



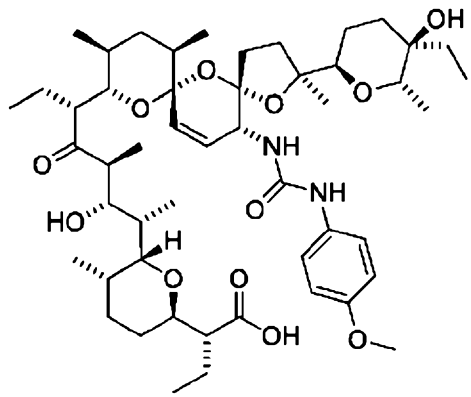
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 3,4-dichlorofenylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 76%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}Cl_2N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 936,1, $[M+Na]^+$ 960,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,57 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,48 (dd, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 2H), 2,26 – 0,58 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,7, 185,5, 154,9, 142,2, 141,0, 132,2, 130,3, 128,7, 123,9, 123,6, 120,9, 119,6, 117,7, 106,8, 99,1, 88,9, 76,2, 76,0, 75,8, 74,1, 72,0, 71,5, 68,5, 56,5, 50,6, 49,9, 46,9, 40,9, 38,9, 37,7, 36,1, 32,9, 32,8, 28,4, 28,0, 27,0, 23,7, 20,2, 17,6, 16,1, 15,8, 14,7, 12,2, 12,5, 12,4, 11,0, 6,9, 6,8 ppm.

Przykład FLC-00371-1



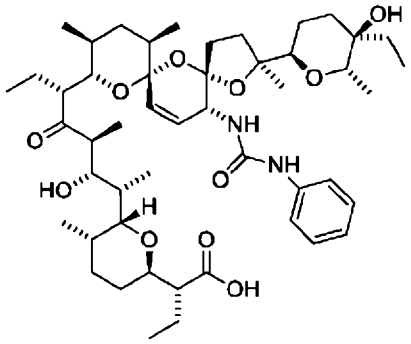
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 4-metoksyfenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 43%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{78}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 902.2, $[M+Na]^+$ 922,2.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,22 – 6,10 (m, 2H), 5,97 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 5H), 3,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,87 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,13 – 0,59 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,6, 178,2, 157,6, 155,3, 132,9, 131,8, 125,2, 122,1, 113,9, 107,8, 99,5, 86,3, 75,5, 75,0, 73,7, 71,5, 71,2, 68,3, 55,9, 55,6, 50,1, 48,5, 47,6, 39,7, 38,3, 37,5, 36,3, 33,6, 32,5, 30,8, 29,1, 28,2, 26,0, 24,2, 22,0, 21,1, 20,1, 17,8, 16,3, 15,8, 14,6, 13,2, 13,1, 12,2, 11,8, 7,2, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00374-1



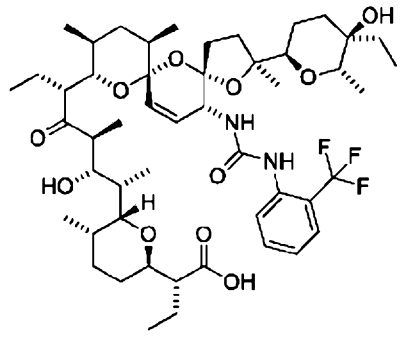
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian fenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 80%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{76}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 868,0, $[M+Na]^+$ 891,9.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,18 – 6,12 (m, 2H), 6,04 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,88 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,8, 1,9 Hz, 1H), 2,87 (td, *J* = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 2,72 (dq, *J* = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,10 – 0,64 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,5, 178,2, 157,1, 139,9, 131,6, 128,7, 125,2, 122,2, 119,6, 107,6, 99,4, 86,3, 75,5, 75,0, 73,8, 71,6, 71,2, 68,3, 55,9, 50,0, 48,4, 47,7, 39,8, 38,3, 37,6, 36,3, 33,5, 32,5, 30,9, 29,1, 28,2, 26,1, 24,4, 22,1, 21,1, 20,2, 17,8, 16,2, 15,8, 14,6, 13,3, 13,2, 12,1, 11,8, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00381-1



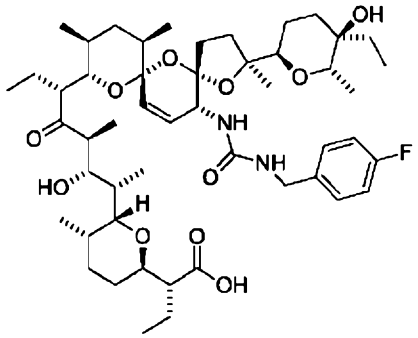
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 2-trifluorometylofenylu (1,2 eq) i dodatkowo TEA (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 69%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{75}F_3N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 936,3, $[M+Na]^+$ 959,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, *J* = 18,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,11 – 0,59 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 215,4, 177,7, 156,5, 137,2, 132,4, 131,0, 126,0, 125,3, 124,7, 123,2, 122,9, 121,9, 107,1, 99,6, 87,1, 75,5, 74,9, 73,7, 71,5, 71,2, 68,2, 55,7, 50,2, 49,6, 48,1, 40,2, 38,5, 37,1, 36,4, 32,6, 30,6, 29,8, 29,0, 28,2, 26,1, 24,3, 22,4, 21,5, 20,1, 17,8, 16,5, 15,8, 14,7, 12,8, 12,0, 11,6, 7,2, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00383-1



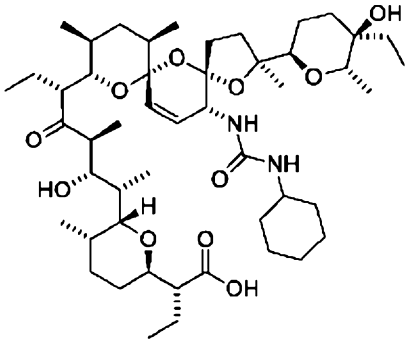
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 4-fluorobenzylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 36%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}FN_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 900,0, $[M+Na]^+$ 923,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,37 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 14,9, 4,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,0, 1,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 1H), 3,69 – 3,66 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 2,97 (td, *J* = 11,0, 4,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 2,01 – 0,56 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,5, 178,2, 162,31 (d) 160,4, 135,9, 132,9, 129,9, 129,8, 126,7, 115,3, 115,2, 109,2, 100,2, 86,7, 77,5, 75,7, 75,3, 73,8, 71,5, 71,2, 68,4, 56,0, 50,7, 49,3, 48,0, 43,8, 39,7, 38,3, 37,9, 36,8, 33,9, 32,7, 30,7, 29,6, 28,4, 26,1, 24,0, 22,4, 21,3, 20,1, 17,6, 16,5, 15,8, 14,6, 13,1, 13,0, 12,2, 11,8, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00384-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian cykloheksylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 21%.

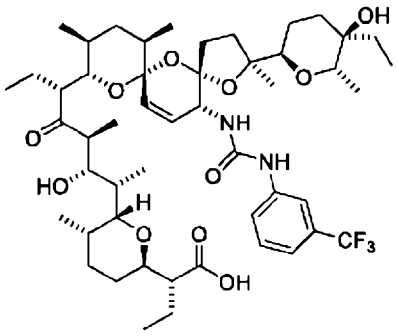
ESI-MS dla $C_{49}H_{82}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 876,2, $[M+Na]^+$ 898,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,24 (dd, *J* = 9,6, 6,2 Hz, 2H), 6,10 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,8, 5,0 Hz, 1H), 3,75 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 13,3, 9,3 Hz,

1H), 3,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,95 (td, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,03 – 0,64 (m, 67H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,2, 178,2, 159,6, 133,0, 126,1, 109,0, 100,2, 86,7, 77,5, 75,7, 75,5, 73,9, 71,3, 71,2, 68,4, 56,1, 50,7, 49,0, 47,9, 39,8, 38,3, 37,8, 36,8, 34,5, 33,9, 33,4, 32,8, 30,6, 29,7, 28,4, 26,1, 26,1, 25,4, 25,2, 23,8, 22,4, 21,3, 20,2, 17,6, 16,5, 15,8, 14,7, 13,2, 12,3, 11,8, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00385-1



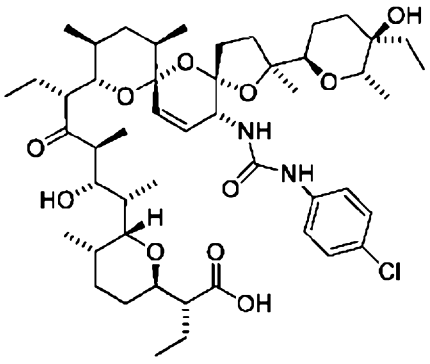
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 3-trifluorometylofenylu (1,2 eq) i dodatkowo TEA (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 14%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{75}F_3N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 936,1, $[M+H]^+$ 938,2, $[M+Na]^+$ 959,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,22 – 6,16 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,9, 4,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 10,1, 1,3 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 11,6, 2,7 Hz, 2H), 2,87 (td, *J* = 10,7, 4,7 Hz, 1H), 2,79 – 2,73 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,07 – 0,64 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 178,5, 157,6, 140,7, 131,8, 130,94 (d) 129,4, 126,5, 125,8, 123,4, 119,0, 116,7, 108,4, 100,1, 86,9, 77,4, 76,0, 75,3, 73,8, 71,6, 71,4, 68,5, 56,0, 50,5, 48,9, 47,6, 39,9, 38,3, 38,1, 36,6, 33,6, 32,8, 31,1, 29,4, 28,4, 26,1, 24,3, 22,1, 21,3, 20,1, 17,6, 16,5, 15,8, 14,6, 13,2, 13,1, 12,1, 11,7, 7,4, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00388-1



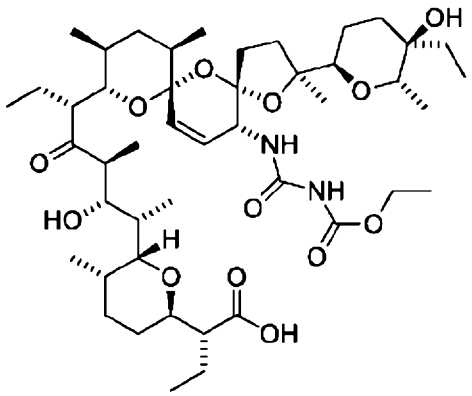
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 4-chlorofenylu (1,1 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 22%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{75}ClN_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 904,0, $[M+Na]^+$ 926,0, $[M-H]^-$ 902,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,41 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 2H), 3,47 (dd, *J* = 12,3, 2,7 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,12 – 0,69 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,2, 185,0, 154,7, 139,5, 128,6, 128,3, 125,6, 123,0, 119,1, 106,4, 98,7, 88,5, 75,8, 75,5, 75,4, 73,7, 71,6, 71,1, 68,1, 56,1, 50,2, 49,5, 46,5, 40,5, 38,5, 37,2, 35,7, 32,5, 32,4, 29,7, 28,0, 27,6, 26,6, 23,3, 19,8, 17,2, 15,7, 15,4, 14,3, 12,8, 12,1, 12,0, 10,6, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00389-1



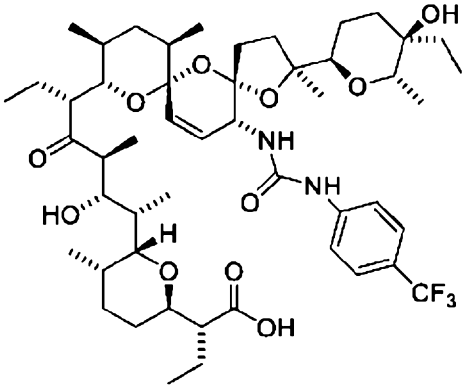
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian etoksykarbonylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 30%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}N_2O_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 888,0, $[M-H]^-$ 864,2.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,21 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,10 – 4,04 (m, 3H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,50 (dd, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,08 – 0,66 (m, 50H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,8, 185,4, 152,6, 152,4, 128,5, 123,6, 106,4, 99,2, 89,1, 76,3, 76,2, 75,9, 73,8, 71,9, 71,5, 68,5, 61,1, 56,5, 50,7, 50,0, 46,9, 40,9, 38,9, 37,6, 36,1, 32,8, 32,8, 32,2, 28,4, 28,0, 27,0, 26,8, 23,8, 20,2, 20,2, 17,6, 16,1, 15,8, 14,6, 14,5, 13,2, 12,3, 12,3, 10,9, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00390-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 4-trifluorometylofenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 33%.

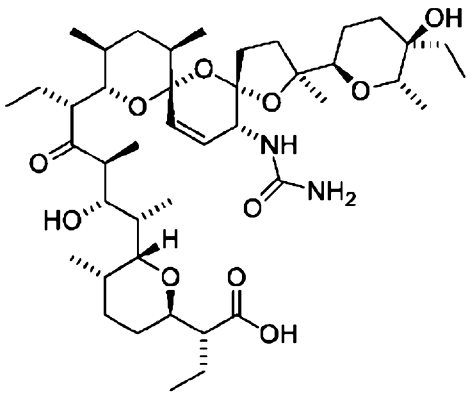
ESI-MS dla $C_{50}H_{75}F_3N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 935,9, $[M+Na]^+$ 960,3.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,20 – 6,11 (m, *J* = 21,0, 10,1, 5,2 Hz, 3H), 4,54 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,85 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,67 – 3,63 (m, 1H), 3,60 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 2,89 (td, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,04 – 0,64 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 178,6, 156,9, 143,8, 131,5, 126,2, 126,2, 123,73 (m) 118,9, 108,1, 100,0, 87,1, 77,2, 76,1, 75,4, 73,8, 73,1, 71,7, 71,5, 68,5, 56,0, 50,3, 48,8, 47,9, 40,1, 38,4, 38,0,

36,6, 33,4, 32,9, 31,3, 29,4, 28,5, 26,1, 24,9, 22,3, 21,2, 20,2, 17,7, 16,4, 15,9, 14,6, 13,2, 12,1, 11,7, 7,3, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00391-1



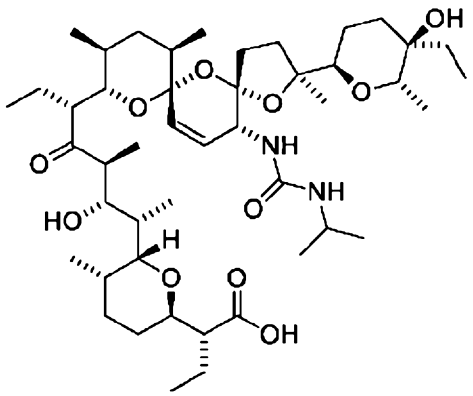
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian trimetylosililu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 81%.

ESI-MS dla $C_{43}H_{72}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 792,0, $[M+H]^+$ 794,0, $[M+Na]^+$ 816,8.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,06 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 2,85 (td, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,23 – 0,63 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,6, 185,0, 158,8, 129,5, 122,4, 106,6, 98,8, 88,5, 76,0, 75,5, 75,4, 74,0, 71,4, 71,1, 68,0, 56,1, 50,8, 50,0, 47,0, 40,6, 38,7, 37,1, 35,9, 32,7, 32,5, 32,2, 28,1, 28,0, 26,9, 23,6, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,7, 14,6, 13,2, 12,4, 12,1, 10,8, 6,8, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00396-1



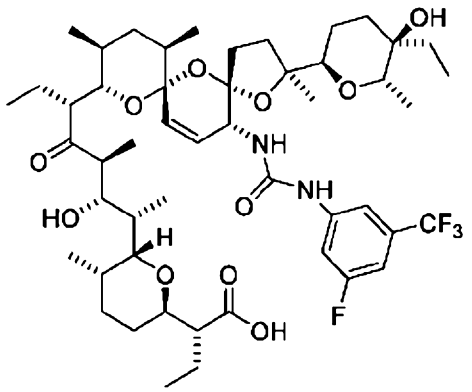
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian izopropylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{78}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 834,0, $[M+H]^+$ 836,2, $[M+Na]^+$ 858,9.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,19 (dd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,98 – 3,86 (m, 2H), 3,81 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,54 (m, 1H), 2,93 (td, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 2,66 (dq, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,08 – 0,64 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,0, 177,9, 158,8, 132,3, 124,8, 108,0, 99,5, 86,1, 77,0, 75,2, 75,1, 73,8, 71,2, 71,1, 68,2, 56,0, 50,1, 48,5, 47,8, 41,8, 39,7, 38,2, 37,1, 36,3, 33,5, 32,4, 30,2, 29,7, 29,1, 28,1, 26,0, 23,9, 23,0, 22,2, 21,1, 20,0, 17,7, 16,3, 15,7, 14,5, 13,2, 13,0, 12,1, 11,7, 7,1, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00427-1



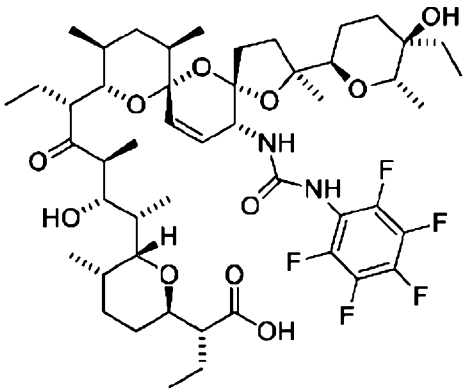
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian 2-fluoro-5-trifluorometylofenylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 50%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{74}F_4N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 954,2, $[M+Na]^+$ 978,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,44 (s, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,1, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,87 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,20 – 0,64 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,7, 185,6, 163,9, 162,0, 154,9, 143,1, 143,0, 128,5, 123,2, 110,5, 108,2, 106,4, 105,0, 98,8, 88,6, 75,9, 75,7, 75,4, 74,0, 72,0, 71,5, 68,3, 56,2, 50,8, 49,7, 46,6, 40,6, 38,7, 37,5, 35,9, 32,7, 32,6, 32,5, 28,4, 28,1, 28,0, 26,9, 23,8, 20,2, 19,9, 17,6, 16,0, 15,6, 14,6, 13,2, 12,2, 12,2, 10,8, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00428-1



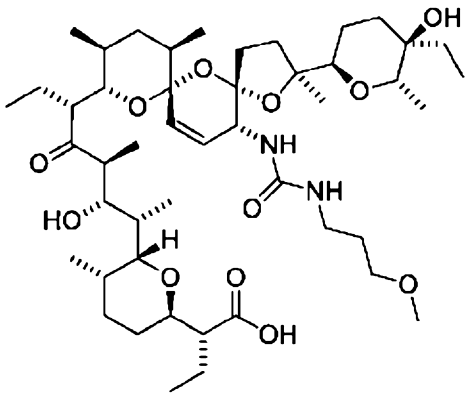
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-0337-1 przy czym zamiast izocyjanianu benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izocyjanian pentafluorofenylu (1,2 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{71}F_5N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M-H]^-$ 958,3, $[M+Na]^+$ 982,1.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 1H), 2,87 (td, *J* = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 2,69 (dt, *J* = 18,5, 7,9 Hz, 2H), 2,29 – 0,63 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,9, 185,2, 154,8, 144,2, 140,3, 138,8, 136,8, 129,0, 122,7, 114,4, 106,3, 98,9, 88,7, 76,2, 75,5, 75,5, 74,0, 71,7, 71,4, 68,2, 56,2, 50,5, 50,0, 47,5, 40,6, 38,7, 37,3, 35,8, 32,7, 32,5, 32,1, 28,1, 28,0, 27,4, 26,8, 23,3, 20,1, 20,0, 17,6, 16,0, 15,7, 14,5, 13,3, 12,1, 12,0,10,9, 6,8, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00539-1



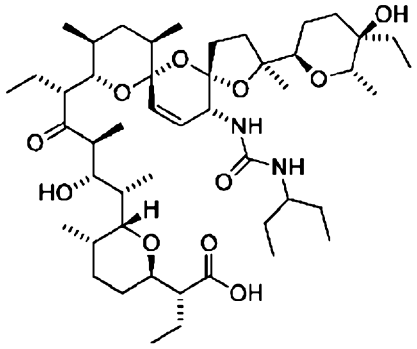
100 mg FLC-00604-1 zmieszano z 3-metoksypropyloaminą (2 eq) i DIPEA (2 eq) w THF. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 64%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 866,0, $[M+Na]^+$ 888,1, $[M-H]^-$ 864,2.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,05 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,69 – 5,62 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 15,8, 6,0 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (dt, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 2H), 2,81 (td, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 2,14 – 0,66 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,5, 157,7, 129,6, 122,4, 106,6, 98,7, 88,3, 75,8, 75,6, 75,4, 73,8, 71,1, 70,9, 70,4, 67,9, 58,2, 56,0, 50,4, 49,6, 46,6, 40,5, 38,6, 37,1, 36,9, 35,8, 32,5, 32,4, 32,2, 30,5, 28,0, 27,8, 27,7, 26,7, 23,5, 19,9, 19,6, 17,2, 15,8, 15,5, 14,3, 12,9, 12,4, 11,9, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00541-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-pentylaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 53%.

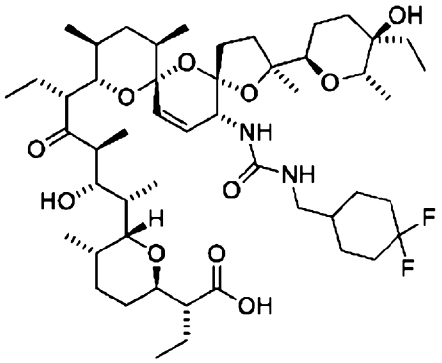
ESI-MS dla $C_{48}H_{82}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 864,2, $[M+Na]^+$ 886,2, $[M-H]^-$ 862,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,05 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,46

(ddd, *J* = 13,2, 9,8, 3,0 Hz, 2H), 2,81 (td, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,20 – 0,66 (m, 66H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,2, 157,3, 130,3, 122,1, 106,6, 98,9, 88,3, 75,8, 75,6, 75,3, 73,8, 71,2, 70,9, 67,8, 56,0, 52,7, 50,4, 49,8, 46,6, 40,6, 38,6, 36,5, 35,8, 32,5, 32,4, 32,1, 28,5, 28,1, 28,0, 27,8, 27,3, 26,7, 23,5, 19,9, 19,8, 17,2, 15,7, 15,6, 14,3, 12,9, 12,8, 11,9, 10,6, 10,5, 10,4, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00545-1



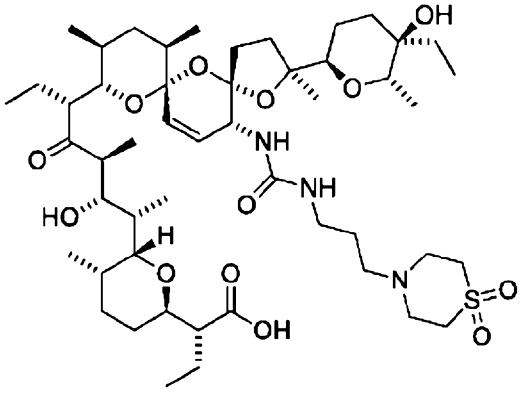
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano (4,4-difluorocykloheksyl)metylaminę*HCl (1 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 51%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{82}F_2N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 926,0, $[M+Na]^+$ 948,2, $[M-H]^-$ 924,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,06 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,68 – 5,63 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,01 (dt, *J* = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,81 (td, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 2,16 – 0,67 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,5, 157,8, 129,6, 122,4, 106,6, 98,8, 88,3, 75,8, 75,6, 75,4, 73,8, 71,1, 70,9, 67,9, 56,0, 50,4, 49,6, 46,7, 44,9, 40,5, 38,6, 36,9, 36,8, 35,8, 33,3, 33,1, 32,9, 32,5, 32,4, 32,2, 29,7, 28,0, 27,8, 27,7, 26,8, 26,8, 26,7, 26,6, 23,4, 19,9, 19,6, 17,2, 15,7, 15,5, 14,3, 12,8, 12,4, 11,9, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00546-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 1,1-ditlenek (4-(3-aminopropylo)tiomorfoliny) (1 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 14%.

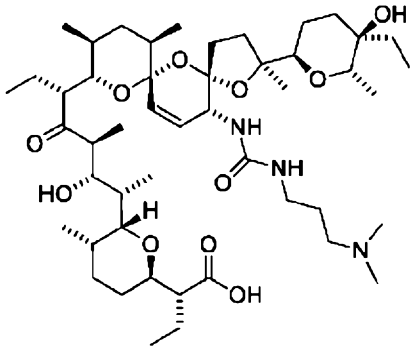
ESI-MS dla $C_{50}H_{85}N_3O_{13}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 969,2, $[M+Na]^+$ 991,0, $[M-H]^-$ 967,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,06 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 16,7, 6,0 Hz, 2H), 3,46 (dd, *J* = 12,3, 2,7 Hz, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,96

(m, 4H), 2,91 (dd, *J* = 6,5, 3,4 Hz, 4H), 2,82 (td, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 2,48 (dd, *J* = 12,6, 7,0 Hz, 2H), 2,11 – 0,67 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,6, 185,0, 158,2, 129,9, 123,0, 107,1, 99,2, 88,8, 76,3, 76,2, 75,9, 74,3, 71,6, 71,3, 68,4, 56,5, 54,7, 51,9, 51,2, 50,9, 50,0, 47,1, 41,0, 39,0, 38,3, 37,4, 36,2, 32,9, 32,7, 30,2, 28,6, 28,4, 28,3, 28,1, 27,1, 23,9, 20,3, 20,1, 17,7, 16,2, 16,0, 14,8, 13,3, 12,9, 12,4, 11,0, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00562-1



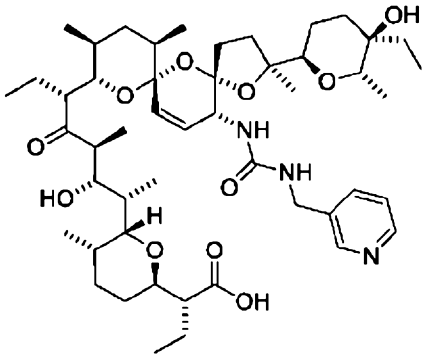
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-dimetyloaminopropyloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{83}N_3O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 878,9, $[M+Na]^+$ 901,0, $[M-H]^-$ 877,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 3,54 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,06 (td, *J* = 13,0, 7,2 Hz, 1H), 2,85 (td, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 10,4, 7,8 Hz, 2H), 2,26 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,18 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,4, 184,8, 158,1, 129,9, 122,1, 106,6, 98,7, 88,3, 75,9, 75,5, 75,3, 73,9, 71,3, 71,0, 67,9, 57,5, 56,0, 50,8, 49,9, 46,6, 45,5, 40,5, 38,6, 38,5, 36,9, 35,8, 32,6, 32,4, 32,3, 29,7, 28,6, 28,0, 27,9, 26,8, 23,6, 19,9, 19,7, 17,5, 16,0, 15,6, 14,5, 13,2, 12,5, 12,0, 10,7, 6,7, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00566-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-(aminometylo)pirydynę (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 52%.

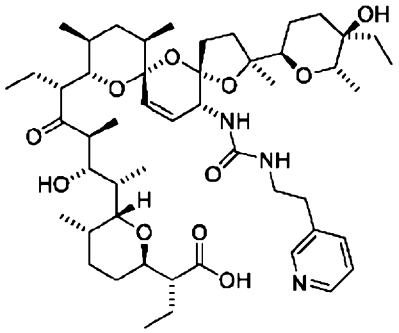
ESI-MS dla $C_{49}H_{77}N_3O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 885,1, $[M+Na]^+$ 907,0, $[M-H]^-$ 883,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,67 (dd, *J* = 7,5, 3,6 Hz, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H),

3,51 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 12,3, 2,7 Hz, 1H), 2,78 (td, *J* = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 2H), 2,02 – 0,62 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,5, 184,9, 158,0, 149,5, 148,3, 136,0, 135,8, 129,5, 123,2, 122,4, 106,5, 98,7, 88,4, 75,8, 75,6, 75,4, 73,9, 71,3, 71,0, 68,0, 56,0, 50,8, 49,8, 46,8, 41,6, 40,5, 38,6, 37,1, 35,8, 32,6, 32,4, 32,1, 28,0, 27,4, 26,8, 23,6, 19,9, 19,8, 17,6, 16,0, 15,6, 14,4, 13,2, 12,2, 12,0, 10,7, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00567-1



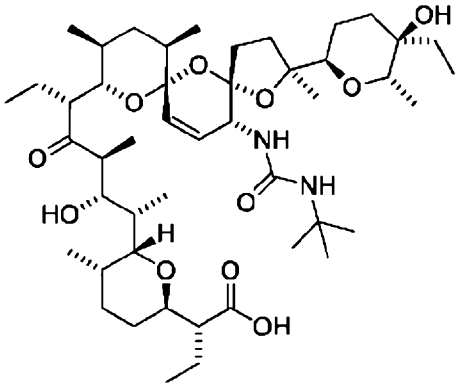
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-(2-aminoetylo)pirydynę (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 61%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{79}N_3O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 899,1, $[M-H]^-$ 896,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,69 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,3, 3,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 12,3, 2,7 Hz, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 2,84 – 2,58 (m, 6H), 2,08 – 0,63 (m, 53H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,4, 184,8, 158,0, 150,2, 147,6, 136,1, 135,1, 129,6, 123,3, 122,2, 106,5, 98,7, 88,3, 75,8, 75,6, 75,3, 73,8, 71,3, 71,0, 67,9, 55,9, 50,8, 49,8, 46,6, 41,3, 40,5, 38,6, 37,0, 35,8, 34,0, 32,6, 32,4, 32,2, 27,9, 27,9, 27,7, 26,8, 23,6, 19,8, 19,6, 17,5, 15,9, 15,6, 14,4, 13,1, 12,3, 12,0, 10,7, 6,6, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00593-1



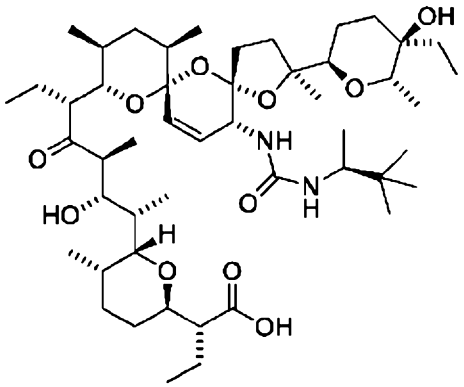
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano *tert*-butyloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 48%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 850,0, $[M+Na]^+$ 872,0, $[M-H]^-$ 848,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,04 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,81 (td, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 10,1, 7,7 Hz, 2H), 2,19 – 0,67 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,4, 156,5, 130,0, 122,1, 106,7, 98,8, 88,2, 75,8, 75,4, 75,3, 73,9, 71,1, 70,9, 67,8, 56,1, 50,4, 49,8, 49,8, 46,0, 40,5, 38,6, 36,7, 35,8, 32,4, 29,1, 28,1, 28,0, 27,7, 26,7, 23,5, 19,9, 19,6, 17,2, 15,7, 15,5, 14,3, 12,9, 12,9, 11,9, 10,5, 6,4, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00606-1



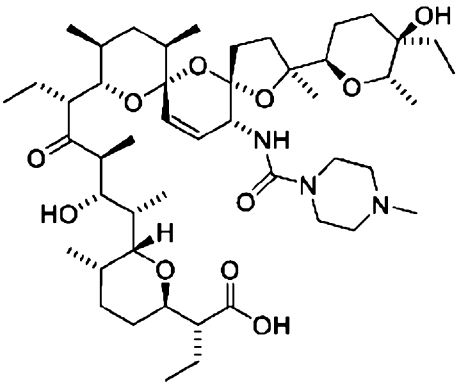
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano *S*-3,3-dimetylo-2-butyloaminę (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{84}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 878,0, $[M+Na]^+$ 900,0, $[M-H]^-$ 876,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,04 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 12,0, 4,6 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 2,80 (td, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,26 – 0,67 (m, 67H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,1, 156,9, 130,3, 121,9, 106,5, 99,0, 88,3, 75,9, 75,5, 75,4, 73,9, 71,1, 70,8, 67,9, 56,0, 53,3, 50,2, 49,8, 47,0, 40,6, 38,6, 36,4, 35,8, 34,4, 32,5, 32,4, 32,1, 28,0, 27,8, 27., 26,7, 26,1, 23,4, 20,0, 19,7, 17,3, 16,3, 15,7, 15,6, 14,2, 13,3, 12,9, 11,9, 10,6, 6,5, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00515-1



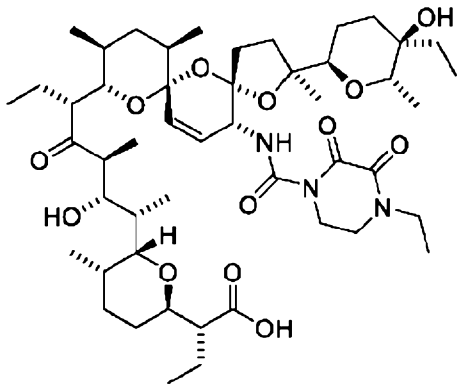
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N-metylopiperazynę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 73%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{81}N_3O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 877,0, $[M+Na]^+$ 899,0, $[M-H]^-$ 875,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 5,33 – 5,31 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 14,1, 5,9 Hz, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 5H), 2,79 (td, *J* = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,11 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,3, 184,3, 157,2, 129,6, 122,8, 106,8, 99,4, 88,2, 76,4, 75,7, 75,6, 74,0, 71,1, 69,8, 68,0, 55,8, 55,1, 50,2, 49,2, 48,3, 45,9, 43,6, 40,8, 38,7, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 29,7, 28,2, 28,1, 27,4, 26,7, 23,5, 19,9, 19,7, 17,3, 15,5, 15,5, 14,3, 12,9, 12,4, 12,0, 10,6, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00518-1



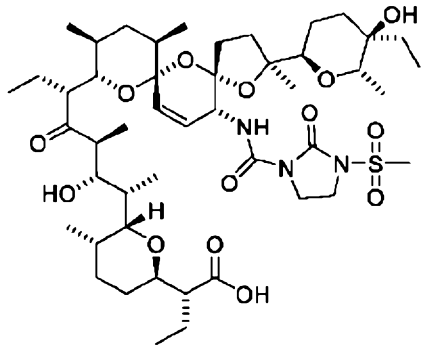
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynokarbonylowy (1 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 87%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{79}N_3O_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ = 941, $[M-H]^-$ = 917.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 10,4, 1,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,8, 4,3 Hz, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,1, 1,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,35 (m, 5H), 2,76 – 2,65 (m, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 2,00 – 0,70 (m, 53H), 0,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,3, 182,1, 158,9, 155,7, 153,6, 128,5, 121,8, 106,2, 99,8, 88,7, 77,0, 76,4, 75,8, 73,3, 70,9, 69,9, 67,3, 54,9, 51,3, 50,5, 49,5, 43,7, 42,4, 41,1, 40,8, 38,6, 36,2, 35,7, 32,5, 32,3, 31,8, 29,7, 28,2, 27,9, 26,8, 22,8, 20,3, 19,7, 17,4, 16,0, 15,4, 14,0, 13,0, 12,2, 12,1, 11,9, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00519-1



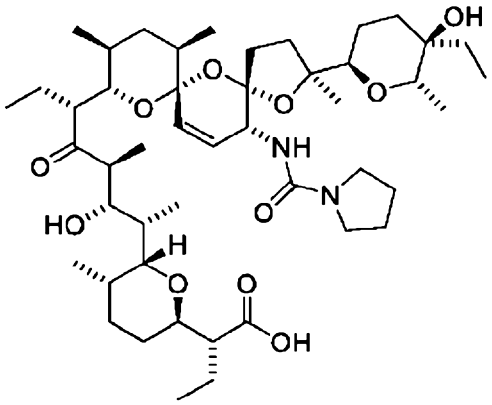
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 3-(metylosulfonylo)-2-oksoimidazolidyno-1-karbonylowy (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 82%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_3O_{14}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ = 963, $[M-H]^-$ = 939.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,7, 1,3 Hz, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,73 (m, 5H), 3,68 (dd, *J* = 13,3, 5,5 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,76 – 2,64 (m, 3H), 2,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,05 – 0,71 (m, 51H), 0,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 182,6, 152,2, 128,7, 122,8, 106,1, 100,0, 88,6, 76,8, 76,2, 75,7, 73,2, 70,9, 69,8, 67,7, 55,5, 50,4, 50,0, 49,6, 40,9, 40,4, 40,3, 39,9, 38,7, 36,1, 35,6, 32,5, 32,4, 32,0, 29,7, 28,5, 28,2, 26,9, 26,0, 22,6, 20,3, 20,0, 17,4, 15,8, 15,4, 14,0, 12,9, 12,2, 12,0, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00537-1



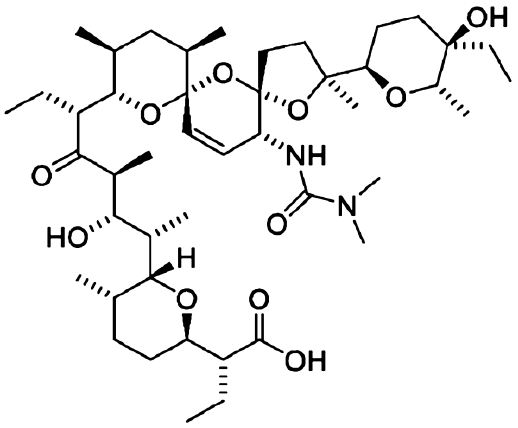
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano pirolidynę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 55%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 848,0, $[M+Na]^+$ 870,0, $[M-H]^-$ 846,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,09 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 2,78 (td, *J* = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,18 – 0,66 (m, 60H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,1, 184,2, 156,2, 129,7, 122,8, 106,9, 99,3, 88,2, 76,5, 75,7, 75,6, 74,2, 71,1, 69,7, 67,8, 55,7, 50,3, 49,2, 48,0, 45,6, 40,8, 38,8, 35,9, 35,8, 32,5, 32,4, 32,1, 28,6, 27,9, 27,5, 26,7, 25,5, 23,6, 19,9, 19,8, 17,3, 15,6, 15,5, 14,4, 12,9, 12,2, 12,1, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00538-1



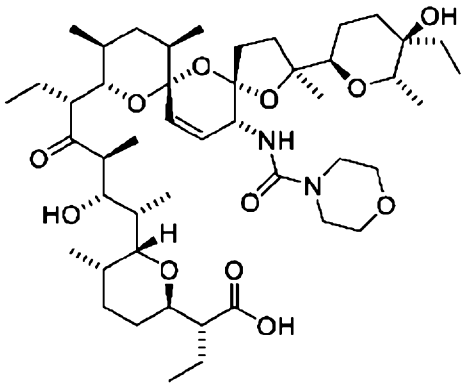
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N,N-dimetyloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 46%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{76}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 844,1, $[M-H]^-$ 819,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 15,2, 6,0 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,80 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,14 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,2, 157,9, 129,7, 122,7, 106,8, 99,3, 88,2, 76,3, 75,8, 75,7, 74,2, 71,1, 69,8, 67,9, 55,7, 50,4, 49,1, 48,5, 40,7, 38,7, 36,2, 35,9, 35,8, 32,5, 32,3, 32,1, 29,7, 28,8, 27,9, 27,4, 26,7, 23,5, 19,9, 19,9, 17,3, 15,6, 15,5, 14,4, 12,9, 12,2, 12,1, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00540-1



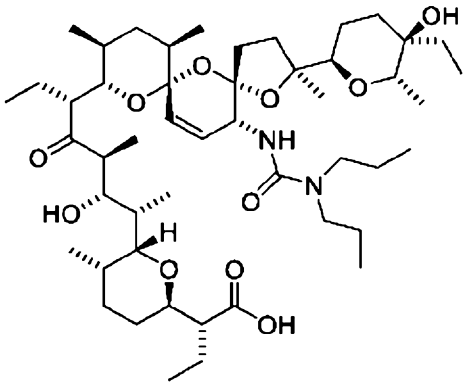
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano morfolinę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 48%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 864,0, $[M+Na]^+$ 886,1, $[M-H]^-$ 862,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,09 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 6H), 3,45 – 3,28 (m, 5H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,69 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05 – 0,66 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,4, 157,3, 129,2, 123,0, 106,7, 99,3, 88,3, 76,4, 75,8, 75,4, 74,2, 71,1, 69,9, 66,9, 55,7, 50,1, 49,1, 48,1, 43,9, 40,7, 38,7, 35,8, 35,7, 32,4, 32,3, 32,2, 29,7, 28,4, 28,0, 27,6, 26,6, 23,5, 19,9, 19,7, 17,2, 15,5, 15,5, 14,3, 12,9, 12,2, 12,0, 10,5, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00542-1



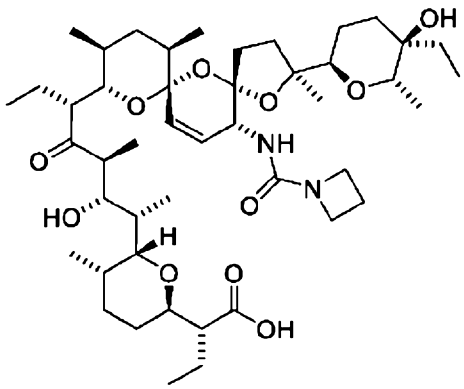
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N,N-dipropyloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 51%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{84}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 878,2, $[M+Na]^+$ 900,0, $[M-H]^-$ 876,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,07 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,25 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,5, 0,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,29 (dt, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 2H), 3,04 (dt, *J* = 14,3, 7,1 Hz, 2H), 2,77 (td, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 14,9, 9,3, 5,4 Hz, 2H), 2,23 – 0,67 (m, 66H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,1, 183,8, 157,4, 130,4, 122,5, 107,1, 99,6, 88,1, 76,2, 75,8, 75,7, 73,8, 71,1, 69,9, 67,7, 55,6, 50,4, 49,4, 49,1, 47,9, 40,9, 38,7, 35,8, 35,5, 32,5, 32,4, 32,1, 29,7, 28,4, 28,0, 27,3, 26,7, 23,6, 21,4, 20,1, 19,8, 17,3, 15,7, 15,5, 14,3, 12,9, 12,5, 12,0, 11,1, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00543-1



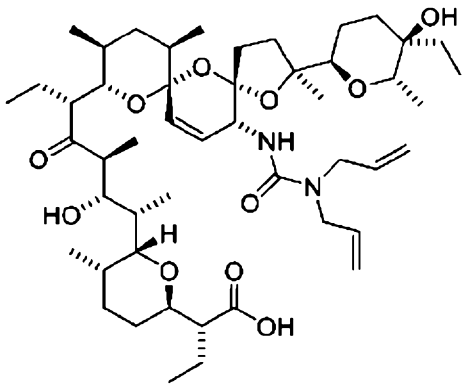
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano azetydynę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 48%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 856,1, $[M-H]^-$ 832,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 10,5, 1,0 Hz, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,88 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,77 (td, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,14 – 0,67 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,4, 184,0, 158,9, 129,6, 122,7, 106,6, 99,4, 88,3, 76,4, 75,9, 75,8, 73,9, 71,0, 69,9, 68,0, 55,8, 50,4, 49,2, 49,1, 48,2, 40,7, 38,7, 36,1, 35,7, 32,4, 32,4, 32,0, 29,7, 28,5, 28,0, 27,1, 26,7, 23,4, 20,0, 19,9, 17,3, 15,6, 15,5, 15,3, 14,3, 12,9, 12,2, 12,1, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00544-1



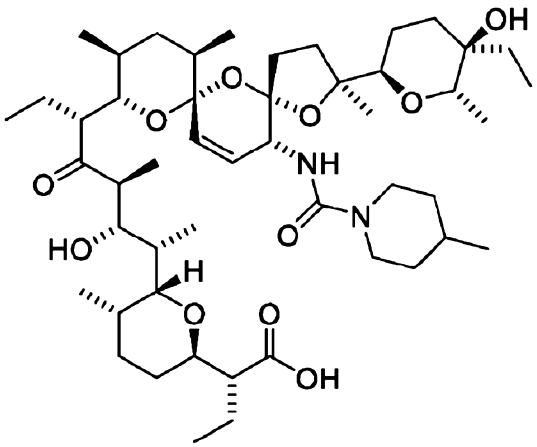
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N,N-diallloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 57%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{80}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 874,0, $[M+Na]^+$ 896,1, $[M-H]^-$ 872,0,

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,23 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 16,7, 5,4 Hz, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 3H), 3,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 2,77 (td, *J* = 10,8, 3,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 2H), 2,20 – 0,67 (m, 56H) ppm,

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,1, 157,3, 134,2, 129,8, 122,6, 115,7, 106,8, 99,5, 88,3, 76,2, 75,7, 73,9, 71,1, 69,9, 67,8, 55,7, 50,2, 49,3, 49,1, 48,1, 40,8, 38,7, 35,8, 35,8, 32,5, 32,3, 32,1, 29,7, 28,1, 28,0, 27,4, 26,7, 23,6, 20,0, 19,8, 17,3, 15,6, 15,5, 14,3, 12,9, 12,5, 12,0, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00557-1



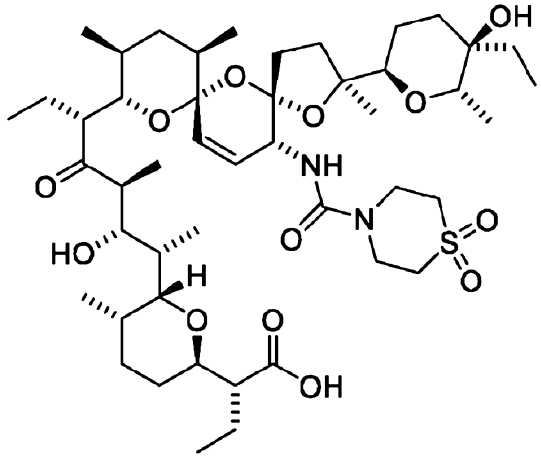
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 4-metylopiperdydynę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 60%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{82}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 875,9, $[M+Na]^+$ 898,1, $[M-H]^-$ 874,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,07 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,8, 3,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 12,5, 5,6 Hz, 2H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 2,82 – 2,56 (m, 6H), 2,11 – 0,67 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,3, 184,2, 157,2, 129,9, 122,5, 106,8, 99,4, 88,2, 76,4, 75,7, 73,9, 71,0, 69,7, 67,9, 55,8, 50,3, 49,3, 48,5, 44,4, 44,1, 40,8, 38,8, 35,8, 34,3, 34,0, 32,5, 32,3, 32,1, 30,9, 29,7, 28,2, 28,0, 27,4, 26,7, 23,5, 21,7, 20,0, 19,7, 17,3, 15,5, 14,3, 12,9, 12,4, 12,0, 10,6, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00560-1



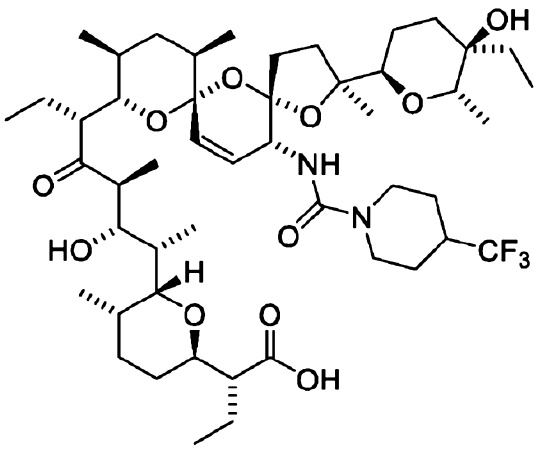
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 1,1-ditlenek tiomorfoliny (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 62%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{13}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 934,0, $[M-H]^-$ 910,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,09 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,64 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,65 (m, 1H), 4,26 – 4,22 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 3H), 3,57 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,03 – 0,66 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,3, 184,7, 156,7, 128,7, 123,0, 106,2, 99,3, 88,4, 76,2, 76,1, 75,3, 74,3, 71,1, 70,1, 68,2, 55,7, 52,0, 50,0, 48,8, 48,7, 43,2, 40,7, 38,6, 36,1, 35,7, 32,4, 32,2, 32,1, 29,7, 28,9, 27,9, 27,7, 26,6, 23,6, 19,9, 17,2, 15,6, 15,4, 14,3, 12,8, 12,2, 12,1, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00561-1



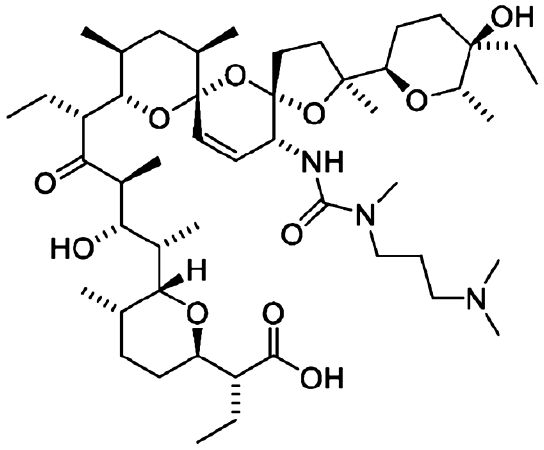
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 4-(trifluorometylo)piperdydynę*HCl (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 59%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{79}F_3N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 929,9, $[M+Na]^+$ 952,1, $[M-H]^-$ 928,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,09 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,24 (dt, *J* = 13,6, 10,2 Hz, 2H), 4,13 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 4H), 2,14 – 0,67 (m, 60H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,3, 184,5, 157,0, 129,5, 122,7, 106,6, 99,4, 88,3, 76,4, 75,8, 75,5, 74,1, 71,0, 69,8, 68,0, 55,8, 50,2, 49,2, 48,4, 43,1, 42,7, 40,7, 40,5, 40,3, 38,7, 35,8, 35,7, 32,4, 32,3, 32,1, 28,3, 28,0, 27,5, 26,7, 24,8, 24,4, 23,5, 19,9, 19,7, 17,2, 15,5, 15,5, 14,3, 12,9, 12,3, 12,0, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00563-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N,N,N'-trimetylo-1,3-propanodiaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 56%.

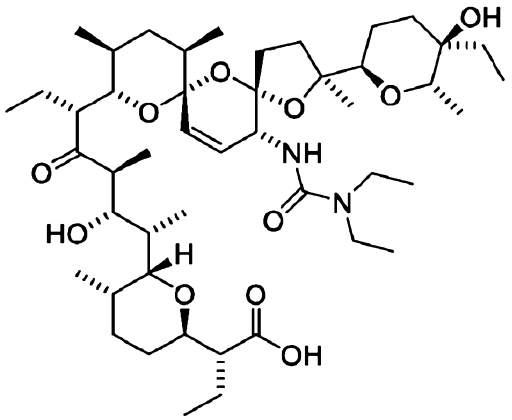
ESI-MS dla $C_{49}H_{85}N_3O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 892,9, $[M+Na]^+$ 915,1, $[M-H]^-$ 891,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,09 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 3,48 (dd, *J* = 20,2, 6,7 Hz, 2H), 3,40 –

3,33 (m, 2H), 3,27 (dt, *J* = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (td, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 10,3, 7,3 Hz, 2H), 2,29 – 2,18 (m, 8H), 1,96 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,0, 184,8, 157,7, 129,6, 122,8, 106,9, 99,3, 88,2, 76,1, 75,7, 75,4, 74,6, 4, 69,9, 57,0, 55,5, 50,8, 49,3, 48,2, 47,0, 45,5, 40,8, 38,8, 35,9, 34,4, 32,5, 32,4, 32,3, 29,7, 29,7, 29,5, 28,1, 27,9, 26,7, 26,3, 23,9, 20,0, 19,9, 17,5, 15,7, 15,6, 14,7, 13,2, 12,2, 12,1, 10,7, 6,6, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00564-1



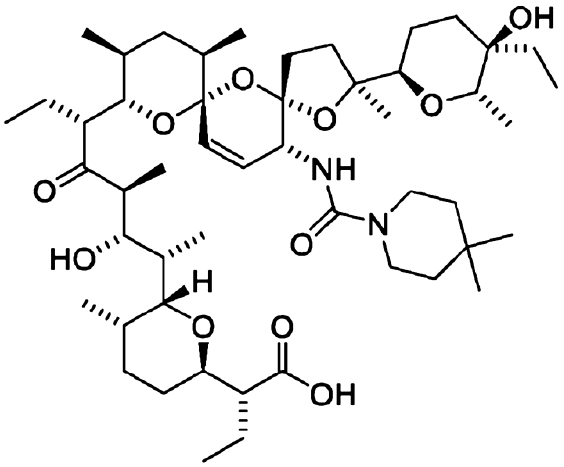
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano N,N- dietyloaminę (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 62%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 850,2, $[M+Na]^+$ 872,1, $[M-H]^-$ 848,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 18,9, 6,0 Hz, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,32 – 3,17 (m, 4H), 2,77 (td, *J* = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 2,71 – 2,66 (m, 2H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 0,67 (m, 60H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,0, 156,9, 130,1, 122,5, 106,9, 99,5, 88,3, 76,2, 75,7, 75,7, 74,0, 71,0, 69,7, 67,8, 55,7, 50,3, 49,3, 48,8, 40,8, 40,4, 38,8, 35,8, 32,5, 32,4, 32,1, 29,7, 28,5, 28,0, 27,4, 26,7, 23,6, 20,0, 19,7, 17,3, 15,6, 15,5, 14,3, 13,4, 12,9, 12,4, 12,0, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00565-1



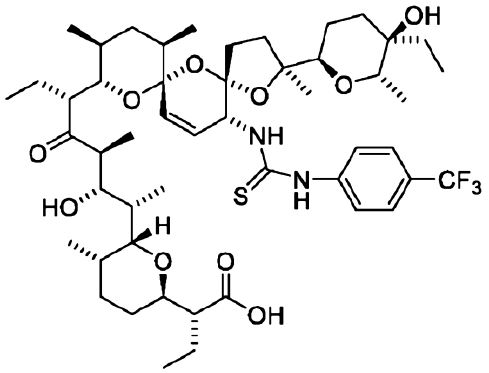
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 4,4-dimetylopiperydynę*HCl (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 49%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{84}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 889,9, $[M+Na]^+$ 911,9, $[M-H]^-$ 887,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,75 – 4,70 (m, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 13,4, 6,0 Hz, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 4H), 2,78 (td, *J* = 10,8, 3,5 Hz, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 2H), 1,98 – 0,67 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,2, 157,3, 129,8, 122,6, 106,8, 99,4, 88,2, 76,4, 75,7, 74,0, 71,0, 69,7, 67,9, 55,8, 50,4, 49,3, 48,4, 40,8, 40,4, 38,8, 38,4, 35,8, 32,5, 32,3, 32,2, 29,7, 28,5, 28,2, 28,0, 27,4, 26,7, 23,5, 20,0, 19,7, 17,3, 15,5, 15,5, 14,3, 12,9, 12,4, 12,0, 10,6, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00347-1



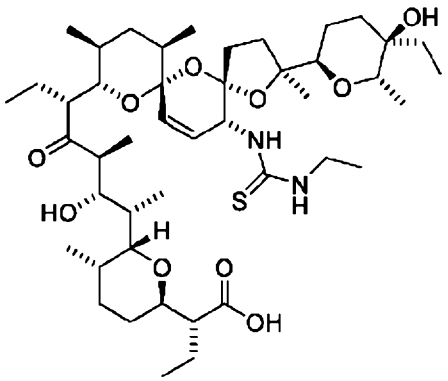
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z izotiocyjanianem 4-trifluorometylofenylu (1,2 eq) w THF. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 30%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{75}F_3N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 954,0, $[M+Na]^+$ 976,0, $[M-H]^-$ 952,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 10,3, 3,8 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 3,82 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 14,0, 10,9, 2,1 Hz, 2H), 2,86 (td, *J* = 10,7, 3,8 Hz, 1H), 2,74 (dq, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,05 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,1, 180,8, 178,1, 142,9, 129,1, 125,6, 125,6, 124,9, 123,2, 106,5, 99,1, 87,0, 76,6, 75,9, 74,8, 73,6, 71,9, 71,7, 68,5, 55,3, 52,8, 49,3, 48,2, 40,1, 38,3, 37,7, 36,0, 33,1, 32,5, 31,1, 29,7, 28,7, 28,3, 26,0, 25,1, 22,3, 20,7, 20,3, 17,7, 15,9, 15,9, 14,6, 13,3, 13,1, 11,9, 11,6, 7,3, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00339-1



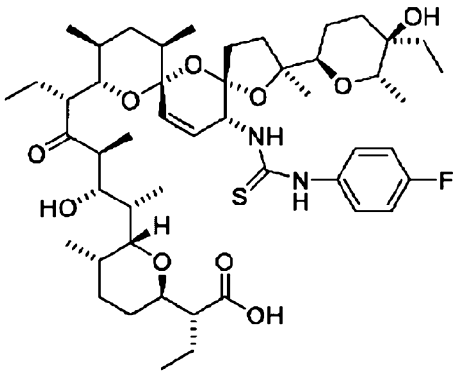
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian etylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 36%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{76}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 837,8, $[M+Na]^+$ 859,8, $[M-H]^-$ 835,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,46 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,58 – 5,48 (m, 1H), 4,86 – 4,69 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,61 (ddd, *J* = 10,9, 8,1, 2,7 Hz, 2H), 3,52 (dd, *J* = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 2,82 (dd, *J* = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,20 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,00 – 0,67 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,4, 184,7, 182,5, 128,6, 122,5, 106,5, 98,9, 88,4, 75,8, 75,5, 73,5, 71,2, 71,0, 68,1, 56,1, 50,8, 50,3, 49,6, 40,6, 39,6, 38,5, 36,8, 35,7, 32,4, 32,2, 29,7, 28,0, 27,6, 27,5, 26,6, 23,4, 19,9, 19,5, 17,3, 15,8, 15,5, 14,2, 14,2, 13,9, 12,8, 12,4, 12,0, 10,5, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00340-1



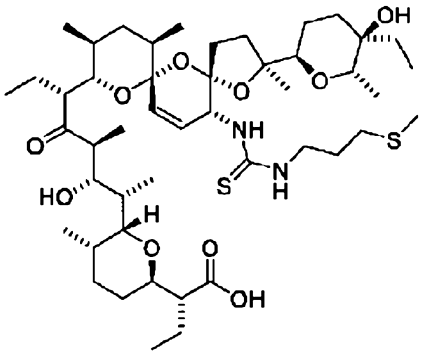
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 4-fluorofenylu (1,2 eq) i dodatkowo TEA (1 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 36%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{75}FN_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 903,8, $[M+Na]^+$ 925,7, $[M-H]^-$ 901,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,32 (s, 1H), 7,49 (dt, *J* = 7,0, 4,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 6,15 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,67 – 5,58 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,34 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,04 – 0,67 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,5, 185,1, 181,9, 160,5, 158,6, 136,3, 127,9, 125,9, 125,8, 123,0, 114,6, 114,4, 106,4, 98,9, 88,5, 75,8, 75,7, 75,6, 73,7, 71,6, 71,0, 68,2, 56,2, 50,9, 50,2, 49,4, 40,5, 38,5, 37,1, 35,7, 32,4, 32,2, 28,0, 27,8, 27,6, 26,6, 23,3, 19,8, 19,7, 17,3, 15,8, 15,4, 14,2, 12,8, 12,1, 12,0, 10,6, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00345-1



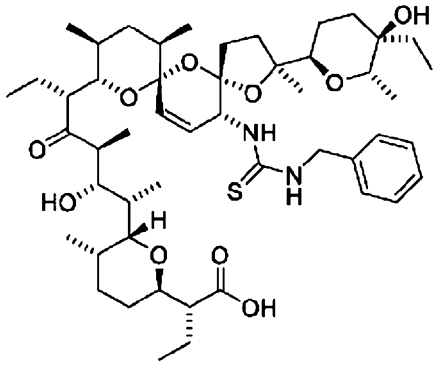
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 3-(metylotio)propylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 34%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{10}S_2$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 897,8, $[M+Na]^+$ 918,8, $[M-H]^-$ 895,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 – 6,10 (m, 1H), 6,01 (dd, *J* = 10.2, 4,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 3H), 2,91 (td, *J* = 10,9, 4,1 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,54 (td, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96 – 0,69 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,5, 182,3, 177,6, 130,2, 125,0, 107,2, 99,4, 86,9, 77,0, 75,7, 74,9, 73,4, 71,4, 71,3, 68,3, 55,4, 49,5, 47,9, 43,8, 40,1, 38,1, 37,4, 36,1, 32,8, 32,6, 31,4, 30,9, 29,7 28,9, 28,6, 28,2, 25,9, 24,4, 22,3, 20,8, 20,0, 17,4, 16,0, 15,5, 15,0, 14,4, 12,9, 12,8, 11,8, 11,2, 6,9, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00346-1



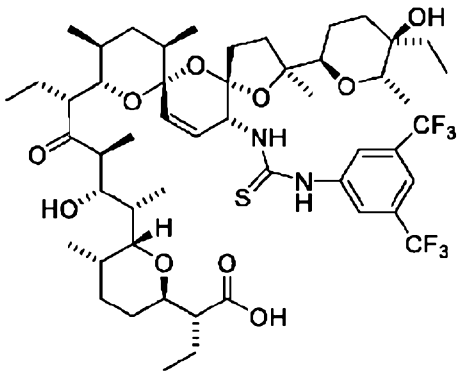
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian benzylu (3 eq) i dodatkowo TEA (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 29%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{78}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 899,8, $[M+Na]^+$ 921,8, $[M-H]^-$ 897,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,17 – 6,13 (m, 1H), 6,05 (dd, *J* = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,88 (dd, *J* = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 14,7, 4,5 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 14,4, 6,5 Hz, 2H), 2,90 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,69 (dq, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,03 – 0,69 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,2, 182,4, 177,6, 138,5, 130,1, 128,4, 127,9, 127,1, 124,9, 107,1, 99,3, 87,0, 76,8, 75,8, 74,8, 73,4, 71,5, 71,3, 68,3, 55,3, 49,5, 48,8, 47,9, 40,1, 38,2, 37,5, 36,1, 32,8, 32,5, 30,8, 29,7, 28,6, 28,2, 26,0, 24,5, 22,3, 20,7, 20,0, 17,3, 16,0, 15,5, 14,4, 12,9, 12,7, 11,7, 11,2, 7,0, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00348-1



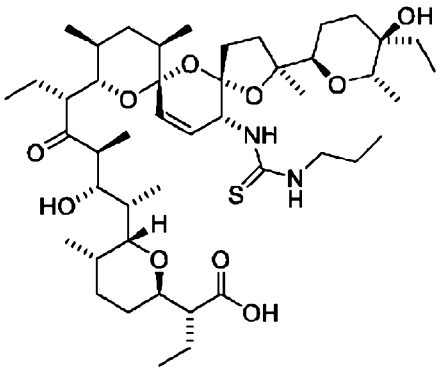
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 3,5-bis(trifluorometylo)fenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 66%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{74}F_6N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 1021,9, $[M+Na]^+$ 1044,0, $[M-H]^-$ 1019,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,92 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,1, 3,5 Hz, 2H), 2,85 (td, *J* = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 2,78 (dq, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,03 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,2, 180,8, 177,8, 141,6, 131,2, 131,0, 128,9, 125,7, 124,5, 123,6, 122,3, 117,3, 117,3, 106,6, 99,1, 86,9, 76,6, 76,3, 74,8, 73,6, 72,0, 71,7, 68,6, 55,0, 52,6, 49,1, 47,8, 39,8, 38,1, 37,9, 35,8, 33,4, 32,5, 31,1, 28,7, 28,4, 25,9, 24,4, 22,0, 20,6, 20,1, 17,2, 15,9, 15,6, 14,4, 13,0, 12,9, 11,5, 11,4, 7,2, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00349-1



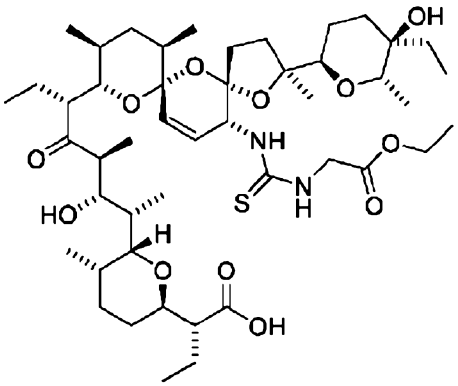
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian propylu (5 eq) i dodatkowo TEA (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 74%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{78}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 851.8, $[M+Na]^+$ 873,8, $[M-H]^-$ 849,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,05 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 2H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 2,90 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,73 (dq, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,02 – 0,69 (m, 61H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,5, 182,6, 178,1, 130,4, 124,7, 107,2, 99,7, 87,5, 77,3, 76,2, 75,3, 73,8, 71,8, 71,7, 68,7, 55,8, 49,7, 48,4, 47,0, 40,6, 38,6, 37,6, 36,5, 33,0, 31,3, 30,1, 30,1, 29,2, 28,6, 26,4, 25,2, 22,9, 22,8, 21,1, 20,4, 17,8, 16,4, 15,9, 14,8, 13,3, 13,2, 12,1, 11,7, 11,6, 7,3, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00352-1



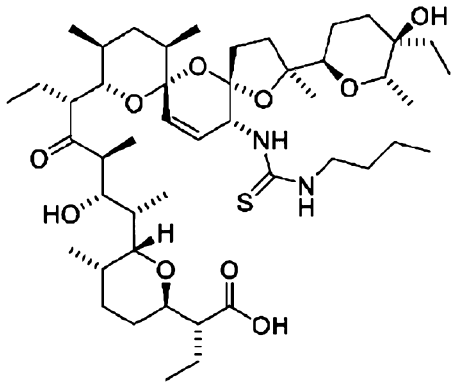
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanianooctan etylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 77%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{12}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 895.9, $[M+Na]^+$ 917.9, $[M-H]^-$ 893.9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 10,5, 2,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,47 (dd, *J* = 18,3, 5,4 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 4H), 4,08 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,76 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,59 (dd, *J* = 10,0, 1,3 Hz, 1H), 2,89 (td, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,63 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,03 – 0,70 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,2, 183,1, 177,7, 170,4, 129,4, 123,8, 106,1, 99,2, 87,6, 76,9, 75,8, 74,9, 73,5, 71,6, 71,3, 68,5, 61,4, 55,5, 49,3, 48,3, 46,3, 40,7, 38,4, 37,2, 36,2, 32,8, 31,4, 31,2, 29,7, 28,6, 28,1, 26,1, 25,2, 22,6, 21,2, 19,9, 17,5, 16,2, 15,5, 14,6, 13,9, 12,9, 12,8, 11,7, 10,9, 6,8, 6,1.

Przykład FLC-00368-1



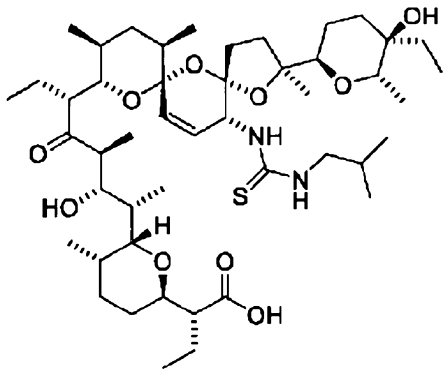
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian propylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 27%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 865,9, $[M+Na]^+$ 888,0, $[M-H]^-$ 864,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,10 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 10,4, 3,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,65 – 3,59 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 2H), 2,88 (td, *J* = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 2,70 (dt, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,08 – 0,69 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 215,5, 182,0, 178,2, 129,8, 123,6, 106,5, 99,1, 87,0, 76,8, 75,7, 74,9, 73,7, 71,6, 71,4, 68,3, 55,5, 53,0, 49,4, 48,3, 44,6, 40,6, 38,4, 37,1, 36,2, 32,7, 32,6, 31,4, 31,0, 29,7, 28,8, 28,2, 26,2, 25,6, 22,5, 20,7, 20,1, 17,8, 16,0, 15,9, 14,6, 13,9, 13,3, 13,0, 11,9, 11,4, 7,2, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00369-1



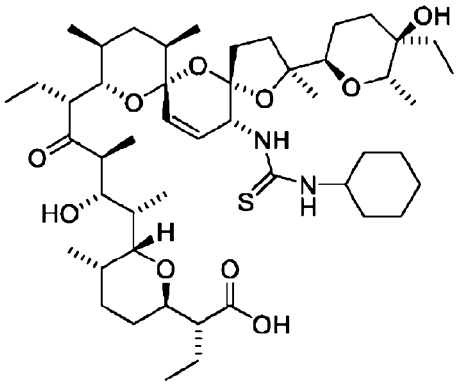
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian izobutylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 45%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 866,0, $[M+Na]^+$ 888,0, $[M-H]^-$ 864,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 (s, 2H), 6,10 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 10,4, 2,7, Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,88 (td, *J* = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 2,70 (dq, *J* = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,09 – 0,69 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 215,4, 182,3, 178,2, 129,8, 123,7, 106,6, 99,2, 87,0, 75,7, 74,9, 73,7, 71,6, 71,4, 68,3, 55,5, 53,1, 52,3, 49,4, 48,3, 40,5, 38,4, 37,0, 36,2, 32,6, 31,0, 29,7, 28,8, 28,3, 28,2, 26,1, 25,5, 22,5, 20,7, 20,3, 20,3, 20,1, 17,8, 16,1, 15,8, 14,6, 13,3, 13,0, 11,9, 11,4, 7,1, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00377-1



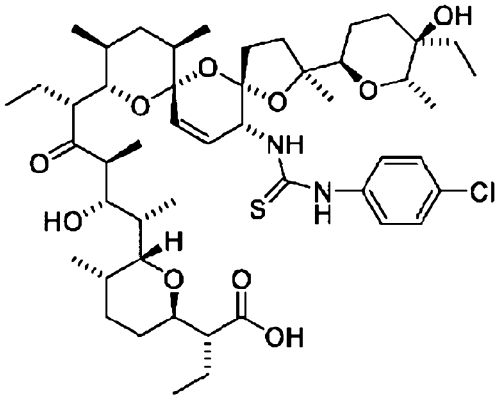
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjaniancykloheksylu (5 eq) i dodatkowo TEA (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 81%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{82}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 892,0, $[M+Na]^+$ 914,0, $[M-H]^-$ 890,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,90 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,1, 1,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 2H), 2,91 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,72 (dq, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,01 – 0,69 (m, 66H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 215,9, 180,8, 177,7, 130,1, 124,3, 106,9, 99,3, 86,9, 77,0, 75,8, 74,9, 73,6, 71,5, 71,3, 68,4, 55,3, 52,8, 49,3, 48,0, 40,2, 38,2, 37,2, 36,1, 33,0, 32,8, 32,6, 32,6, 31,0, 29,7, 28,8, 28,2, 26,0, 25,7, 25,0, 24,9, 24,7, 22,4, 20,7, 20,1, 17,4, 16,0, 15,5, 14,5, 13,0, 12,9, 11,8, 11,3, 7,0, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00378-1



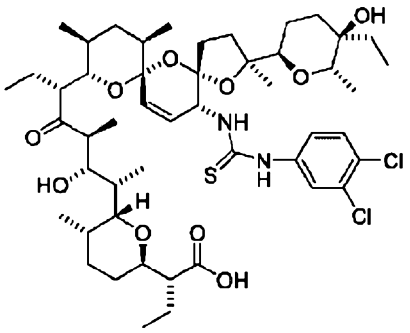
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 4-chlorofenylu (2 eq) i dodatkowo TEA (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 67%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{75}ClN_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 920,0, $[M+Na]^+$ 942,0, $[M-H]^-$ 918,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 3H), 6,21 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,89 (td, *J* = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,01 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,0, 181,3, 177,7, 138,4, 129,8, 129,5, 128,3, 126,0, 125,6, 107,0, 99,3, 86,9, 76,9, 76,0, 74,9, 73,3, 71,5, 71,5, 68,4, 55,2, 49,3, 47,8, 39,9, 38,1, 37,7, 36,0, 33,1, 32,5, 30,9, 29,7, 28,7, 28,2, 25,9, 24,2, 22,1, 20,7, 20,1, 17,3, 16,0, 15,5, 14,4, 12,9, 12,8, 11,7, 11,3, 7,1, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00379-1



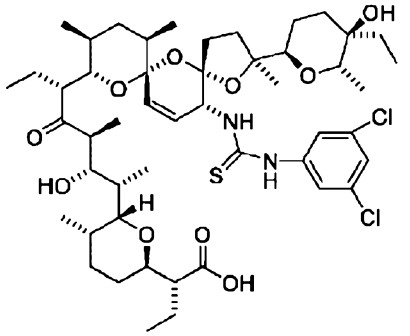
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 3,4-dichlorofenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}Cl_2N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 976,0, $[M-H]^-$ 952,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,58 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,0, 1,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 3,84 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 11,2, 1,7 Hz, 2H), 2,89 (td, *J* = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,00 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,4, 181,1, 177,4, 139,6, 131,6, 129,6, 127,8, 126,4, 126,3, 124,3, 107,3, 99,3, 86,7, 76,9, 76,2, 74,8, 73,3, 71,6, 71,5, 68,5, 55,0, 49,3, 47,6, 39,5, 38,0, 37,9, 35,9, 33,5, 32,4, 30,9, 28,8, 28,3, 25,8, 23,7, 21,9, 20,7, 20,2, 17,2, 16,0, 15,5, 14,4, 12,9, 12,8, 11,7, 11,6, 7,2, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00380-1



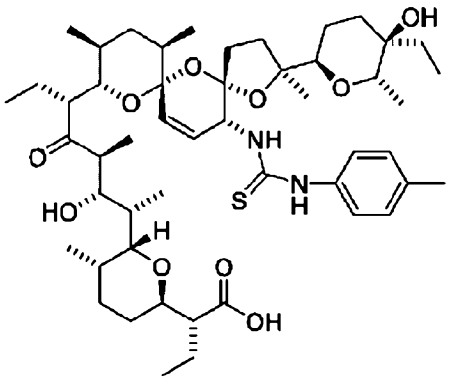
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 3,5-dichlorofenylu (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 59%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}Cl_2N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 976,0, $[M-H]^-$ 952,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,55 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,0, 1,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 2H), 2,88 (td, *J* = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,02 – 0,71 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,1, 180,9, 177,4, 142,0, 134,0, 129,4, 126,1, 124,2, 122,7, 107,0, 99,1, 86,8, 76,8, 76,3, 74,7, 73,4, 71,8, 71,6, 68,6, 54,9, 52,8, 49,1, 47,7, 39,6, 38,1, 37,9, 35,8, 33,5, 32,4, 30,9, 29,7, 28,7, 28,4, 25,9, 24,0, 22,0, 20,7, 20,2, 17,2, 15,9, 15,5, 14,4, 13,0, 12,9, 11,6, 11,6, 7,3, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00382-1



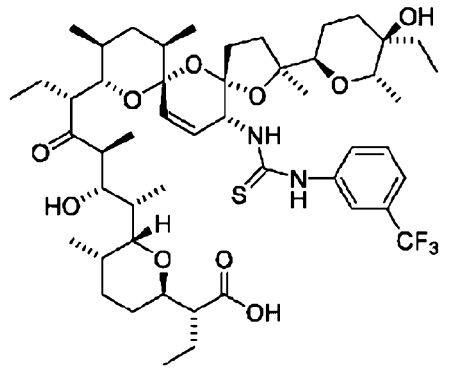
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 4-metylofenylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 80%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{78}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 900,0, $[M+Na]^+$ 922,0, $[M-H]^-$ 898,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,07 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,7, Hz, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 3H), 3,59 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,92 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,76 (dq, *J* = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,04 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,9, 181,5, 177,6, 136,8, 135,0, 129,8, 129,1, 125,6, 125,0, 107,1, 99,5, 86,9, 76,9, 75,8, 74,9, 73,1, 71,4, 71,3, 68,4, 55,4, 49,6, 47,8, 39,9, 38,1, 37,4, 36,1, 33,1, 32,6, 30,7, 29,7, 28,8, 28,2, 25,9, 23,8, 22,2, 20,9, 20,7, 20,0, 17,4, 16,1, 15,5, 14,4, 12,9, 12,8, 11,8, 11,3, 7,0, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00386-1



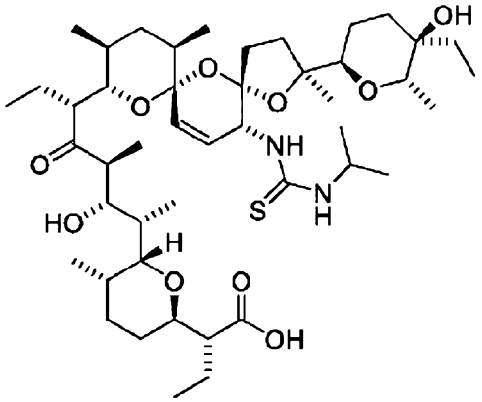
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian 3-trifluorometylofenylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{75}F_3N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 953,8, $[M+Na]^+$ 975,8, $[M-H]^-$ 951,8.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,47 (s, 1H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,22 (dd, *J* = 10,3, 1,0 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 10,1, 0,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 2,87 (td, *J* = 10,7, 4,4 Hz, 1H), 2,77 (tt, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,02 – 0,68 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 217,0, 181,2, 177,9, 140,5, 131,7, 130,2, 129,2, 128,7, 127,6, 125,3, 123,1, 121,0, 120,9, 106,7, 99,2, 86,9, 76,8, 76,0, 74,9, 73,6, 71,8, 71,5, 68,5, 55,2, 52,7, 49,2, 47,9, 38,1, 37,8, 36,0, 33,2, 32,5, 31,0, 28,7, 28,3, 25,9, 24,6, 22,1, 20,6, 20,0, 17,3, 15,9, 15,6, 14,4, 12,9, 12,9, 11,6, 11,3, 7,1, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00387-1



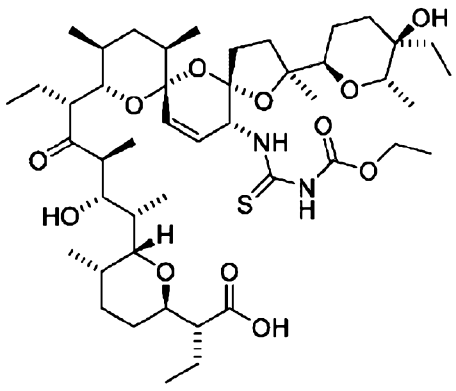
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian izopropylu (5 eq) i dodatkowo TEA (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 61%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{78}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 851,8, $[M+Na]^+$ 873,8, $[M-H]^-$ 849,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,53 – 4,37 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 2H), 2,91 (td, *J* = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,72 (dq, *J* = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,00 – 0,69 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 216,1, 180,9, 177,7, 130,1, 124,2, 106,8, 99,3, 87,0, 76,8, 75,8, 74,9, 73,5, 71,5, 71,3, 68,4, 55,4, 52,8, 49,3, 48,0, 46,1, 40,2, 38,2, 37,2, 36,1, 32,6, 31,0, 29,7, 28,8 28,2, 26,0, 24,7, 22,5, 22,4, 22,1, 20,7, 20,1, 17,4, 16,0, 15,5, 14,4, 13,0, 12,9, 11,8, 11,2, 6,9, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00393-1



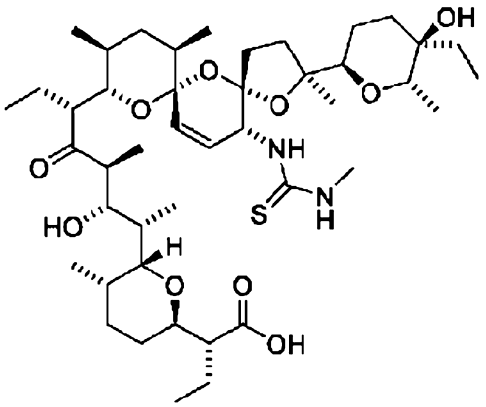
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanianetoksykarbonylowy (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 28%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}N_2O_{12}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 881,8, $[M+Na]^+$ 903,9, $[M-H]^-$ 879,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 9,9, 1,5 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,05 – 0,71 (m, 59H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 215,8, 180,1, 177,8, 152,7, 127,7, 124,1, 105,6, 99,9, 88,5, 77,6, 77,3, 75,2, 72,8, 72,1, 71,4, 69,1, 63,2, 56,6, 54,5, 49,7, 49,2, 41,6, 39,2, 36,8, 36,3, 33,2, 33,0, 31,0, 29,7, 28,6, 26,7, 24,6, 23,1, 21,7, 20,4, 18,0, 17,7, 15,9, 14,6, 14,4, 13,5, 13,5, 12,1, 11,3, 7,2, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00394-1



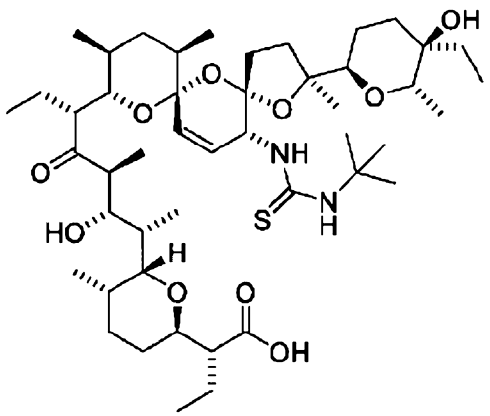
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian metylu (5 eq) i dodatkowo TEA (5 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{74}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 823,9, $[M+Na]^+$ 845,9, $[M-H]^-$ 822,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,63 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,53 – 5,42 (m, 1H), 4,28 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 3H), 3,47 (dd, *J* = 12,04, 3,0 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,81 (td, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,97 – 0,68 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,4, 184,8, 183,6, 128,4, 122,7, 106,5, 98,8, 88,4, 75,8, 75,6, 73,5, 71,2, 71,1, 68,1, 56,1, 50,9, 50,4, 49,5, 40,5, 38,5, 37,0, 35,8, 32,4, 32,0, 30,8, 29,7, 28,0, 27,6, 27,2, 26,6, 23,4, 19,8, 19,5, 17,2, 15,8, 15,4, 14,2, 12,8, 12,0, 11,8, 10,5, 6,4, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00467-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian*tert*-butylu (5 eq)

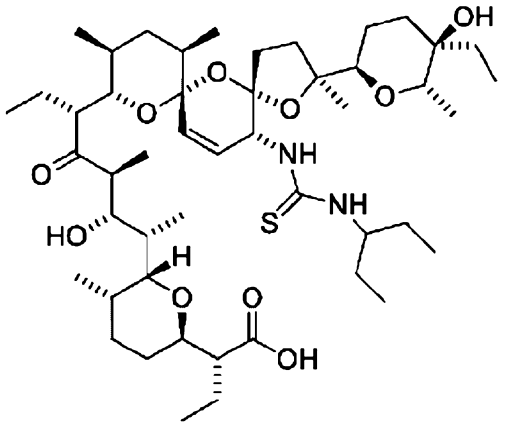
i dodatkowo TEA (5 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 866,0, $[M+Na]^+$ 888,0, $[M-H]^-$ 864,0.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,21 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,68 (ddd, *J* = 9,7, 2,9, 1,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,33 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,69 (m, 2H), 3,53 (dd, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,85 (td, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,03 – 0,73 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,6, 184,4, 181,0, 129,3, 122,0, 106,7, 99,0, 88,3, 76,0, 75,4, 75,2, 73,3, 71,2, 71,1, 68,1, 56,3, 53,3, 50,1, 50,0, 49,9, 40,6, 38,6, 36,7, 35,7, 32,5, 32,3, 32,3, 29,0, 28,2, 28,0, 27,4, 26,7, 23,0, 20,0, 19,4, 17,3, 15,8, 15,6, 14,1, 13,1, 12,9, 11,9, 10,7, 6,5, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00771-1



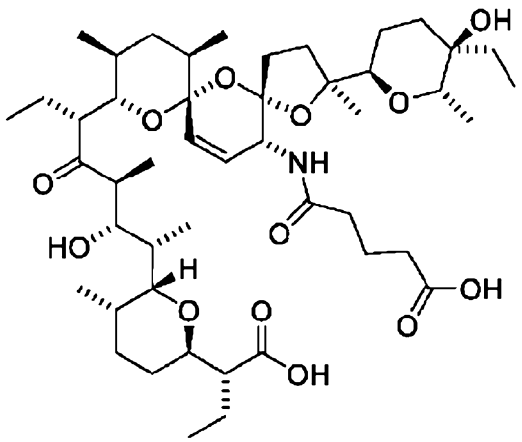
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00347-1, przy czym zamiast izotiocyjanianu 4-trifluorometylofenylu do mieszaniny reakcyjnej dodano izotiocyjanian3-pentylu (3 eq) i dodatkowo TEA (3 eq). Po oczyszczaniu związek przemyto 0,25 M Na_2CO_3 zamiast 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 36%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{82}N_2O_{10}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 879.9, $[M+Na]^+$ 901.9, $[M-H]^-$ 878.2.

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 25.0, 10.3 Hz, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.28 – 0.72 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ 219.5, 184.2, 182.8, 129.3, 122.2, 106.4, 99.1, 88.4, 75.9, 75.4, 73,4, 71.3, 71.1, 68.0, 57.5, 56.1, 51.3, 50.0, 49.8, 40.6, 38.6, 36.3, 35.7, 32.4, 32.4, 32.0, 29.7, 28,0, 27.8, 27.7, 27.6, 27.1, 26.6, 23.3, 20.0, 19.6, 17.3, 15.7, 15.6, 14.2, 12.9, 12.9, 11.9, 10.7, 10,6, 10.5, 6.5, 6.4 ppm.

Przykład FLC-00361-1



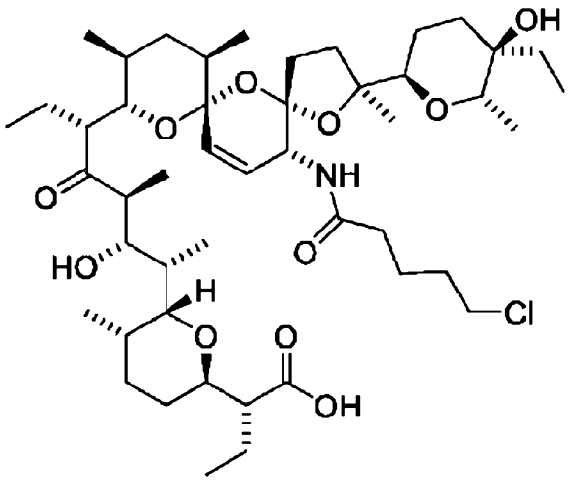
100 mg C20-amino-SAL (1 eq) rozpuszczono w DCM, dodano TEA (1 eq) i bezwodnik glutarowy (1 eq). Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Następnie mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 9%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{77}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 887,1, $[M-H]^-$ 862,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,81 – 5,70 (m, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 17,9, 5,9 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 10,1, 7,8 Hz, 2H), 2,37 – 0,61 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 213,4, 178,3, 176,0, 173,2, 132,9, 131,0, 108,6, 96,4, 86,3, 77,0, 74,7, 73,4, 73,1, 71,7, 71,5, 67,0, 50,6, 49,5, 48,8, 39,1, 36,7, 36,5, 36,0, 35,0, 32,7, 32,5, 31,0, 29,7, 29,6, 29,0, 27,9, 26,1, 24,9, 23,0, 22,3, 20,8, 19,8, 17,9, 16,9, 15,7, 15,0, 12,9, 12,9, 11,9, 10,7, 6,8, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00445-1



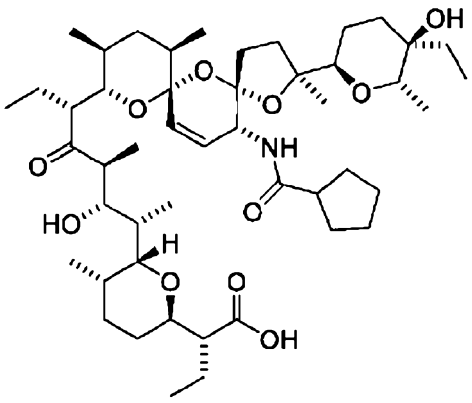
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z chlorkiem 5-chloropentanoilu (2,2 eq) i TEA (8 eq) w DCM. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Następnie DCM zatężono, pozostałość zalano MeCN z dodatkiem 1M NaOH i mieszano w RT (kontrola LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono H_2O i ekstrahowano dwukrotnie DCM. Warstwy organiczne połączono, zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 51%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}ClNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 890,9, $[M-H]^-$ 867,0.

^1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,85 (ddd, *J* = 9,6, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,54 – 3,50 (m, 3H), 3,37 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 2,86 (td, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 18,6, 10,8, 5,6 Hz, 2H), 2,49 (ddd, *J* = 15,1, 9,0, 6,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 15,3, 9,4, 5,8 Hz, 1H), 2,09 – 0,65 (m, 61H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,7, 185,1, 173,4, 128,0, 123,4, 106,3, 98,9, 88,5, 76,5, 76,0, 75,6, 74,8, 71,5, 70,0, 68,3, 55,9, 51,2, 49,2, 46,2, 44,9, 40,6, 38,8, 37,2, 36,0, 35,1, 32,6, 32,5, 32,4, 32,3, 29,2, 28,0, 28,0, 26,9, 24,3, 22,6, 20,1, 20,0, 17,6, 16,0, 15,5, 14,7, 13,2, 12,7, 12,2, 10,8, 6,7, 6,58 ppm.

Przykład FLC-00455-1



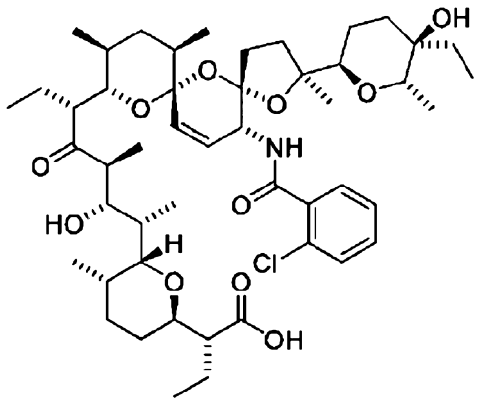
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek cyklopentanokarbonylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 80%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{79}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 869,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (ddd, *J* = 9,7, 2,9, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 12,2, 2,4 Hz, 1H), 2,88 (td, *J* = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 2,77 (p, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,12 – 0,68 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,6, 184,9, 177,8, 128,4, 123,0, 106,3, 99,0, 88,4, 76,4, 75,7, 75,6, 74,6, 71,4, 69,8, 68,1, 67,1, 55,8, 51,2, 49,3, 46,3, 45,3, 40,6, 38,7, 36,8, 35,9, 32,4, 32,2, 31,5, 30,3, 28,7, 27,9, 27,9, 26,8, 26,2, 26,2, 24,1, 20,0, 17,5, 15,8, 15,5, 14,6, 13,1, 12,2, 12,1, 10,7, 6,6, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00462-1



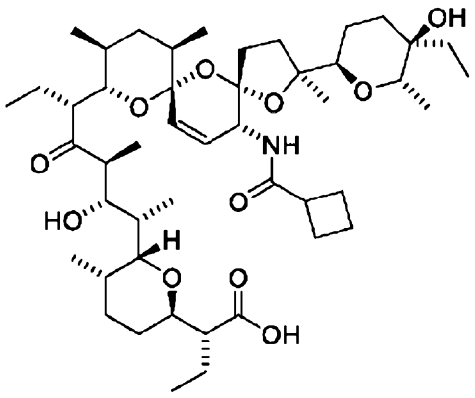
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 2-chlorobenzoilu (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 74%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}ClNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 911,0, $[M-H]^-$ 886,0.

^{1}H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,54 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 6,23 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 9,6, 2,9, 1,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 2H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,49 (dd, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 2,76 – 2,72 (m, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,12 – 0,62 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,2, 167,5, 135,8, 130,9, 130,5, 129,8, 128,9, 128,2, 127,1, 123,5, 106,2, 99,5, 88,7, 76,5, 75,8, 75,6, 73,9, 71,1, 69,7, 68,0, 55,9, 50,2, 49,5, 47,7, 40,8, 38,7, 36,4, 35,8, 32,5, 32,3, 31,9, 28,0, 27,7, 27,5, 26,7, 23,3, 20,1, 19,9, 17,3, 15,6, 15,6, 14,3, 12,9, 12,2, 12,0, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00463-1



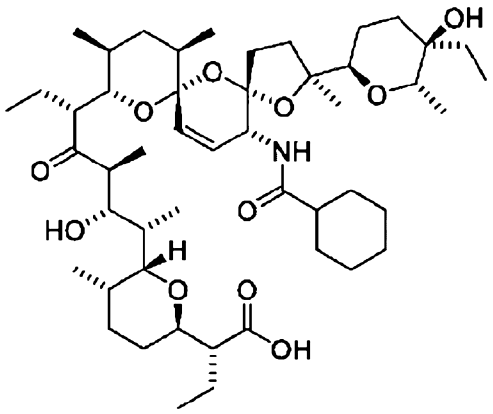
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek cyklobutanokarbonylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 78%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{77}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 855,0, $[M-H]^-$ 831,0,

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,86 (ddd, *J* = 9,6, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 3,24 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,88 (td, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,32 – 0,67 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,6, 184,9, 175,8, 128,2, 123,1, 106,3, 98,9, 88,3, 76,5, 75,8, 75,7, 74,7, 71,4, 69,8, 68,2, 67,1, 55,7, 51,3, 49,2, 46,3, 40,6, 39,8, 38,7, 37,0, 35,9, 32,4, 32,2, 29,0, 27,9, 27,8, 26,7, 25,3, 25,0, 24,1, 20,0, 19,8, 18,4, 17,5, 15,9, 15,4, 14,6, 13,1, 12,2, 12,1, 10,7, 6,6, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00464-1



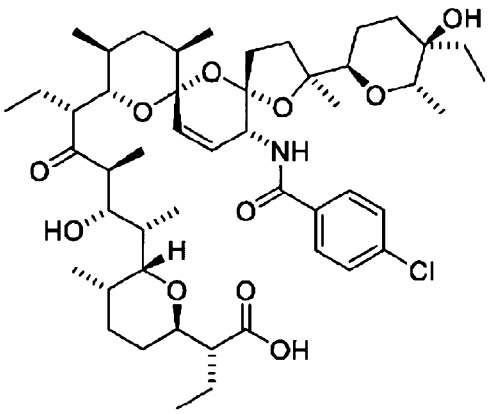
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek cykloheksanokarbonylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 79%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{81}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 883,1, $[M-H]^-$ 859,1.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,65 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (ddd, *J* = 9,9, 3,0, 1,9 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,4, 1,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,67 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 12,2, 2,7 Hz, 1H), 2,91 – 2,86 (m, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,41 (tt, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 2,12 – 0,67 (m, 67H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,8, 184,8, 177,3, 128,8, 122,8, 106,2, 99,2, 88,5, 76,3, 75,6, 75,5, 74,2, 71,4, 69,8, 68,0, 67,1, 55,8, 50,9, 49,8, 46,1, 44,6, 40,7, 38,8, 36,4, 35,9, 32,4, 32,2, 29,8, 29,1, 28,0, 27,9, 27,8, 26,8, 25,8, 25,4, 25,3, 23,9, 20,0, 19,9, 17,5, 15,8, 15,6, 14,5, 13,2, 12,7, 12,0, 10,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00469-1



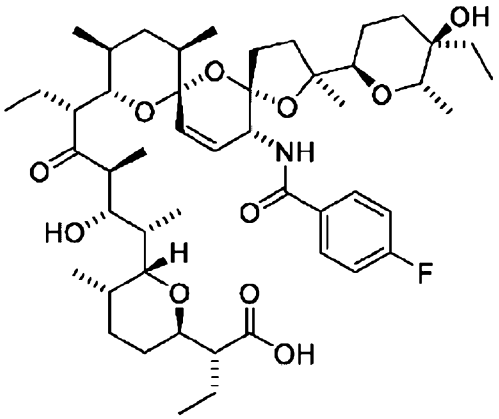
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-chlorobenzoilu (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 85%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}ClNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 910,9, $[M-H]^-$ 887,0.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,16 – 8,04 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,14 – 5,10 (m, 1H), 4,25 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,69 (m, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 3H), 2,23 – 0,72 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 185,2, 166,4, 138,0, 132,3, 130,3, 129,2, 128,8, 123,8, 107,0, 100,1, 89,3, 77,3, 76,6, 76,4, 74,0, 71,6, 70,6, 69,0, 56,6, 50,6, 49,6, 48,5, 41,3, 39,3, 37,1, 36,2, 33,1, 32,7, 32,6, 28,7, 28,3, 27,4, 27,3, 23,6, 20,6, 20,4, 17,9, 16,2, 16,0, 14,7, 13,5, 12,8, 12,7, 11,3, 7,1, 7,0 ppm.

Przykład FLC-00470-1



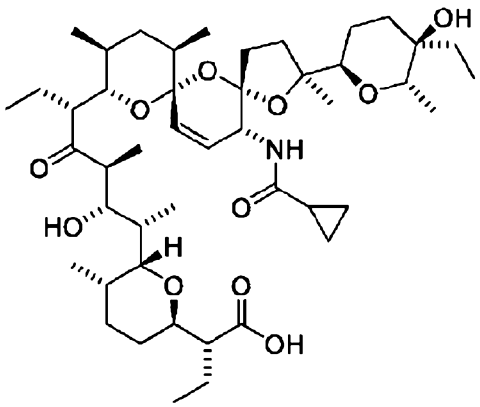
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-fluorobenzoilu (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 72%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}FNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 895,0, $[M-H]^-$ 871,0.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,23 – 8,12 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,23 – 6,20 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (ddd, *J* = 9,5, 3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,49 (dd, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 2,80 – 2,73 (m, 3H), 2,25 – 0,73 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,7, 184,6, 165,7, 165,5, 164,1, 130,7, 130,7, 129,4, 129,4, 128,2, 123,2, 115,3, 115,2, 106,5, 99,5, 88,7, 76,8, 76,0, 75,8, 73,5, 71,0, 70,0, 68,4, 56,0, 50,1, 49,1, 47,8, 40,7, 38,7, 36,5, 35,7, 32,5, 32,1, 32,1, 28,1, 27,7, 26,8, 26,7, 23,1, 20,0, 19,8, 17,4, 15,6, 15,4, 14,2, 12,9, 12,2, 12,1, 10,7, 6,5, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00472-1



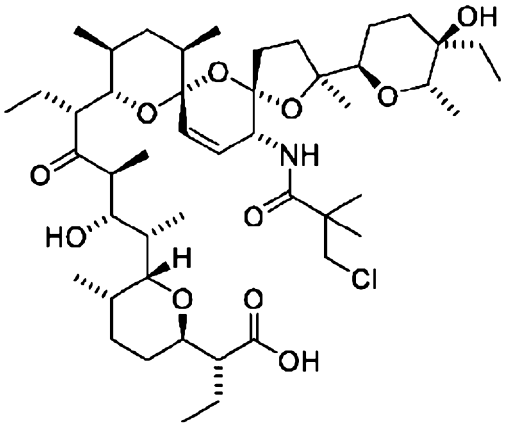
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek cyklopropanokarbonylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 68%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{75}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 841,2, $[M-H]^-$ 817,0,

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,13 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 4,88 (ddd, *J* = 9,8, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,67 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,2, 2,4 Hz, 1H), 2,88 (td, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,24 – 0,60 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,9, 184,8, 174,4, 128,3, 122,9, 106,4, 98,9, 88,5, 76,4, 75,8, 75,7, 74,4, 71,3, 69,9, 68,2, 67,1, 55,9, 51,0, 49,3, 46,5, 40,5, 38,7, 37,1, 35,8, 32,4, 32,4, 32,2, 28,9, 28,0, 27,5, 26,8, 23,8, 19,9, 19,9, 17,5, 15,9, 15,4, 14,6, 14,5, 13,1, 12,1, 12,1, 10,8, 7,2, 7,1, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00473-1



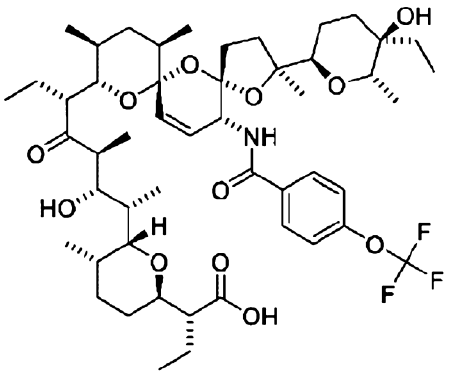
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 3-chloropiwaloilu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 66%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}ClNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 891,2, $[M-H]^-$ 867,0.

^{1}H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,88 (ddd, *J* = 9,5, 3,0, 1,8 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,21 – 4,19 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,64 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,75 (ddd, *J* = 12,1, 7,6, 4,5 Hz, 2H), 2,17 – 0,69 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,2, 184,3, 175,3, 128,5, 123,4, 106,3, 99,6, 88,5, 76,4, 76,0, 75,7, 74,1, 71,1, 70,0, 68,1, 67,1, 55,7, 50,3, 49,1, 47,6, 44,4, 40,8, 38,7, 35,9, 35,8, 32,5, 32,2, 32,1, 29,7, 28,7, 28,0, 27,5, 26,7, 23,6, 23,4, 23,1, 20,4, 20,0, 17,2, 15,5, 15,5, 14,4, 12,9, 12,5, 12,1, 10,6, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00486-1



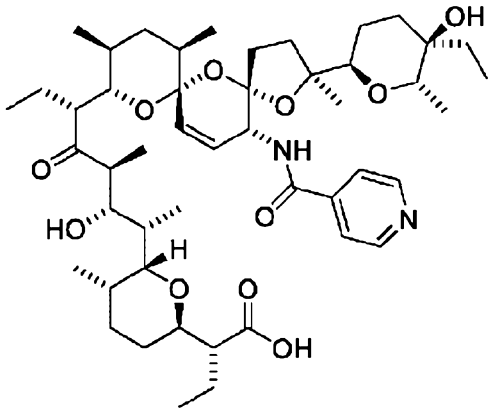
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-trifluorometoksybenzoilu (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 81%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{74}F_3NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 960,9, $[M-H]^-$ 937,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,5, 1,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 3H), 2,17 – 0,69 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,7, 184,7, 165,5, 151,4, 131,7, 130,3, 128,0, 123,3, 121,4, 120,5, 106,4, 99,4, 88,7, 76,8, 76,0, 75,6, 73,5, 70,9, 69,9, 68,5, 56,0, 49,9, 49,0, 47,7, 40,7, 38,7, 36,57, 35,7, 32,4, 32,1, 32,1, 28,0, 27,6, 26,9, 26,6, 23,0, 20,0, 19,7, 17,3, 15,6, 15,3, 14,2, 12,9, 12,1, 12,0, 10,6, 6,5, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00487-1



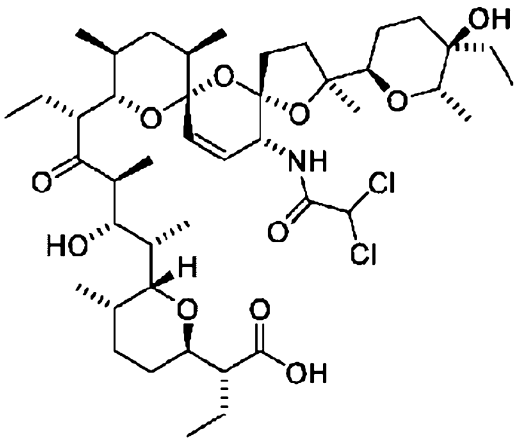
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z kwasem izonikotynowym (1,2 eq), EDCI (1,2 eq), TEA (3 eq) i DMAP (0,1 eq) w DCM. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 24%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{74}N_2O_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 878,0, $[M-H]^-$ 854,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,66 (s, 2H), 7,96 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,73 (ddd, *J* = 26,1, 15,0, 8,7 Hz, 3H), 2,16 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,7, 184,7, 165,3, 150,5, 140,0, 127,6, 123,5, 121,7, 106,3, 99,4, 88,8, 76,8, 76,1, 75,6, 73,5, 71,0, 70,1, 68,5, 56,0, 49,9, 49,0, 47,9, 40,7, 38,6, 36,6, 35,6, 32,4, 32,1, 32,0, 29,7, 28,1, 27,7, 26,8, 26,6, 23,1, 20,0, 19,8, 17,3, 15,6, 15,3, 14,2, 12,9, 12,2, 12,1, 10,7, 6,5, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00493-1



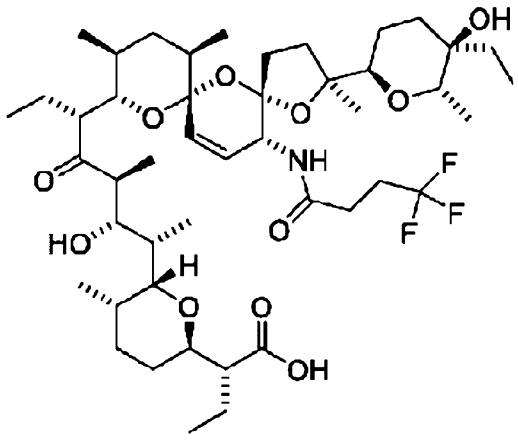
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00487-1, przy czym zamiast kwasu izonikotynowego do mieszaniny reakcyjnej dodano kwas 2,2-dichlorooctowy (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 64%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{71}Cl_2NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 882,8, $[M-H]^-$ 858,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 2,84 (td, *J* = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,04 – 0,68 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 185,1, 164,6, 126,3, 124,1, 105,7, 98,9, 88,8, 76,3, 76,1, 75,7, 74,1, 71,1, 70,3, 68,4, 67,1, 55,9, 50,3, 48,8, 47,5, 40,5, 38,5, 37,3, 35,7, 32,4, 32,2, 32,0, 27,9, 27,7, 27,4, 26,5, 23,8, 20,1, 19,9, 17,2, 15,6, 15,2, 14,3, 12,8, 12,3, 12,1, 10,6, 6,3, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00494-1



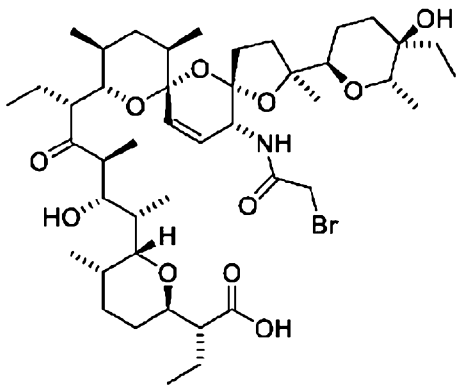
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00487-1, przy czym zamiast kwasu izonikotynowego do mieszaniny reakcyjnej dodano kwas 4,4,4-trifluorobutanowy (1,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 49%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{74}F_3NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 897,1, $[M-H]^-$ 873,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,21 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 15,3, 5,7 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 3H), 2,03 – 0,67 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,5, 184,8, 170,2, 128,3, 127,5, 123,6, 106,1, 98,8, 88,5, 76,5, 75,9, 75,6, 74,4, 71,2, 69,9, 68,1, 55,8, 50,7, 49,0, 46,4, 40,5, 38,5, 37,1, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 29,1, 28,9, 28,3, 28,0, 27,9, 27,6, 26,6, 23,9, 19,8, 17,2, 15,6, 15,3, 14,4, 12,8, 12,3, 12,1, 10,5, 6,3, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00501-1



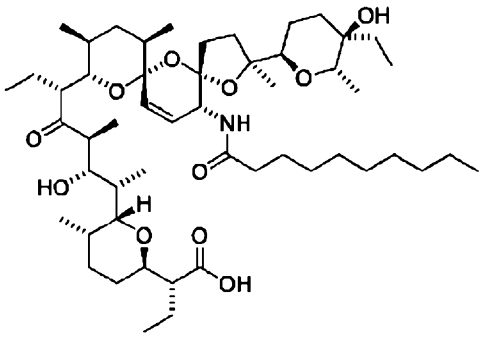
100 mg C20-amino SAL (1 eq) w MeCN z 0,5 M Na_2CO_3 (5 eq) schłodzono w łaźni lód/woda i wkroplono bromek 2-bromoacetylu (5 eq) rozcieńczony MeCN. Po zakończeniu wkraplania reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono H_2O i ekstrahowano dwukrotnie DCM. Warstwy organiczne połączono, zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 78%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{72}BrNO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 892,8, $[M-H]^-$ 868,7.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,23 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,87 – 3,79 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,42 (dd, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,6, 3,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,09 – 0,67 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,8, 166,6, 126,9, 123,7, 105,9, 98,8, 88,6, 76,2, 76,0, 75,7, 74,2, 71,1, 70,1, 68,2, 55,8, 50,5, 48,9, 47,1, 40,5, 38,5, 37,4, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 30,0, 28,4, 27,9, 27,4, 26,6, 23,8, 20,0, 19,9, 17,2, 15,7, 15,3, 14,4, 12,8, 12,4, 12,1, 10,6, 6,4, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00528-1



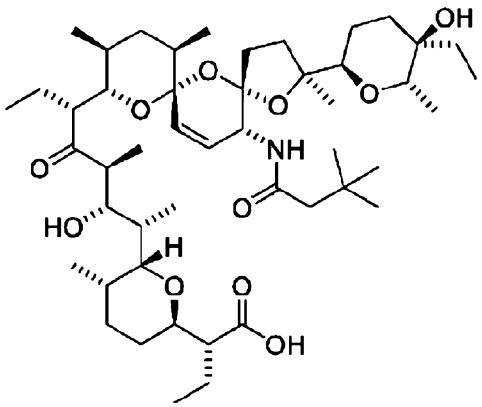
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek dekanoilu (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 57%.

ESI-MS dla $C_{52}H_{89}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 927.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,90 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (ddd, *J* = 9,7, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 14,6, 6,3 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,32 (ddd, *J* = 15,3, 9,4, 6,0 Hz, 1H), 2,20 – 0,62 (m, 74H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,9, 184,9, 173,7, 128,4, 123,5, 106,6, 99,3, 88,7, 76,8, 76,2, 76,1, 74,7, 71,5, 70,1, 68,4, 56,2, 51,1, 49,4, 46,5, 40,9, 38,9, 37,2, 36,3, 36,2, 32,8, 32,7, 32,5, 32,3, 29,9, 29,9, 29,7, 29,6, 29,0, 28,3, 27,8, 27,0, 25,7, 24,2, 23,0, 20,3, 20,2, 17,6, 16,0, 15,7, 14,8, 14,2, 13,2, 13,0, 12,4, 10,8, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00534-1



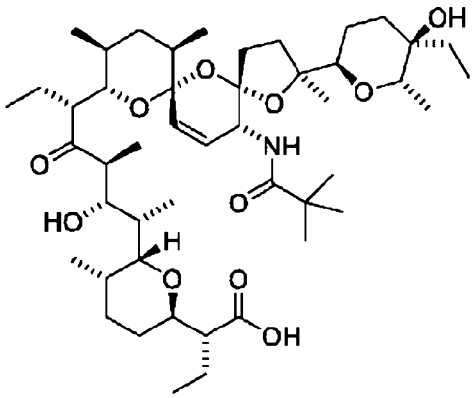
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek kwasu 3,3-dimetylobutanowego (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 82%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{81}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 848,9, $[M+Na]^+$ 870,9, $[M-H]^-$ 847,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,65 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,51 (m, 2H), 3,42 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 2,80 (td, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 10,1, 7,6 Hz, 2H), 2,29 – 0,46 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,4, 184,5, 172,1, 128,4, 123,1, 106,2, 99,1, 88,4, 76,3, 75,7, 75,7, 74,3, 71,1, 69,9, 67,9, 55,8, 50,7, 49,3, 48,2, 46,0, 40,6, 38,6, 36,6, 35,9, 32,4, 32,3, 32,2, 30,4, 29,4, 29,3, 28,4, 27,9, 27,9, 27,7, 26,7, 24,0, 19,9, 19,9, 17,2, 15,6, 15,4, 14,4, 13,1, 12,8, 12,0, 10,4, 6,3, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00550-1



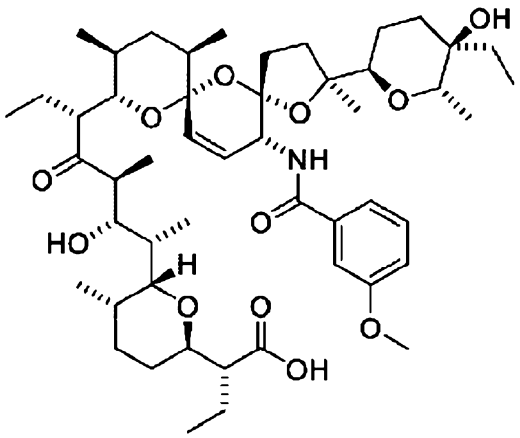
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek piwaloilu (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 50%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{79}NO_{11}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 834,9, $[M+Na]^+$ 856,8, $[M-H]^-$ 832,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,48 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 25,5, 10,1 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68 (dd, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 2H), 2,10 – 0,61 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,1, 184,3, 178,8, 128,7, 123,3, 106,5, 99,6, 88,3, 76,3, 75,8, 75,7, 74,2, 71,1, 69,8, 67,8, 55,6, 50,4, 49,2, 47,2, 40,8, 38,7, 38,6, 35,8, 32,4, 32,2, 32,1, 28,9, 27,9, 27,5, 27,4, 26,7, 23,6, 20,2, 19,9, 17,2, 15,5, 15,4, 14,4, 12,9, 12,6, 12,0, 10,5, 6,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00569-1



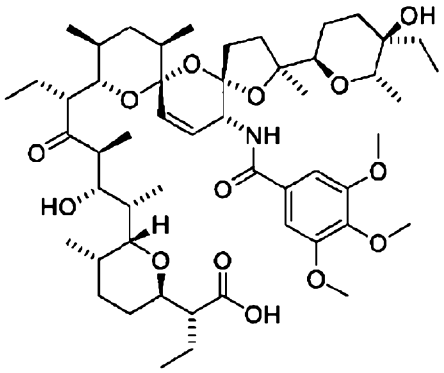
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 3-metoksybenzoilu (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 72%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 906,8, $[M-H]^-$ 882,8.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 1H), 7,27 (dt, *J* = 9,6, 7,4 Hz, 2H), 6,98 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 13,5, 8,5 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,39 (dd, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,78 (td, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 2,23 – 0,58 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,7, 184,8, 167,3, 159,5, 134,2, 129,9, 128,4, 123,2, 120,4, 118,4, 112,3, 106,5, 99,5, 88,7, 75,7, 75,5, 73,8, 71,2, 69,8, 68,2, 55,8, 55,4, 50,4, 49,5, 47,6, 40,8, 38,8, 36,2, 35,8, 32,4, 32,3, 32,2, 28,0, 27,9, 27,5, 26,8, 23,4, 19,9, 19,8, 17,6, 15,8, 15,6, 14,4, 13,2, 12,2, 12,1, 10,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00573-1



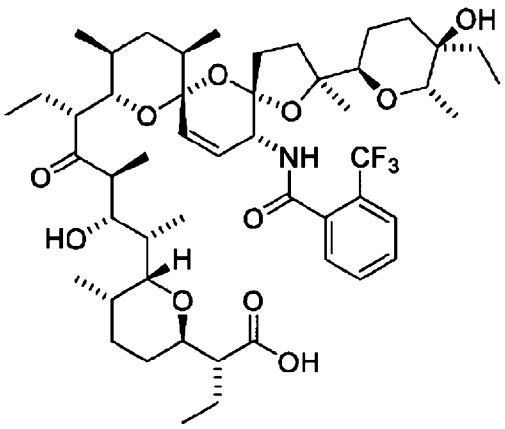
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 3,4,5-trimetoksybenzoilu (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 72%.

ESI-MS dla $C_{52}H_{81}NO_{14}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 944,8, $[M+Na]^+$ 966,8, $[M-H]^-$ 942,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,14 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 22,7, 8,6 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 2,81 – 2,61 (m, 3H), 2,31 – 0,61 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 183,9, 167,7, 153,1, 141,0, 129,5, 129,2, 122,7, 106,7, 105,2, 99,8, 88,3, 76,4, 76,0, 75,8, 73,5, 71,2, 70,4, 68,1, 60,8, 56,7, 55,6, 50,9, 49,5, 40,9, 38,7, 35,8, 35,8, 32,4, 32,3, 31,9, 28,3, 28,1, 26,9, 26,7, 23,3, 19,8, 17,8, 15,8, 15,7, 14,3, 13,3, 12,4, 12,2, 10,9, 6,8, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00578-1



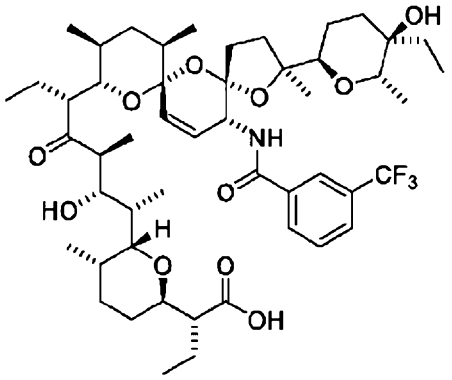
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 2-trifluorometylobenzoilu (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 75%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{74}F_3NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 944,7, $[M-H]^-$ 920,8.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 25,6, 16,4, 8,4 Hz, 3H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,18 (dd, *J* = 12,1, 8,9 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 3,42 (dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 2,69 (ddd, *J* = 28,0, 15,0, 5,2 Hz, 3H), 2,29 – 0,35 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,8, 184,7, 168,7, 134,9, 132,3, 129,6, 129,1, 128,2, 126,5, 123,4, 106,2, 99,4, 88,8, 76,4, 75,6, 75,3, 73,9, 71,2, 69,8, 68,0, 55,8, 50,2, 49,7, 47,8, 40,8, 38,8, 36,4, 35,8, 32,4, 32,3, 32,0, 27,9, 27,7, 26,8, 23,3, 20,0, 19,8, 17,5, 15,8, 15,7, 14,5, 13,2, 12,0, 10,7, 6,6, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00579-1



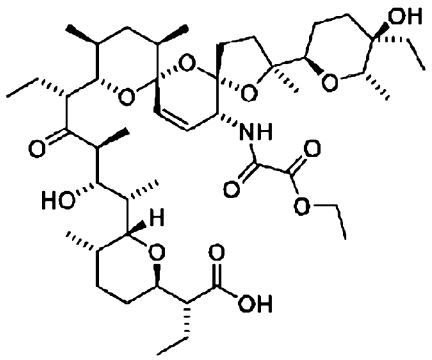
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 3-trifluorometylobenzoilu (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{74}F_3NO_{11}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 944,8, $[M-H]^-$ 920.8.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 15,9, 8,6 Hz, 2H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 18,3, 8,8 Hz, 2H), 4,01 (dd, *J* = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,40 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,21 – 0,62 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,8, 185,0, 166,2, 133,8, 131,2, 129,5, 127,9, 127,8, 125,7, 123,4, 106,3, 99,5, 88,7, 76,6, 75,9, 75,3, 73,8, 71,2, 70,0, 68,4, 55,8, 50,1, 49,3, 47,6, 40,7, 38,8, 36,4, 35,7, 32,4, 32,2, 32,2, 28,0, 27,6, 26,7, 23,3, 19,9, 19,8, 17,6, 15,8, 15,5, 14,4, 13,2, 12,2, 12,1, 10,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00373-1



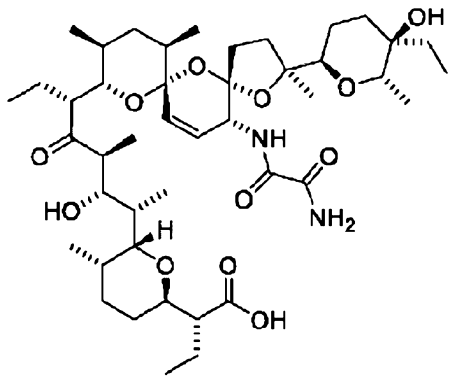
100 mg C20-amino SAL (leq) rozpuszczono w DCM, dodano DIPEA (1 eq) i chlorooksooctanu etylu (1 eq). Reakcje prowadzono w temperaturze 0°C przez 30 minut (kontrola TLC i LC-MS). Następnie mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,06 M H_2SO_4. Produkt uzyskano z wydajnością 40%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{75}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 873, $[M-H]^-$ 849.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,90 (t, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,61 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,27 – 0,62 (m, 60H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 215,6, 177,6, 160,5, 157,5, 128,0, 123,6, 104,9, 99,6, 89,2, 75,8, 74,8, 72,8, 71,8, 71,1, 68,6, 62,9, 56,2, 49,8, 48,8, 41,1, 38,6, 36,7, 36,4, 32,7, 30,5, 30,2, 29,1, 28,0, 26,3, 25,9, 22,7, 22,3, 20,0, 17,9, 16,6, 15,8, 14,4, 14,0, 13,3, 13,0, 11,9, 11,1, 6,8, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00376-1



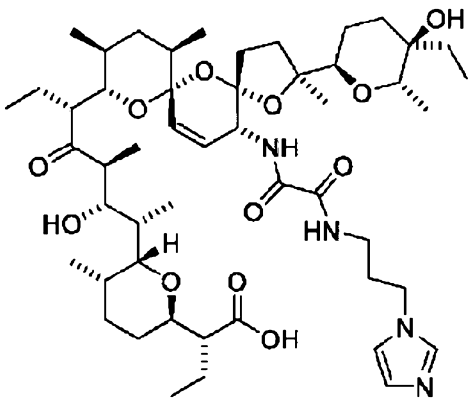
100 mg FLC-00373-1 (1 eq) zmieszano z NH_3/MeOH (nadmiar) w DCM. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Następnie mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,5 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 55%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{72}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 843,8, $[M-H]^-$ 819,8.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 – 6,68 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 3,68 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,46 (dd, *J* = 12,2, 1,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,63 (m, 6H), 2,26 – 0,50 (m, 52H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,0, 183,7, 161,3, 160,2, 127,5, 123,3, 106,0, 99,7, 88,6, 76,9, 76,4, 75,9, 73,2, 71,0, 70,3, 68,3, 55,9, 50,8, 49,2, 49,1, 40,7, 38,6, 36,7, 35,6, 32,5, 32,3, 31,8, 28,2, 26,8, 25,6, 22,8, 20,2, 19,9, 17,5, 15,6, 15,5, 14,0, 12,9, 12,2, 12,1, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00392-1



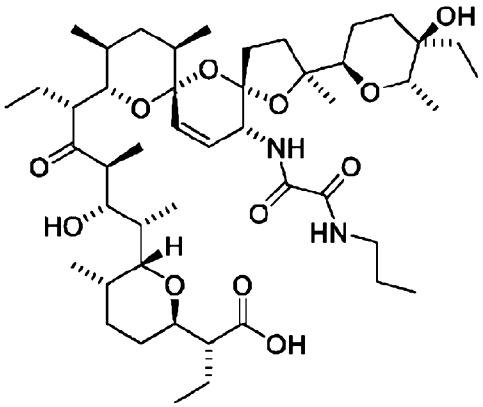
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast MH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 1-(3-aminopropylo)imidazol (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 66%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{80}N_4O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 930,1, $[M-H]^-$ 928,1.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 23,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 3H), 3,70 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,26 (ddt, *J* = 20,2, 13,7, 6,8 Hz, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,65 (dd, *J* = 10,2, 7,6 Hz, 2H), 2,14 – 0,58 (m, 56H) ppm,

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,3, 184,0, 161,0, 159,8, 137,1, 129,5, 127,2, 123,2, 119,0, 116,5, 106,1, 99,5, 88,7, 76,3, 75,9, 75,8, 74,0, 71,2, 70,1, 67,7, 55,4, 50,5, 49,6, 49,1, 44,4, 40,7, 38,6, 36,7, 36,6, 35,8, 32,4, 32,3, 32,2, 31,2, 29,5, 28,1, 27,1, 26,8, 23,2, 20,1, 19,9, 17,6, 15,7, 14,5, 13,2, 12,3, 12,1, 10,9, 6,9, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00423-1



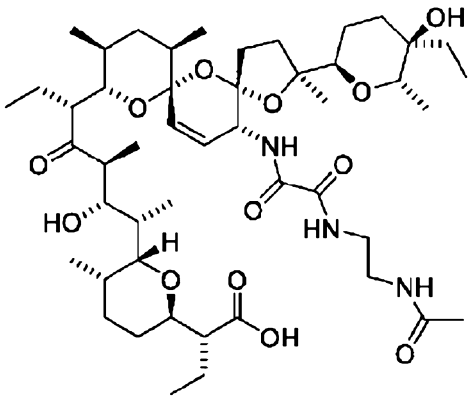
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast MH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano propyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 85%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 886, $[M-H]^-$ 862.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,15 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,61 (ddd, *J* = 9,9, 2,8, 1,8 Hz, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 2H), 3,91 (dd, *J* = 10,5, 4,9 Hz, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,47 (dd, *J* = 12,4, 2,3 Hz, 1H), 3,22 (dt, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 2H), 2,76 (dd, *J* = 10,5, 7,2 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 10,7, 5,3 Hz, 2H), 2,26 – 0,60 (m, 61H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,9, 183,2, 160,6, 159,0, 127,7, 123,1, 106,0, 99,8, 88,6, 77,0, 76,7, 75,9, 72,9, 70,9, 70,1, 68,3, 55,9, 50,9, 49,6, 49,2, 41,2, 40,7, 38,7, 36,7, 35,6, 32,5, 32,3, 31,9, 28,3, 28,0, 26,9, 25,2, 22,8, 22,6, 20,2, 19,9, 17,5, 15,5, 15,4, 13,9, 12,9, 12,2, 12,1, 11,1, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00430-1



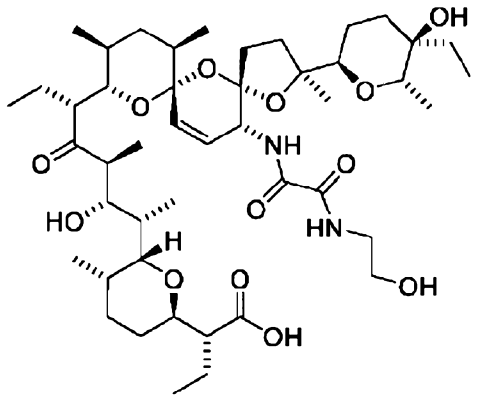
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano *N*-acetyloetylenodiaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 69%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{79}N_3O_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 929,0, $[M-H]^-$ 905,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,20 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 5,49 – 5,31 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,02 (m, 2H), 3,90 (dd, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,27 (dd, *J* = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 2,81 – 2,64 (m, 4H), 2,28 – 0,48 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,8, 183,4, 171,1, 160,3, 159,9, 127,5, 123,1, 106,0, 99,7, 88,6, 76,8, 76,6, 76,0, 73,1, 71,2, 70,3, 68,3, 55,8, 51,0, 49,5, 49,1, 40,8, 40,7, 39,3, 38,6, 36,8, 35,5, 32,5, 32,3, 31,8, 28,4, 28,3, 26,8, 25,4, 22,8, 22,7, 20,4, 19,9, 17,5, 15,5, 15,4, 14,0, 12,9, 12,4, 12,1, 11,1, 6,8, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00438-1



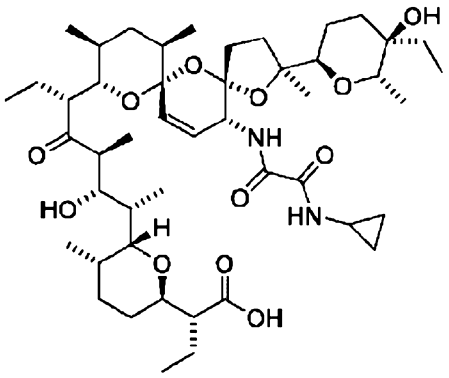
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano etanoloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 81%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}N_2O_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 887,9, $[M-H]^-$ 863,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,14 – 4,83 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,7, 4,0 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,38 – 3,27 (m, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 2H), 2,19 – 0,45 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 215,0, 182,2, 159,2, 158,1, 125,2, 121,0, 104,2, 97,4, 86,6, 73,8, 73,8, 72,4, 68,8, 65,6, 58,8, 53,2, 47,8, 47,2, 41,1, 38,8, 36,6, 34,8, 33,6, 30,5, 30,4, 30,1, 28,1, 27,8, 26,5, 25,5, 24,9, 21,0, 18,1, 15,6, 14,0, 13,8, 12,7, 11,3, 10,3, 10,2, 5,2, 4,5 ppm.

Przykład FLC-00441-1



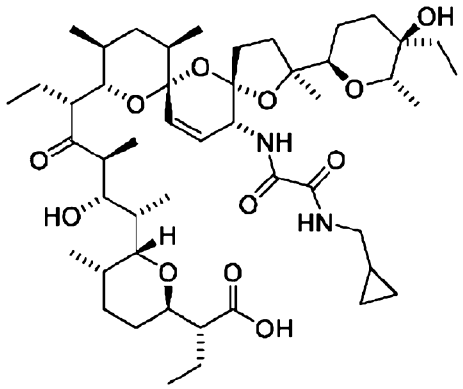
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano cyklopropyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{76}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 884,0.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 5,87 – 5,73 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,1, 1,2 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,81 (td, *J* = 10,6, 3,2 Hz, 1H), 2,73 (dt, *J* = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 2,05 (dd, *J* = 11,6, 4,9 Hz, 2H), 2,00 – 0,44 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 216,9, 183,5, 161,2, 160,8, 127,6, 122,8, 106,2, 99,7, 88,7, 76,2, 76,1, 75,7, 73,8, 71,2, 70,2, 67,5, 55,2, 50,7, 49,9, 49,6, 40,8, 38,7, 36,4, 35,9, 32,4, 32,3, 32,2, 29,3, 28,1, 27,0, 26,9, 23,3, 22,6, 20,1, 19,9, 17,6, 15,9, 15,7, 14,4, 13,3, 12,4, 12,1, 10,9, 6,9, 6,7, 6,2, 6,1 ppm.

Przykład FLC-00442-1



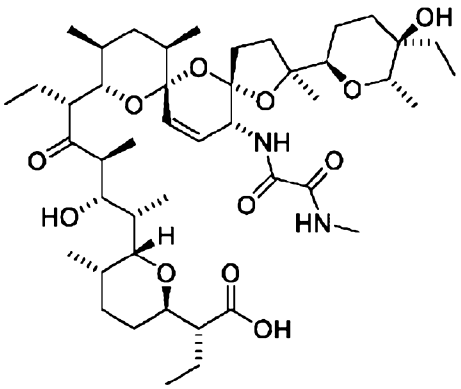
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano cyklopropylometyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 76%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{78}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 898,1, $[M-H]^-$ 874,0.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 5,70 – 5,37 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 16,8, 8,8 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,1, 1,4 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 2H), 2,79 (td, *J* = 10,6, 3,4 Hz, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 2,08 (dd, *J* = 11,4, 5,3 Hz, 2H), 2,03 – 0,11 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,6, 183,7, 161,2, 158,9, 127,7, 123,0, 106,1, 99,7, 88,6, 76,4, 76,2, 75,7, 73,7, 71,2, 70,0, 67,8, 55,5, 50,7, 49,7, 49,3, 44,4, 40,8, 38,7, 36,5, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 29,1, 28,1, 26,9, 26,6, 23,2, 20,1, 19,9, 17,7, 15,8, 15,7, 14,4, 13,3, 12,3, 12,1, 11,0, 10,6, 6,9, 6,7, 3,6, 3,5 ppm.

Przykład FLC-00443-1



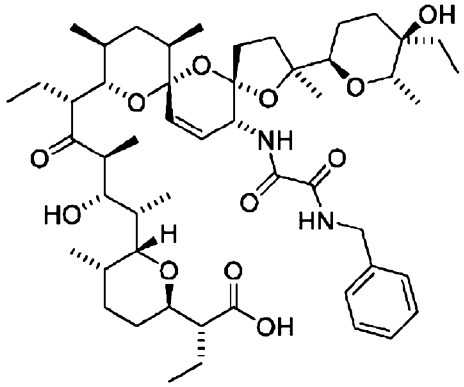
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano metyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{74}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 858,0, $[M-H]^-$ 834,1.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 5,52 – 5,19 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,1, 1,3 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,76 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 2H), 2,11 – 0,57 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,3, 183,8, 161,4, 160,3, 127,6, 122,8, 106,2, 99,6, 88,7, 76,3, 76,0, 75,7, 73,8, 71,2, 70,1, 67,7, 55,4, 50,5, 49,8, 49,3, 40,8, 38,7, 36,5, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 28,9, 28,1, 27,0, 26,9, 26,2, 23,2, 20,1, 19,9, 17,6, 15,8, 15,8, 14,4, 13,3, 12,1, 10,9, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00452-1



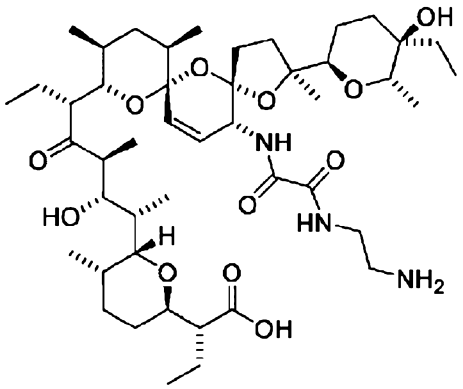
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano benzyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 51%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{78}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 934,1, $[M-H]^-$ 910,1.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,25 – 6,21 (m, 1H), 5,82 – 5,78 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 1H), 4,73 – 4,65 (m, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 2H), 4,24 – 4,16 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,25 – 0,69 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 220,8, 185,2, 162,4, 160,9, 139,6, 130,5, 129,7, 129,5, 129,4, 125,1, 107,9, 101,7, 90,6, 78,9, 78,6, 77,8, 75,0, 72,9, 72,0, 70,2, 57,8, 52,7, 51,5, 51,1, 45,3, 42,6, 40,6, 38,7, 37,5, 34,4, 34,2, 33,8, 30,2, 30,0, 28,8, 27,3, 24,8, 22,1, 21,8, 19,4, 17,5, 17,3, 15,8, 14,8, 14,2, 14,0, 12,8, 8,6, 8,3 ppm.

Przykład FLC-00456-1



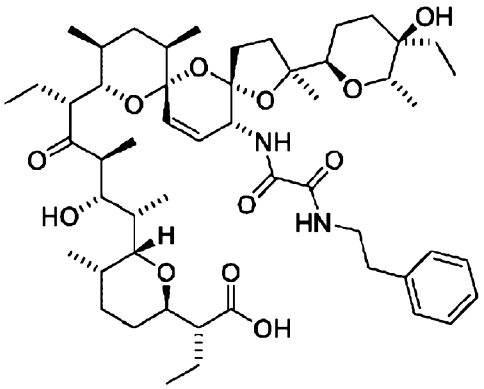
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano etylenodiaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 7%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{77}N_3O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 865,1, $[M-H]^-$ 863,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 – 8,36 (m, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 5,9, 3,1 Hz, 2H), 2,83 (ddd, *J* = 13,7, 11,0, 6,6 Hz, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,21 – 0,54 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,5, 183,8, 161,1, 159,7, 127,5, 123,1, 106,1, 99,6, 88,6, 76,4, 76,1, 75,7, 73,8, 71,2, 70,2, 67,8, 55,5, 50,6, 49,7, 49,2, 42,6, 41,4, 40,7, 38,7, 36,6, 35,8, 32,4, 32,3, 32,1, 29,3, 28,1, 26,9, 26,8, 23,1, 20,2, 19,9, 17,6, 15,8, 15,7, 14,4, 13,2, 12,3, 12,1, 11,0, 6,9, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00457-1



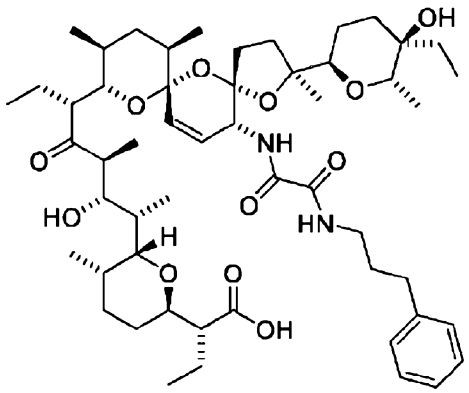
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 2-fenyloetyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 29%.

ESI-MS dla $C_{52}H_{80}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 948,0, $[M-H]^-$ 924,1.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 – 8,33 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 12,1, 4,5 Hz, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 3H), 6,20 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,31 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,78 – 3,74 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,42 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Hz, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,22 – 0,61 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,7, 183,8, 161,1, 159,1, 138,7, 128,7, 128,6, 127,6, 126,5, 123,1, 106,1, 99,6, 88,6, 76,5, 76,2, 75,7, 73,7, 71,2, 70,1, 67,9, 55,6, 50,7, 49,7, 49,2, 40,9, 40,8, 38,7, 36,6, 35,8, 35,6, 32,4, 32,3, 32,1, 29,1, 28,1, 26,9, 26,6, 23,2, 20,2, 19,9, 17,7, 15,7, 14,4, 13,2, 12,4, 12,1, 11,0, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00458-1



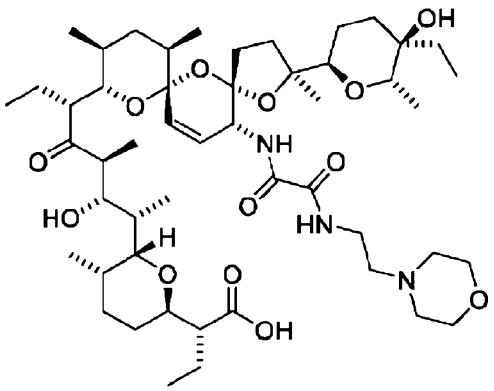
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-fenylopropyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 15%.

ESI-MS dla $C_{53}H_{82}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 962,1.

^1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 6,2, 5,1 Hz, 3H), 6,23 – 6,17 (m, 1H), 5,89 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,70 – 5,35 (m, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,79 – 3,75 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 3,35 – 3,29 (m, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,17 – 0,62 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,6, 183,8, 161,2, 159,2, 141,3, 128,4, 128,4, 127,6, 126,0, 123,1, 106,2, 99,7, 88,7, 76,9, 76,5, 76,2, 75,7, 73,7, 71,2, 70,0, 67,9, 55,5, 50,7, 49,7, 49,3, 40,8, 39,2, 38,7, 36,6, 35,8, 33,1, 32,4, 32,3, 32,1, 30,9, 29,1, 28,1, 26,9, 26,7, 23,2, 20,2, 19,9, 17,7, 15,8, 14,4, 13,2, 12,4, 12,1, 11,0, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00465-1



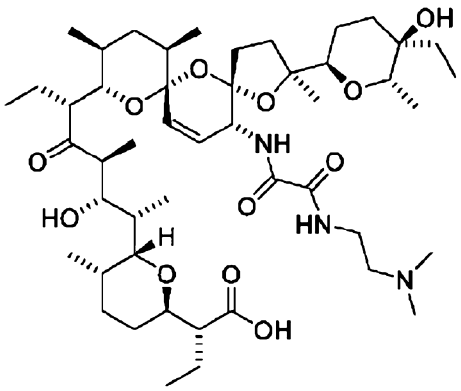
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 4-(2-aminoetylo)morfolinę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{83}N_3O_{13}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 934,9, $[M-H]^-$ 933,0.

^1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 – 8,51 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 6,21 – 6,17 (m, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,76 – 3,63 (m, 8H), 3,42 (s, 4H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,51 – 2,42 (m, 7H), 2,19 – 0,63 (m, 52H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,9, 183,9, 160,9, 159,1, 127,8, 123,2, 106,1, 99,7, 88,6, 76,6, 76,2, 75,7, 73,7, 71,2, 70,3, 68,0, 66,9, 56,8, 55,6, 53,4, 50,9, 49,6, 49,2, 40,8, 38,7, 36,4, 36,0, 35,8, 32,4, 32,4, 32,0, 31,6, 29,0, 28,1, 26,8, 26,5, 23,1, 20,2, 17,7, 15,7, 14,3, 14,1, 13,2, 12,4, 12,1, 11,0, 6,8, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00471-1



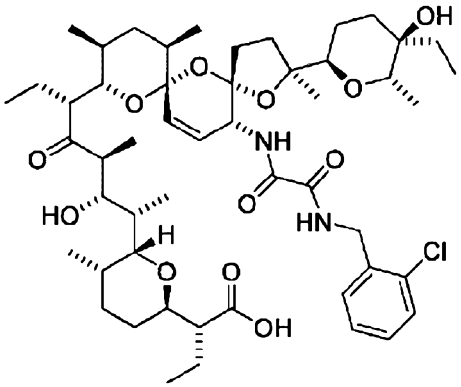
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano *N*,*N*-dimetyloaminoetyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 94%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{81}N_3O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 893,0, $[M+Na]^+$ 914,9, $[M-H]^-$ 891,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,41 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 6,22 – 6,17 (m, 1H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,64 – 5,42 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,77 – 3,74 (m, 1H), 3,68 – 3,65 (m, 1H), 3,45 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 2,83 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,16 – 0,62 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,9, 183,8, 161,0, 159,1, 127,8, 123,1, 106,1, 99,7, 88,6, 76,6, 76,3, 75,7, 73,7, 71,2, 70,2, 68,0, 57,6, 55,6, 50,8, 49,7, 49,2, 45,2, 40,8, 38,7, 37,1, 36,5, 35,8, 32,4, 32,0, 31,6, 29,0, 28,1, 26,9, 26,4, 23,1, 22,6, 20,2, 19,9, 17,7, 15,7, 14,3, 14,1, 13,2, 12,4, 12,1, 11,0, 6,8, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00477-1



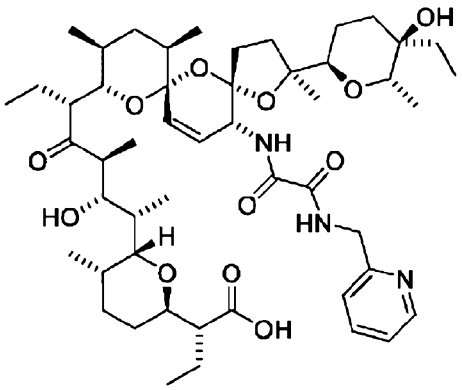
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 2-chlorobenzyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 43%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{77}ClN_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 967,9, $[M-H]^-$ 943,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 6,17 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,59 – 5,30 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 7,1, 4,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 2H), 4,24 (dd, *J* = 16,3, 8,9 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 12,1, 1,7 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 2,18 – 0,61 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,7, 183,9, 160,8, 159,1, 134,9, 133,6, 130,2, 129,5, 129,0, 127,6, 127,1, 123,2, 106,2, 99,6, 88,6, 76,5, 76,2, 75,7, 73,7, 71,2, 70,2, 67,9, 55,5, 50,8, 49,7, 49,2, 41,4, 40,8, 38,7, 36,5, 35,8, 32,4, 32,3, 32,0, 29,0, 28,1, 26,9, 26,7, 23,2, 20,1, 19,9, 17,7, 15,8, 14,4, 13,2, 12,4, 12,1, 11,0, 6,9, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00478-1



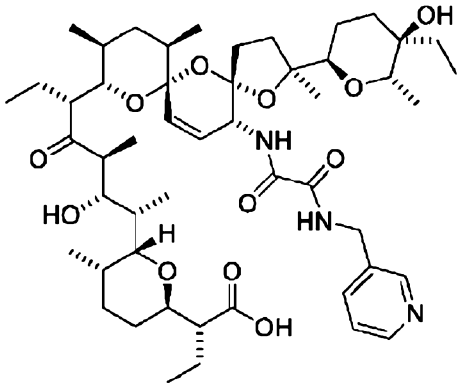
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 2-(aminometylo)pirydynę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 7%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}N_3O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 934,9; $[M-H]^-$ 910,9.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,44 – 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,97 – 2,56 (m, 3H), 2,16 – 0,59 (m, 61H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,0, 183,3, 160,4, 159,1, 155,9, 149,1, 136,7, 127,6, 123,2, 122,4, 121,9, 106,0, 99,7, 88,6, 77,0, 76,6, 75,9, 73,0, 70,9, 70,1, 68,3, 55,9, 50,8, 49,5, 49,2, 44,4, 40,7, 38,6, 36,8, 35,6, 32,5, 32,3, 31,9, 28,2, 26,8, 25,3, 22,8, 20,2, 19,9, 17,5, 15,6, 15,4, 14,0, 13,9, 12,9, 12,2, 12,1, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00479-1

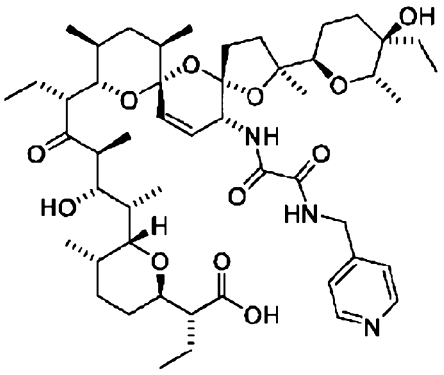


Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 3-(aminometylo)pirydynę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 57%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}N_3O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 934,9, $[M-H]^-$ 911,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 3H), 8,04 – 7,79 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 6,21 – 6,11 (m, 1H), 5,91 – 5,75 (m, 1H), 4,63 – 4,51 (m, 1H), 4,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,34 – 4,15 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 10,6, 4,7 Hz, 1H), 3,76 – 3,57 (m, 2H), 3,45 – 3,29 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,28 – 0,50 (m, 57H) ppm.

Przykład FLC-00489-1

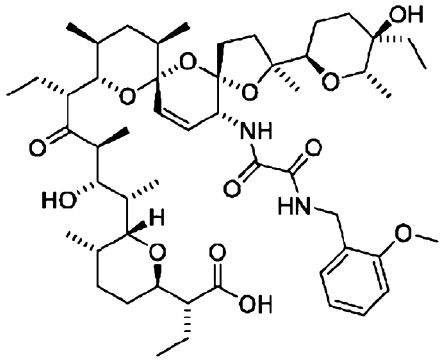


Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 4-(aminometylo)pirydynę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 57%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}N_3O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 934,9, $[M-H]^-$ 911,0.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,05 – 7,92 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,16 (dd, *J* = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 3H), 4,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,23 – 0,51 (m, 59H) ppm.

Przykład FLC-00491-1



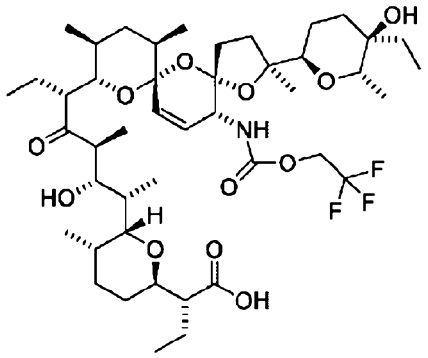
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00376-1, przy czym zamiast NH_3/MeOH do mieszaniny reakcyjnej dodano 2-metoksyfenetyloaminę (nadmiar). Produkt otrzymano z wydajnością 35%.

ESI-MS dla $C_{53}H_{82}N_2O_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 978, $[M-H]^-$ 954.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,25 – 8,13 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,20 (td, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 2H), 6,17 (dd, *J* = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 26,0, 8,6 Hz, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,52 – 3,43 (m, 3H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 – 2,63 (m, 4H), 2,27 – 0,54 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,9, 217,7, 215,0, 183,3, 160,5, 159,0, 157,6, 130,5, 127,9, 127,1, 123,1, 120,5, 110,2, 106,0, 99,8, 88,5, 77,0, 76,7, 75,9, 72,9, 71,0, 70,2, 68,2, 55,8, 55,2, 50,9, 49,5, 49,3, 40,7, 40,0, 38,6, 36,6, 35,6, 32,5, 32,3, 31,8, 29,9, 28,2, 27,9, 26,8, 25,3, 22,8, 20,2, 19,8, 17,5, 15,5, 13,9, 12,9, 12,3, 12,1, 10,9, 6,7, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00395-1



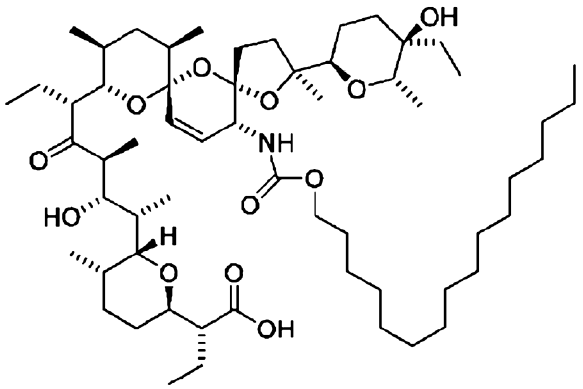
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2,2,2-trifluoroetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 53%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{72}F_3NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 899,0, $[M-H]^-$ 875,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (dq, *J* = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,30 – 4,11 (m, 4H), 3,92 (dd, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 0,60 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,9, 155,6, 127,4, 123,4, 106,1, 98,8, 88,7, 75,8, 74,6, 71,4, 69,5, 68,3, 67,1, 60,6, 60,3, 55,9, 51,3, 49,4, 49,3, 40,5, 38,6, 37,3, 35,8, 32,4, 32,3, 32,2, 29,3, 28,0, 27,4, 26,8, 23,9, 19,9, 19,8, 17,6, 15,9, 15,4, 14,6, 13,1, 12,1, 11,9, 10,8, 6,7, 6,5 ppm.

Przykład FLC-00410-1



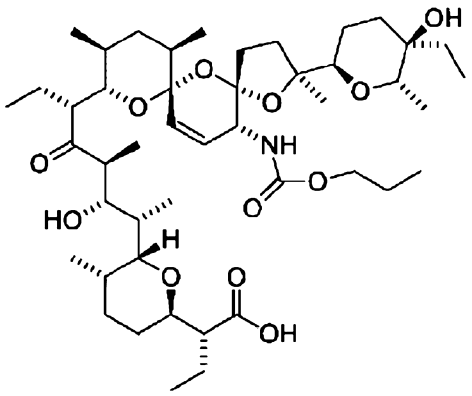
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczanheksadecylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 33%.

ESI-MS dla $C_{59}H_{103}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 1041,2, $[M-H]^-$ 1017,2.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 3H), 4,05 (dt, *J* = 10,5, 7,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 3H), 3,66 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,22 – 0,60 (m, 86H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,7, 157,6, 128,4, 122,8, 106,5, 98,9, 88,4, 75,9, 75,7, 74,7, 71,4, 69,5, 68,1, 65,0, 55,9, 51,3, 49,4, 48,9, 40,6, 38,7, 37,1, 35,9, 32,4, 32,3, 32,0, 30,9, 29,7, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,1, 28,0, 27,5, 26,9, 25,7, 24,0, 22,7, 20,0, 19,8, 17,6, 15,9, 15,4, 14,6, 14,1, 13,1, 12,4, 12,1, 10,8, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00424-1



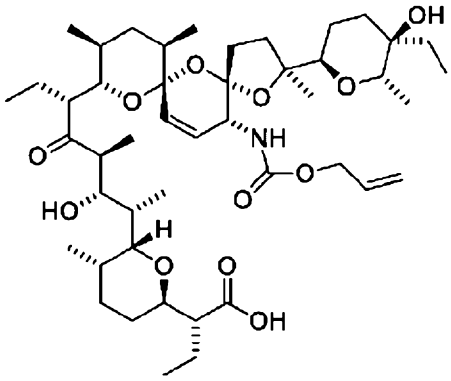
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan propylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 55%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{77}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 859,1, $[M-H]^-$ 835,1.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,85 (dt, *J* = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 12,0, 1,7 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 2H), 2,23 – 0,60 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,8, 157,6, 128,3, 122,9, 106,5, 98,9, 88,4, 75,9, 75,7, 74,7, 71,4, 69,5, 68,1, 67,1, 66,5, 55,8, 51,3, 49,4, 48,8, 40,6, 38,7, 37,1, 35,89, 32,4, 32,3, 29,7, 28,0, 27,5, 26,8, 24,0, 22,4, 19,9, 19,8, 17,6, 15,9, 15,4, 14,7, 13,1, 12,4, 12,1, 10,7, 10,4, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00425-1



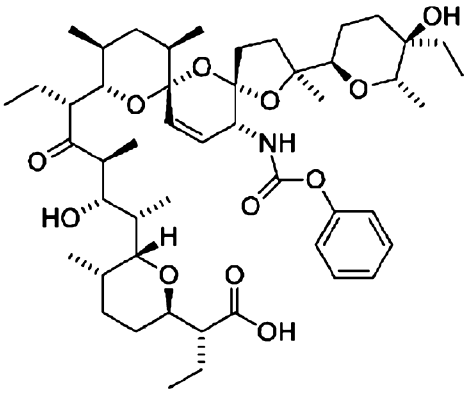
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1 / JK-B30-f1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan allilu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 56%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{75}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 857,0, $[M-H]^-$ 833,0.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,88 (ddd, *J* = 22,7, 10,7, 5,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 5,37 – 5,26 (m, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 12,0, 1,7 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,23 – 0,61 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,9, 157,2, 133,4, 128,2, 123,0, 116,9, 106,4, 98,8, 88,4, 75,9, 75,7, 74,7, 71,4, 69,6, 68,1, 67,1, 65,3, 55,8, 51,3, 49,4, 48,9, 40,5, 38,6, 37,2, 35,9, 32,4, 32,3, 29,7, 28,0, 27,5, 26,8, 24,0, 19,9, 19,8, 17,6, 15,9, 15,4, 14,7, 13,1, 12,5, 12,1, 10,7, 6,7, 6,6, 1,1 ppm.

Przykład FLC-00429-1



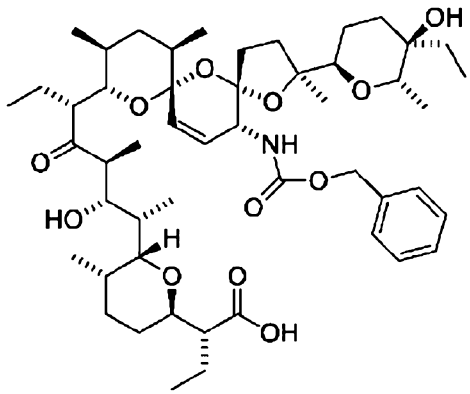
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan fenylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 93%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{75}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ = 893, $[M-H]^-$ = 869.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 12,4, 7,5 Hz, 3H), 6,18 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,84 – 2,71 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,10 (m, 42H), 0,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 – 0,72 (m, 6H), 0,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,9, 184,8, 155,2, 151,4, 128,8, 127,2, 124,8, 123,6, 122,1, 106,4, 98,8, 88,5, 77,0, 75,9, 74,8, 71,2, 69,7, 68,2, 56,0, 51,0, 49,1, 49,0, 40,5, 38,5, 37,5, 35,9, 32,4, 32,3, 32,2, 29,7, 28,0, 27,1, 26,7, 23,8, 19,9, 19,8, 17,2, 15,7, 15,2, 14,5, 12,8, 12,2, 12,1, 10,5, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00431-1



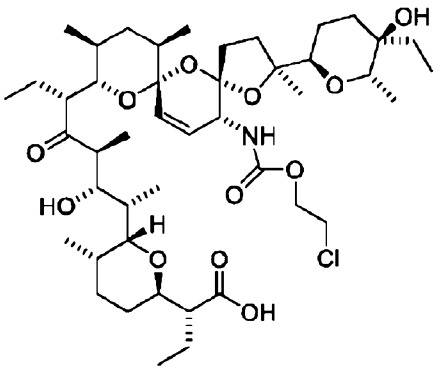
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan benzylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 60%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 908,0, $[M-H]^-$ 883,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,30 (ddd, *J* = 26,8, 23,6, 7,3 Hz, 5H), 6,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,24 – 0,60 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,0, 184,4, 156,8, 137,5, 128,1, 128,0, 127,7, 127,4, 123,1, 106,4, 99,0, 88,4, 76,9, 76,0, 75,9, 74,3, 71,1, 69,7, 68,3, 67,0, 66,0, 56,0, 50,9, 49,4, 49,1, 40,5, 38,5, 37,2, 35,8, 32,4, 32,2, 29,7, 29,1, 28,1, 26,8, 26,7, 23,6, 19,9, 19,7, 17,3, 15,7, 15,3, 14,4, 12,8, 12,2, 12,1, 10,6, 6,5, 6,4 ppm.

Przykład FLC-00436-1



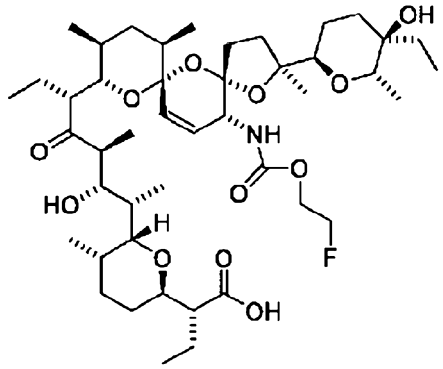
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-chloroetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 43%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{74}ClNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 879,0, $[M-H]^-$ 855,2.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,72 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 11,8, 6,6 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 4H), 3,41 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,26 – 0,64 (m, 57H) ppm,

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,8, 156,7, 128,0, 123,7, 106,8, 99,2, 88,8, 77,3, 76,4, 76,3, 74,8, 71,6, 70,1, 68,6, 64,3, 56,4, 51,3, 49,6, 49,4, 42,0, 40,9, 38,9, 37,7, 36,2, 32,8, 32,6, 32,5, 29,8, 28,4, 27,2, 27,1, 24,1, 20,3, 20,1, 17,7, 16,1, 15,7, 14,8, 13,2, 12,7, 12,5, 11,0, 6,9, 6,68 ppm.

Przykład FLC-00437-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-fluoroetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 63%.

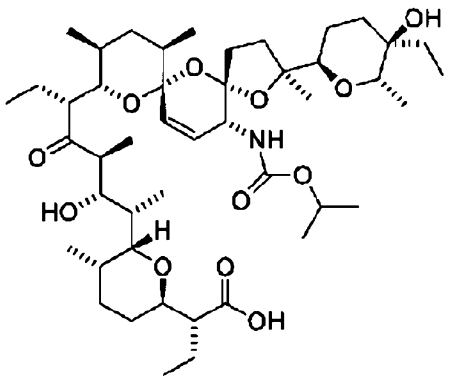
ESI-MS dla $C_{45}H_{74}FNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 862,9, $[M-H]^-$ 839,0.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,23 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,07 (dddd, *J* = 28,3, 12,6, 5,0, 3,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,1, 1,5 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,21 – 0,63 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 185,0, 157,0, 127,9, 123,2, 106,4, 98,8, 88,5, 82,5, 81,1, 75,9, 75,8, 74,9, 71,5, 69,7, 68,2, 63,44 (d) 55,9, 51,3, 49,5, 48,9, 40,6, 38,7, 37,4, 36,0, 32,5, 32,4, 29,8, 28,1, 27,6, 26,9, 24,1, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,2, 12,2, 10,8, 6,8 6,64 ppm.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -77,0 ppm.

Przykład FLC-00439-1



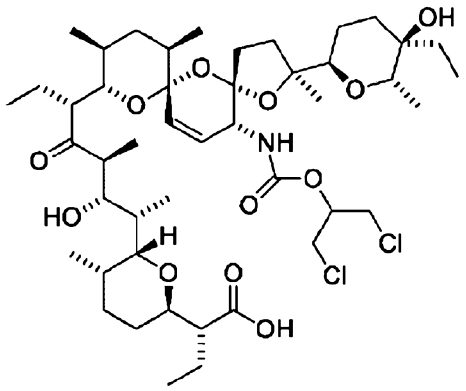
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan izopropylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 16%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{77}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 859,0, $[M-H]^-$ 835,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,89 – 4,76 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,28 – 0,66 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,4, 184,6, 156,9, 128,5, 123,4, 107,0, 99,3, 88,7, 77,4, 76,4, 76,2, 74,8, 71,6, 70,0, 68,7, 68,0, 56,4, 51,4, 49,5, 49,4, 40,9, 39,0, 37,5, 36,2, 32,9, 32,6, 32,5, 29,7, 28,5, 27,2, 27,1, 24,2, 22,3, 22,2, 20,3, 20,1, 17,7, 16,1, 15,7, 14,8, 13,4, 13,2, 12,5, 11,0, 6,9, 6,70 ppm.

Przykład FLC-00440-1



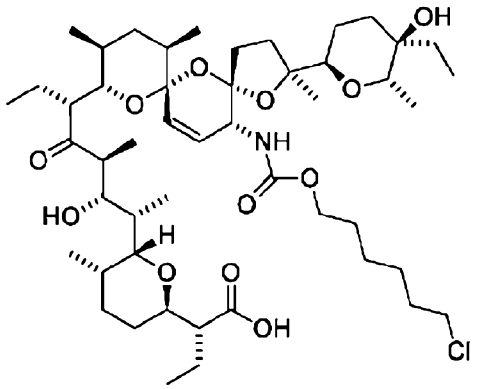
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 1,3-dichloroizopropylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 61%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{75}Cl_2NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 927,0, $[M-H]^-$ 903,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 5,00 (dq, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 3H), 3,55 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,19 – 0,62 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 185,1, 156,0, 127,6, 123,4, 106,3, 98,9, 88,6, 76,8, 75,8, 74,9, 73,4, 71,5, 69,8, 68,3, 55,9, 51,2, 49,4, 49,1, 43,1, 42,5, 40,6, 38,7, 37,2, 35,9, 32,5, 32,4, 32,4, 29,8, 29,6, 28,1, 27,7, 26,9, 24,1, 20,0, 17,6, 16,0, 15,5, 14,7, 13,2, 13,0, 12,2, 10,8, 6,8, 6,67 ppm.

Przykład FLC-00444-1



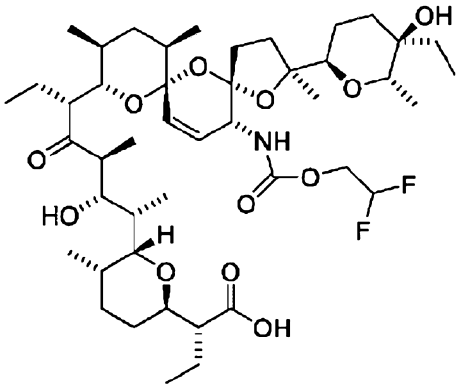
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 6-chloroheksylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 61%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{82}ClNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 935,1, $[M-H]^-$ 911,1.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 9,7, 2,9, 2,0 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,06 (dt, *J* = 10,6, 6,9 Hz, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,36 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 2H), 2,21 – 0,63 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,8, 157,7, 128,4, 123,0, 106,6, 99,0, 88,5, 76,8, 76,0, 75,8, 74,8, 71,5, 69,7, 68,2, 64,8, 56,0, 51,4, 49,5, 49,0, 45,2, 40,7, 38,8, 37,2, 36,0, 32,7, 32,5, 32,5, 32,5, 29,1, 28,1, 27,6, 26,9, 26,8, 25,2, 24,1, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,5, 12,2, 10,8, 6,8, 6,69 ppm.

Przykład FLC-00446-1



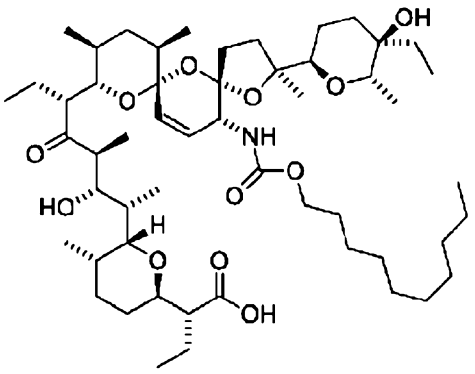
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2,2-difluoroetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 34%.

ESI-MS dla $C_{45}H_{73}F_2NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 880,9, $[M-H]^-$ 857,1.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,96 (tdd, *J* = 8,7, 6,7, 3,9 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 4,47 (ddd, *J* = 9,6, 2,9, 2,1 Hz, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,25 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 3,98 (dtd, *J* = 16,1, 12,3, 3,7 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,18 – 0,63 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 185,2, 156,2, 127,5, 123,6, 113,9, 106,3, 98,8, 88,6, 76,9, 75,9, 75,9, 75,0, 71,5, 69,8, 68,2, 63,2, 56,0, 51,3, 49,4, 49,0, 40,6, 38,7, 37,5, 36,0, 32,5, 32,4, 29,8, 29,8, 28,1, 27,7, 26,9, 24,1, 20,0, 20,0, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,2, 12,1, 10,8, 6,8, 6,61 ppm.

Przykład FLC-00447-1



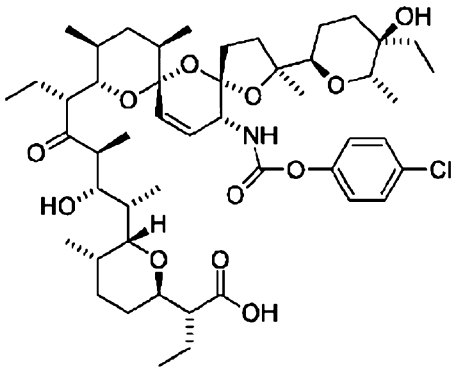
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan decylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 52%.

ESI-MS dla $C_{53}H_{91}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 957,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,46 (m, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,05 (dt, *J* = 10,6, 7,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,88 (dt, *J* = 10,6, 6,8 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,23 – 0,63 (m, 76H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,8, 157,7, 128,5, 123,0, 106,6, 99,0, 88,5, 76,9, 76,0, 75,8, 74,8, 71,5, 69,6, 68,2, 65,2, 56,0, 51,4, 49,5, 49,0, 40,7, 38,8, 37,2, 36,0, 32,5, 32,5, 32,4, 32,0, 29,9, 29,8, 29,8, 29,7, 29,6, 29,4, 29,2, 28,1, 27,6, 27,0, 25,9, 24,1, 22,8, 20,1, 19,9, 17,7, 16,0, 15,5, 14,8, 14,2, 13,2, 12,5, 12,2, 10,8, 6,8, 6,70 ppm.

Przykład FLC-00450-1



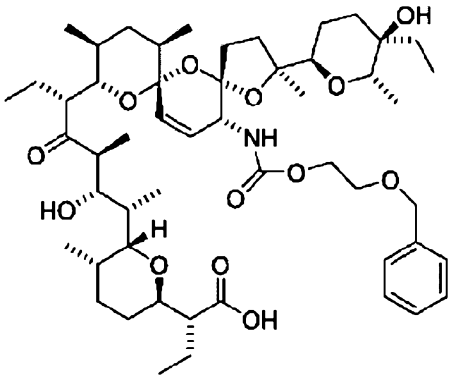
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 4-chlorofenylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 83%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}ClNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 927, $[M-H]^-$ 903.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 6,18 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,68 – 3,64 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,87 (td, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 10,2, 7,3 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,23 (dd, *J* = 21,2, 11,5 Hz, 1H), 2,12 (qd, *J* = 12,6, 3,9 Hz, 1H), 2,05 – 0,87 (m, 41H), 0,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 217,9, 185,3, 155,2, 149,9, 130,0, 128,8, 127,2, 123,7, 123,5, 106,3, 98,6, 88,5, 75,9, 75,7, 75,2, 71,5, 69,7, 68,2, 55,8, 51,4, 49,2, 48,8, 40,4, 38,6, 37,6, 35,9, 32,4, 32,4, 31,9, 29,9, 29,7, 29,7, 29,4, 27,9, 27,7, 26,8, 24,1, 22,7, 20,0, 19,8, 17,5, 15,9, 15,3, 14,7, 14,1, 13,1, 12,2, 12,1, 10,7, 6,6, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00451-1



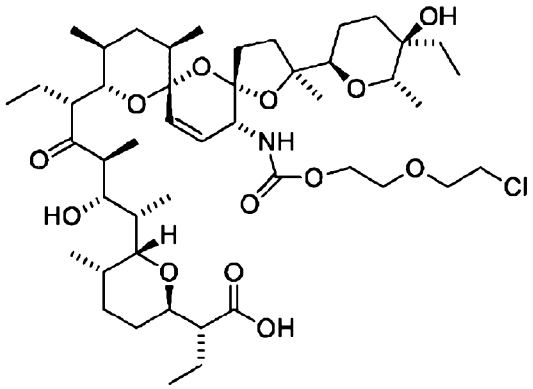
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-benzyloksyetylowy (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 75%.

ESI-MS dla $C_{52}H_{81}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 951, $[M-H]^-$ 927.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 3H), 4,35 (ddd, *J* = 17,0, 12,4, 6,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,10 (dt, *J* = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 4H), 3,35 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 10,4, 9,2 Hz, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,10 – 1,10 (m, 32H), 1,01 (dt, *J* = 7,4, 5,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,92 – 0,88 (m, 6H), 0,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,7, 157,2, 138,4, 128,3, 128,2, 127,7, 127,5, 122,9, 106,4, 98,9, 88,4, 76,7, 75,9, 75,7, 74,6, 73,0, 71,4, 68,4, 68,2, 63,2, 55,9, 51,1, 49,4, 49,1, 40,5, 38,6, 37,1, 35,9, 32,4, 32,4, 32,2, 29,8, 29,7, 29,7, 28,0, 27,4, 26,8, 23,9, 19,9, 19,8, 17,6, 15,9, 14,6, 13,1, 12,4, 12,1, 10,8, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00454-1



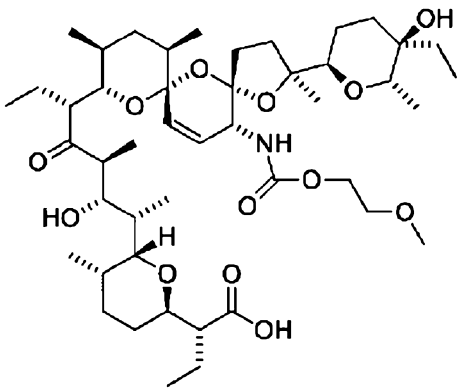
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-(2-chloroetoksy)etylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{78}ClNO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 923,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,55 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 1H), 4,25 (qd, *J* = 11,5, 6,2 Hz, 2H), 4,18 (dd, *J* = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 2H), 3,66 – 3,63 (m, 3H), 3,60 – 3,56 (m, 3H), 3,36 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 0,64 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,8, 157,2, 128,2, 123,1, 106,5, 99,0, 88,5, 76,8, 76,0, 75,8, 74,8, 71,5, 71,2, 69,7, 69,4, 68,2, 63,4, 56,0, 51,3, 49,5, 49,1, 43,0, 40,6, 38,8, 37,2, 36,0, 32,5, 32,5, 32,5, 30,0, 29,8, 28,1, 27,5, 26,9, 24,0, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,5, 12,2, 10,8, 6,8, 6,69 ppm.

Przykład FLC-00459-1



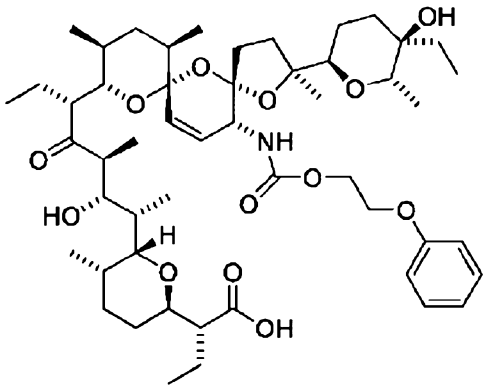
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-metoksyetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 45%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{77}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 874,9.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,7, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,06 (dt, *J* = 11,3, 5,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 2H), 3,37 (dd, *J* = 12,1, 1,7 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 2,67 (dq, *J* = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,23 – 0,63 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,2, 184,8, 157,3, 128,3, 123,1, 106,5, 99,0, 88,5, 76,8, 76,0, 75,8, 74,8, 71,5, 70,7, 69,7, 68,3, 63,4, 58,9, 56,0, 51,3, 49,5, 49,2, 40,7, 38,8, 37,2, 36,0, 32,5, 32,5, 32,4, 29,8, 28,1, 27,5, 26,9, 24,0, 20,0, 19,9, 17,7, 16,0, 15,5, 14,7, 13,2, 12,5, 12,2, 10,9, 6,8, 6,70 ppm.

Przykład FLC-00460-1



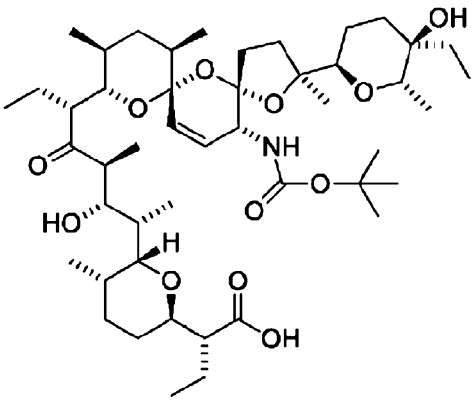
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-fenoksyetylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 57%.

ESI-MS dla $C_{51}H_{79}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 936,9.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 – 7,23 (m, 2H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 6,88 (dt, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,47 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 2H), 4,14 – 4,09 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,67 (dq, *J* = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,23 – 2,17 (m, 1H), 2,10 – 0,64 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,9, 158,8, 157,2, 129,5, 128,1, 123,2, 120,8, 114,7, 106,5, 98,9, 88,5, 76,8, 76,0, 75,8, 74,9, 71,5, 69,7, 68,2, 65,9, 62,5, 56,0, 51,3, 49,5, 49,0, 40,6, 38,8, 37,4, 36,0, 32,5, 32,5, 32,4, 29,9, 28,1, 27,6, 26,9, 24,1, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,4, 12,2, 10,8, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00461-1



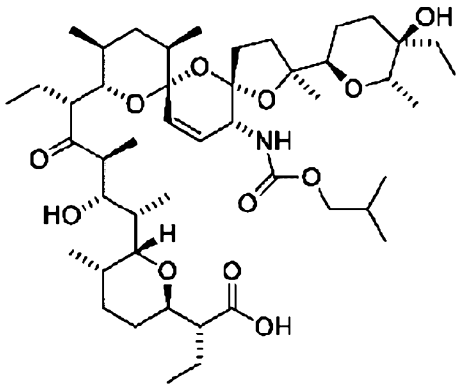
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z Boc_2O (1,5 eq) i TEA (2 eq) w DCM. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 65%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{79}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 873,0, $[M-H]^-$ 849,0,

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,14 (dd, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, *J* = 9,8, 3,0, 1,9 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,66 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 12,2, 2,4 Hz, 1H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,28 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 0,73 (m, 63H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,0, 184,1, 156,0, 129,4, 128,5, 122,8, 106,7, 99,0, 88,4, 78,7, 76,9, 76,1, 75,7, 74,2, 71,1, 69,6, 68,3, 56,1, 50,9, 49,2, 48,8, 40,6, 38,7, 37,0, 35,8, 32,5, 32,3, 32,2, 29,0, 28,1, 26,8, 26,7, 23,6, 19,9, 19,8, 17,3, 15,6, 15,3, 14,3, 12,9, 12,8, 12,1, 10,6, 6,5, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00466-1



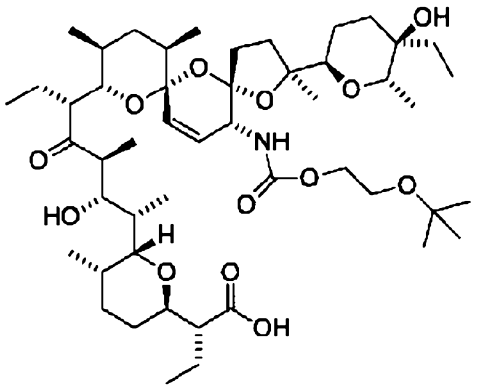
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan izobutylu (2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 59%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{79}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 872,9, $[M-H]^-$ 848,9.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,35 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,72 – 3,69 (m, 1H), 3,66 – 3,64 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 2,26 – 0,72 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,1, 184,2, 157,1, 128,3, 122,9, 106,5, 99,1, 88,5, 77,0, 76,1, 75,8, 74,2, 71,2, 71,0, 69,7, 68,3, 56,1, 50,9, 49,4, 49,1, 40,6, 38,6, 37,0, 35,8, 32,5, 32,2, 32,1, 28,8, 28,1, 28,1, 26,8, 26,7, 23,6, 19,9, 19,7, 19,0, 18,9, 17,3, 15,7, 15,3, 14,3, 12,8, 12,5, 12,1, 10,6, 6,5, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00480-1



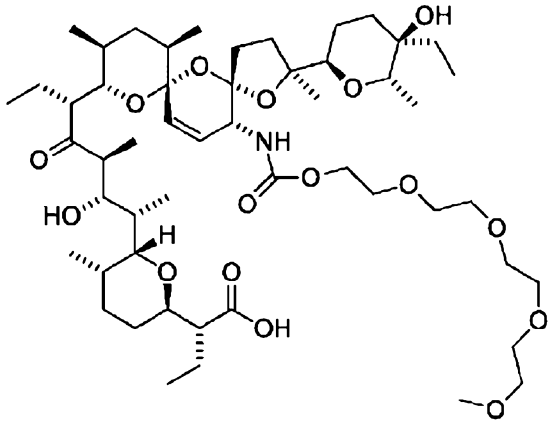
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-(*tert*-butoksy)etylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 53%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{82}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 917,3, $[M-H]^-$ 893,0.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,52 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,12 (ddd, *J* = 10,5, 7,9, 6,5 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,81 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 2H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,07 – 0,61 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,8, 157,3, 128,2, 123,1, 106,5, 98,9, 88,5, 76,8, 75,9, 75,8, 74,8, 73,2, 71,5, 69,6, 68,2, 64,0, 59,8, 55,9, 51,3, 49,5, 49,0, 40,6, 38,7, 37,2, 36,0, 32,5, 32,4, 29,9, 28,1, 27,6, 27,5, 26,9, 24,1, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,4, 12,2, 10,8, 6,8, 6,69 ppm.

Przykład FLC-00481-1



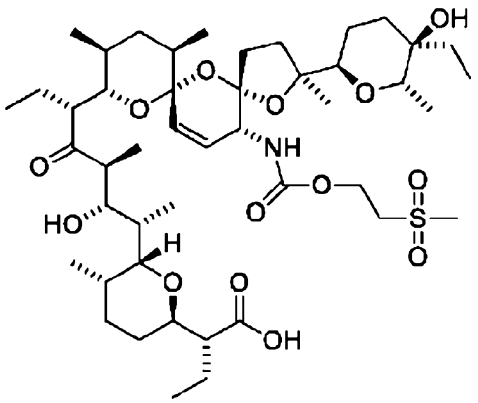
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2,5,8,11-tetraoksytridekan-13-ylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 61%.

ESI-MS dla $C_{52}H_{89}NO_{16}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 1007,3, $[M-H]^-$ 983,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,20 (ddd, *J* = 21,3, 14,2, 8,6 Hz, 3H), 4,04 (dt, *J* = 11,5, 5,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 18H), 3,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 2,81 (td, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,21 – 0,61 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,9, 157,2, 128,2, 123,1, 106,4, 98,9, 88,5, 76,7, 75,9, 75,8, 74,8, 72,0, 71,4, 70,7, 70,7, 70,6, 70,5, 69,6, 69,2, 68,2, 63,3, 59,1, 55,9, 51,3, 49,5, 49,0, 40,6, 38,7, 37,2, 35,9, 32,5, 29,9, 28,1, 27,5, 26,9, 24,0, 20,0, 19,8, 17,6, 16,0, 15,5, 14,7, 13,2, 12,5, 12,2, 10,8, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00483-1



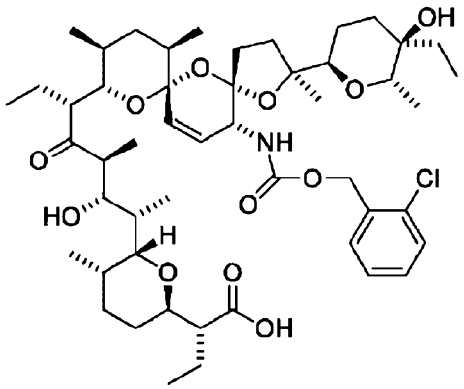
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-(metylosulfonylo)etylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 36%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{77}NO_{14}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 922,8, $[M-H]^-$ 899,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,25 (dt, *J* = 14,0, 3,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,17 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,82 – 2,64 (m, 3H), 2,23 – 0,63 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,2, 184,8, 156,5, 128,0, 123,8, 106,5, 99,3, 88,9, 77,0, 76,3, 76,3, 74,7, 71,5, 70,3, 68,6, 58,7, 56,3, 54,5, 51,2, 49,8, 49,4, 42,5, 40,9, 38,9, 37,6, 36,1, 32,8, 32,6, 29,6, 28,4, 27,3, 27,0, 23,9, 20,2, 20,1, 17,6, 16,0, 15,7, 14,7, 13,2, 13,0, 12,4, 10,9, 6,8, 6,70 ppm.

Przykład FLC-00484-1



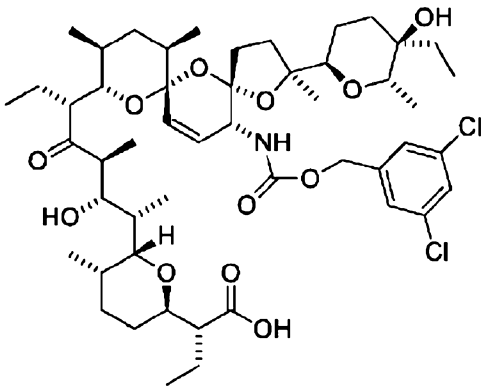
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 2-chlorobenzylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 18%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{76}ClNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 941,1, $[M-H]^-$ 916,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 26,5, 7,2 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 19,6 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,25 – 0,64 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,4, 184,8, 156,9, 135,3, 129,7, 129,3, 129,2, 128,8, 128,3, 127,3, 123,5, 106,7, 99,4, 88,9, 77,2, 76,4, 76,3, 74,6, 71,5, 70,1, 68,7, 63,6, 56,4, 51,2, 49,9, 49,5, 40,9, 39,0, 37,6, 36,2, 32,8, 32,6, 32,6, 30,1, 29,5, 28,5, 27,2, 27,1, 23,9, 20,1, 17,7, 16,1, 15,7, 14,7, 13,2, 12,6, 12,5, 11,0, 6,9, 6,8 ppm.

Przykład FLC-00485-1



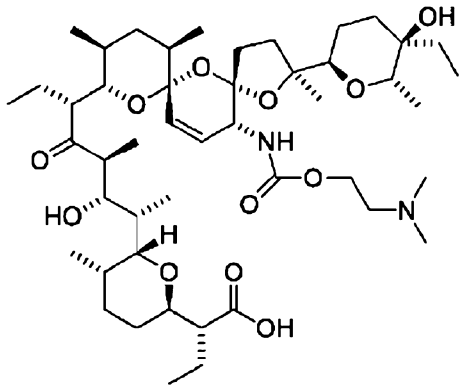
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 3,5-dichlorobenzylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 68%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{75}Cl_2NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 977,2.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,27 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,80 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 2H), 2,17 – 0,60 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 185,1, 157,0, 140,6, 134,9, 127,9, 126,5, 123,2, 106,3, 98,9, 88,6, 76,5, 75,9, 75,8, 74,8, 71,5, 69,7, 68,2, 65,2, 55,9, 51,3, 49,5, 49,1, 40,6, 38,7, 37,3, 36,0, 32,5, 32,5, 32,4, 30,1, 28,1, 27,7, 26,9, 24,1, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,4, 12,2, 10,8, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00497-1



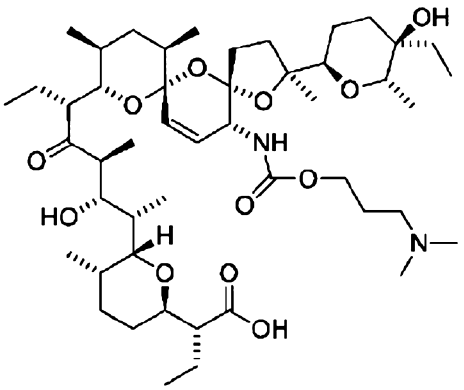
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z imidazolo-1-karboksylanem 2-(dimetyloamino)etylu (3,5 eq) w THF. Reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono DCM i przemyto dwukrotnie H_2O. Warstwę organiczną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{80}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 865,9, $[M-H]^-$ 864,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,45 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 3,40 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 2,60 (ddd, *J* = 20,6, 16,3, 9,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,04 – 0,63 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,6, 174,9, 157,0, 128,3, 123,5, 106,7, 99,3, 88,8, 77,3, 76,3, 74,7, 71,5, 70,1, 68,7, 62,0, 57,5, 56,4, 51,2, 49,7, 49,4, 45,1, 40,9, 38,9, 37,5, 36,1, 32,8, 32,6, 32,5, 30,1, 29,6, 28,5, 27,2, 24,0, 22,1, 20,3, 20,1, 17,7, 16,1, 15,7, 14,8, 13,2, 13,0, 12,5, 11,0, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00498-1



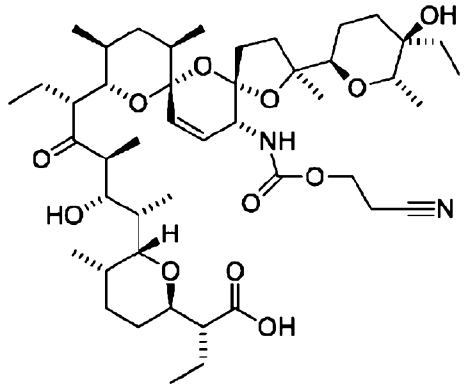
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano imidazolo-1-karboksylan 2-(dimetyloamino)propylu (3,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 34%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{82}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 880,0, $[M-H]^-$ 878,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 4,91 – 4,73 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 3H), 3,90 (dt, *J* = 10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,10 – 0,64 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,4, 184,7, 157,4, 128,5, 123,4, 106,9, 99,3, 88,8, 77,2, 76,5, 76,2, 74,6, 71,5, 70,0, 68,6, 63,5, 56,4, 51,3, 49,6, 49,5, 45,5, 40,9, 38,9, 37,6, 36,2, 32,8, 32,6, 32,5, 30,1, 29,7, 28,4, 27,6, 27,1, 27,1, 24,0, 20,3, 20,0, 17,7, 16,1, 15,6, 14,8, 13,2, 12,9, 12,5, 11,0, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00509-1



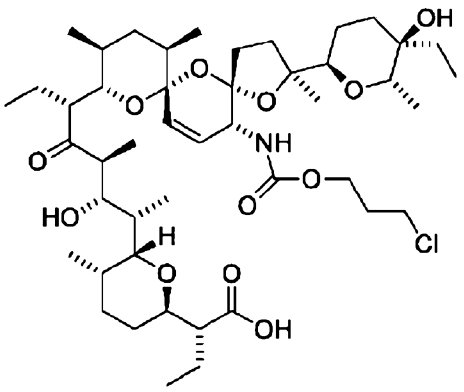
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano imidazolo-1-karboksylan 2-cyjanoetylu (3,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 55%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{74}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 869,8, $[M-H]^-$ 846,2.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 10,9, 7,1 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,04 (dt, *J* = 10,9, 6,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,19 (dt, *J* = 12,8, 9,9 Hz, 1H), 2,02 – 0,64 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,9, 156,4, 127,7, 123,9, 117,5, 106,7, 99,2, 88,8, 77,2, 76,3, 76,3, 75,0, 71,6, 70,1, 68,6, 59,4, 56,3, 51,2, 49,4, 40,9, 38,9, 37,8, 36,2, 32,8, 32,6, 32,6, 30,1, 29,9, 28,4, 27,4, 27,1, 24,1, 20,3, 20,2, 18,4, 17,6, 16,1, 15,7, 14,8, 13,2, 12,7, 12,5, 11,0, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00530-1



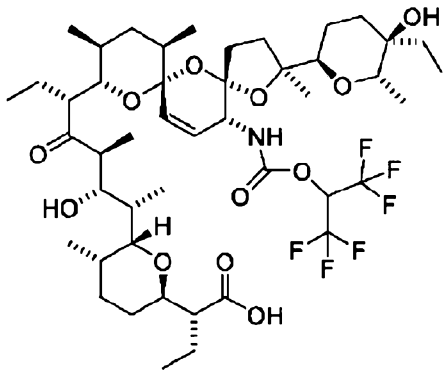
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 3-chloropropylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 63%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{76}ClNO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 892,9, $[M-H]^-$ 868,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,25 (ddd, *J* = 11,2, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,92 (dt, *J* = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (ddd, *J* = 11,0, 7,9, 6,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 3H), 3,41 (dd, *J* = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,20 – 0,65 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,2, 184,9, 157,1, 128,2, 123,6, 106,7, 99,2, 88,8, 77,2, 76,2, 75,0, 71,5, 70,0, 68,6, 61,6, 56,4, 51,3, 49,5, 49,3, 42,4, 40,9, 39,0, 37,5, 36,2, 32,8, 32,6, 32,5, 30,1, 29,6, 28,4, 27,5, 27,1, 24,2, 20,2, 20,0, 17,6, 16,1, 15,7, 14,8, 13,2, 12,8, 12,4, 10,9, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00531-1



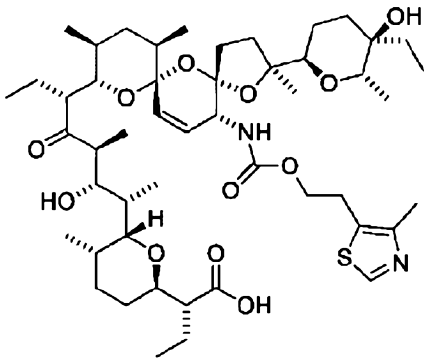
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 19%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{71}F_6NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 967,2, $[M-H]^-$ 943,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,82 – 5,76 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,21 – 0,66 (m, 58H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,5, 184,9, 153,9, 127,0, 124,1, 106,3, 99,5, 89,3, 77,5, 76,5, 74,4, 71,5, 70,0, 69,0, 56,5, 51,3, 51,1, 49,2, 40,9, 39,0, 37,6, 36,1, 32,8, 32,4, 30,1, 28,8, 28,5, 27,1, 26,9, 23,9, 20,3, 19,9, 17,7, 16,0, 15,6, 14,7, 13,2, 12,5, 11,1, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00547-1



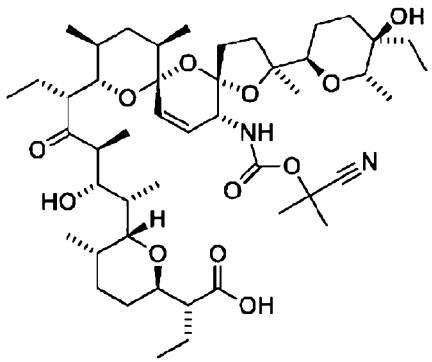
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano węglan 2-(4-metylotiazolo)etylu 4-nitrofenylu (3,5 eq) i dodatkowo TEA (8 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 37%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{78}N_2O_{12}S$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 920,1, $[M-H]^-$ 917,9.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,53 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,17 (dt, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,75 (tdd, *J* = 14,4, 10,7, 5,2 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 – 0,64 (m, 59H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,8, 157,0, 150,3, 149,7, 128,2, 127,0, 123,7, 106,8, 99,3, 88,8, 77,3, 76,4, 76,3, 74,8, 71,5, 70,0, 68,6, 64,5, 56,4, 51,3, 49,6, 49,4, 40,9, 38,9, 37,7, 36,2, 32,8, 32,6, 32,6, 29,9, 28,4, 27,2, 27,1, 26,5, 24,1, 20,3, 20,1, 17,7, 16,1, 15,6, 15,0, 14,8, 13,2, 12,8, 12,5, 10,9, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00551-1



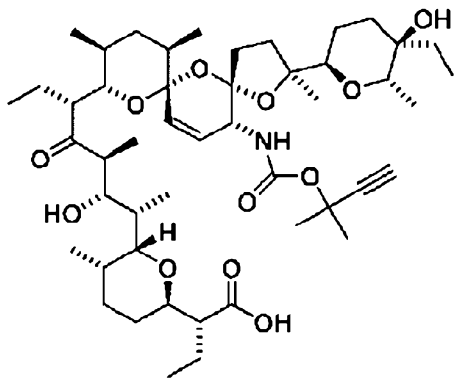
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano imidazolo-1-karboksylan 2-cyjanopropan-2-ylu (3,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 34%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{76}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 884,3, $[M-H]^-$ 860,2.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,69 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 1,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,23 (dt, *J* = 13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,07 – 0,65 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,9, 154,8, 127,5, 123,9, 120,7, 106,7, 99,2, 88,9, 77,3, 76,3, 76,2, 74,8, 71,5, 70,0, 68,8, 68,7, 56,4, 51,1, 49,4, 49,4, 40,9, 38,9, 37,8, 36,2, 32,8, 32,6, 32,6, 30,1, 29,6, 28,4, 27,6, 27,4, 27,4, 27,1, 24,0, 20,4, 20,2, 17,7, 16,0, 15,6, 14,8, 13,4, 13,2, 12,5, 10,9, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00552-1



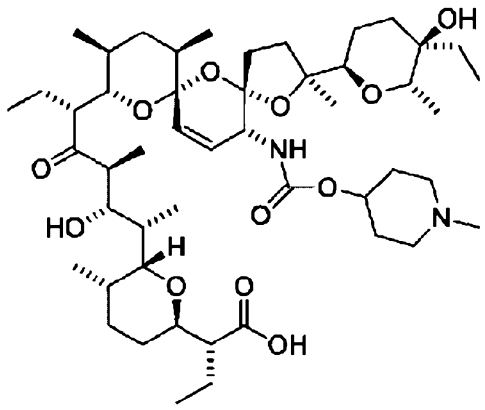
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano imidazolo-1-karboksylan 2-metylobut-3-yn-2-ylu (3,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 23%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{77}NO_{12}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 883,1, $[M-H]^-$ 858,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,24 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 10,4, 1,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,2, 2,0 Hz, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,26 (dt, *J* = 13,1, 9,4 Hz, 1H), 2,16 – 0,64 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 221,4, 186,7, 157,3, 130,3, 125,5, 108,9, 101,3, 90,9, 79,3, 78,5, 78,2, 76,6, 73,5, 73,5, 73,2, 72,0, 70,7, 69,4, 58,5, 53,2, 51,5, 51,4, 42,9, 41,0, 39,6, 38,1, 34,8, 34,6, 34,6, 32,1, 31,7, 31,5, 31,3, 30,5, 29,2, 29,0, 26,0, 22,4, 22,3, 19,7, 18,1, 17,6, 16,7, 15,3, 15,2, 14,5, 13,0, 8,9, 8,7 ppm.

Przykład FLC-00559-1



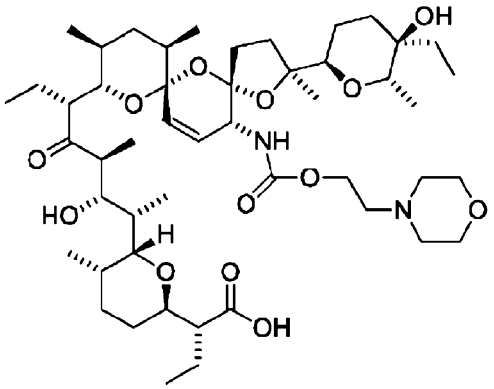
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano węglan 1-metylopiperidyn-4-ylu 4-nitrofenylu (3,5 eq) i dodatkowo TEA (8 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{82}N_2O_{13}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 892,1, $[M-H]^-$ 890,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,24 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,8, 3,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,47 – 4,43 (m, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,1, 1,8 Hz, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 4H), 2,66 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23 – 0,64 (m, 64H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,7, 156,7, 128,4, 123,4, 106,9, 99,4, 88,8, 77,2, 76,4, 76,2, 74,6, 71,5, 70,0, 68,7, 56,4, 51,2, 49,6, 49,5, 46,0, 40,9, 39,0, 37,5, 36,2, 32,8, 32,6, 32,6, 31,4, 31,2, 29,7, 28,4, 27,1, 24,0, 20,3, 20,1, 17,7, 16,1, 15,6, 14,7, 13,5, 13,2, 12,4, 11,0, 6,8, 6,73 ppm.

Przykład FLC-00570-1

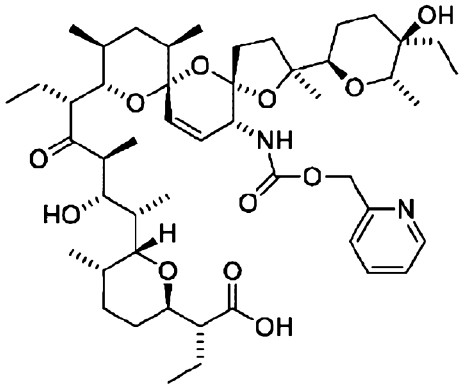


Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00497-1, przy czym zamiast imidazolo-1-karboksylanu 2-(dimetyloamino)etylu do mieszaniny reakcyjnej dodano węglan 2-morfolinoetylu 4-nitrofenylu (3,5 eq) i dodatkowo TEA (8 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 38%.
ESI-MS dla $C_{49}H_{82}N_2O_{13}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 908,6, $[M-H]^-$ 905,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 – 6,47 (m, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 17,4, 6,8 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,00 (dt, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,64 (dd, *J* = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,82 (td, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,46 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,23 – 0,60 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 184,9, 157,3, 128,1, 123,1, 106,4, 98,9, 88,5, 76,8, 75,9, 75,8, 74,8, 71,5, 69,6, 68,2, 67,2, 61,9, 57,5, 55,9, 54,0, 51,3, 49,5, 49,0, 40,6, 38,7, 37,2, 36,0, 32,5, 30,0, 28,1, 27,6, 26,9, 24,1, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,6, 12,2, 10,8, 6,8, 6,8 ppm.

Przykład FLC-00571-1

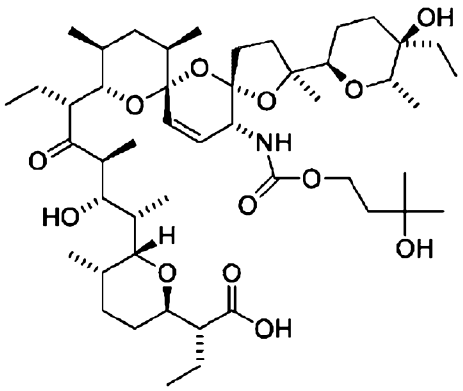


Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano 2-hydroksymetylopirydynę (10 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 27%.
ESI-MS dla $C_{49}H_{76}N_2O_{12}$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 885,8, $[M+Na]^+$ 908,0, $[M-H]^-$ 883,9.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,8, 5,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 36,6 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,28 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 19,0, 9,0 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 3H), 2,81 (td, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 2H), 2,20 – 0,62 (m, 52H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 185,1, 157,4, 157,0, 148,7, 136,8, 128,1, 123,2, 122,2, 121,4, 106,3, 99,0, 88,5, 76,6, 75,8, 74,9, 71,5, 69,7, 68,2, 66,9, 55,9, 51,3, 49,5, 49,1, 42,4, 40,6, 38,7, 37,1, 36,0, 32,6, 32,5, 32,4, 29,9, 28,0, 27,8, 26,9, 24,0, 23,6, 20,0, 19,9, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,3, 12,1, 11,5, 10,8, 6,8 ppm.

Przykład FLC-00577-1



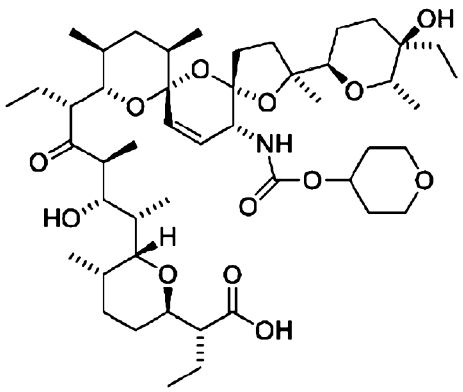
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan 3-hydroksy-3-metylobutylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 49%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{81}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 903,0, $[M-H]^-$ 879,2.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,84 (td, *J* = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 2,65 (dt, *J* = 20,1, 8,5 Hz, 2H), 2,33 – 0,61 (m, 65H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 218,0, 184,9, 157,7, 128,4, 123,0, 106,3, 98,9, 88,4, 76,4, 75,9, 75,7, 74,9, 71,4, 70,0, 69,5, 68,1, 61,7, 55,9, 51,1, 49,6, 48,8, 42,2, 40,6, 38,7, 37,2, 35,9, 32,5, 32,4, 30,0, 29,8, 29,6, 28,1, 27,8, 26,9, 24,0, 20,0, 17,6, 16,0, 15,5, 14,8, 13,2, 12,8, 12,2, 10,8, 6,8, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00580-1



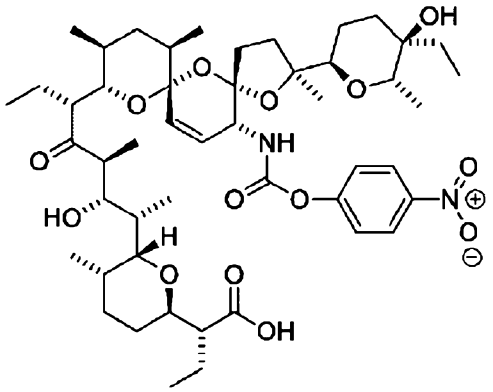
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00445-1, przy czym zamiast chlorku 5-chloropentanoilu do mieszaniny reakcyjnej dodano chloromrówczan tetrahydro-2H-piran-4--ylu (2,2 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 50%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{79}NO_{13}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 901,1, $[M-H]^-$ 877,1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,33 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,76 (ddd, *J* = 13,2, 8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,43 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,83 (td, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 2,65 (dt, *J* = 20,6, 9,8 Hz, 2H), 2,18 – 0,61 (m, 59H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217,8, 184,9, 156,7, 128,0, 123,0, 106,4, 98,9, 88,4, 76,7, 75,7, 75,7, 74,7, 71,4, 69,8, 69,4, 68,1, 65,7, 55,8, 51,3, 49,4, 48,7, 40,5, 38,7, 36,9, 35,9, 32,4, 32,4, 32,2, 32,2, 29,6, 28,0, 27,6, 26,8, 24,1, 19,9, 19,8, 17,5, 15,9, 15,4, 14,6, 13,1, 13,0, 12,1, 10,7, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00604-1



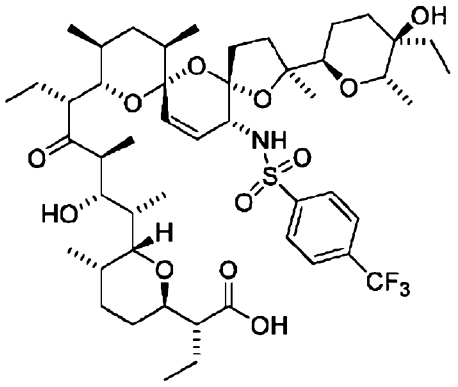
100 mg C20-amino-SAL (1 eq) zmieszano z TEA (10 eq) w DCM, schłodzono w łaźni lód/woda i dodano chloromrówczan *p*-nitrofenylowy (1,5 eq) w DCM. Następnie łaźnię usunięto i kontynuowano reakcję w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono DCM, przemyto dwukrotnie H_2O i po usunięciu rozpuszczalnika wykorzystano w kolejnym etapie. Wydajność ~70%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}N_2O_{14}$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 938.0, $[M-H]^-$ 914.0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.19 – 8.13 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.19 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 3H), 2.19 – 0.69 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218.9, 185.0, 156.4, 153.8, 144.5, 126.6, 124.6, 124.1, 122.6, 106.2, 98.7, 88.5, 77.1, 76.0, 75.7, 74.9, 71.2, 69.8, 68.2, 56.0, 51.0, 49.0, 49.0, 40.4, 38.4, 37.7, 35.9, 32.4, 32.3, 29.6, 28.0, 27.3, 26.7, 23.9, 19.9, 19.8, 17.2, 15.7, 15.2, 14.6, 12.8, 12.3, 12.1, 10.5, 6.4, 6.3 ppm.

Przykład FLC-00468-1



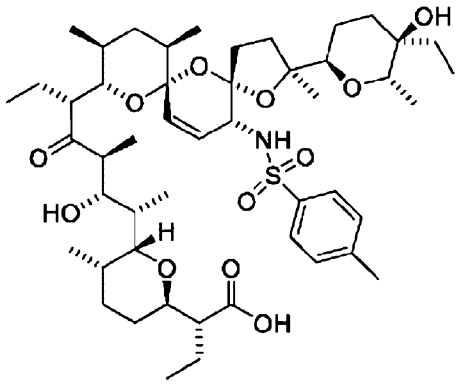
100 mg C20-amino SAL (1 eq) w MeCN z 0,5 M Na_2CO_3 (5 eq) schłodzono w łaźni lód/woda i wkroplono chlorek 4-trifluorometylobenzenosulfonowy (1,5 eq) w THF. Po zakończeniu wkraplania reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono H_2O i ekstrahowano dwukrotnie DCM. Warstwy organiczne połączono, zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 66%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{74}F_3NO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 981,0, $[M-H]^-$ 957,0.

^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,3 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,9, 5,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 12,1, 1,7 Hz, 1H), 2,89 (td, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 1,99 – 0,69 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,9, 145,7, 133,5, 127,6, 126,3, 126,1, 126,0, 124,3, 122,8, 105,7, 98,9, 88,9, 77,0, 76,1, 75,7, 75,0, 71,3, 70,0, 68,3, 55,8, 51,6, 51,1, 48,9, 40,5, 38,4, 36,2, 35,8, 32,4, 32,2, 32,1, 29,7, 28,0, 27,4, 26,7, 24,0, 20,0, 19,9, 17,2, 15,5, 15,3, 14,6, 12,7, 12,7, 12,0, 10,5, 6,3, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00502-1



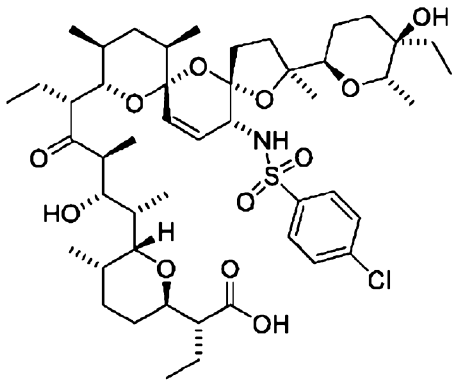
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-metylobenzenosulfonowy (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 70%.

ESI-MS dla $C_{49}H_{77}NO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 926,8, $[M-H]^-$ 903,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,83 (td, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 1,92 – 0,63 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,8, 143,0, 139,0, 129,5, 127,0, 126,6, 123,8, 105,7, 98,8, 88,7, 76,9, 75,9, 75,7, 75,0, 71,2, 69,8, 68,2, 55,8, 51,4, 51,0, 49,0, 40,4, 38,5, 36,2, 35,8, 32,4, 32,2, 32,2, 29,8, 29,7, 28,0, 27,4, 26,7, 24,0, 21,3, 20,0, 19,8, 17,2, 15,5, 15,3, 14,6, 12,8, 12,0, 10,5, 6,3, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00503-1



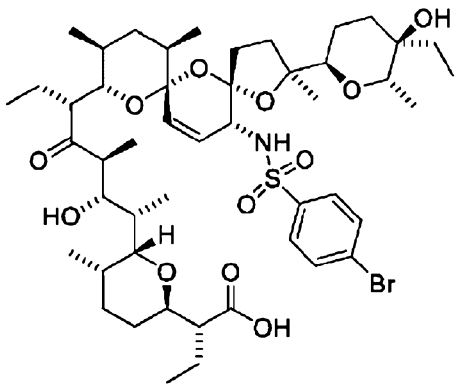
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-chlorobenzenosulfonowy (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 81%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{74}ClNO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 946,9, $[M-H]^-$ 922,8.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 2H), 1,63 – 0,94 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,8, 140,6, 138,4, 129,1, 128,6, 126,2, 124,1, 105,6, 98,8, 88,8, 76,9, 76,1, 75,7, 75,0, 71,2, 69,8, 68,3, 55,8, 51,4, 51,0, 48,9, 40,4, 38,4, 36,3, 35,8, 32,4, 32,2, 32,1, 29,8, 29,7, 28,0, 27,4, 26,7, 24,1, 20,0, 19,8, 17,2, 15,6, 15,2, 14,6, 12,8, 12,0, 10,5, 6,3, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00504-1



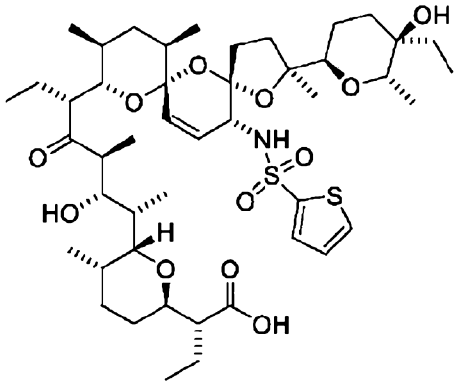
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-bromobenzenosulfonowy (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 60%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{74}BrNO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 990,8, $[M-H]^-$ 967,0.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,38 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,27 – 2,18 (m, 2H), 1,93 – 0,63 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,8, 141,1, 132,1, 128,7, 126,9, 126,2, 124,1, 105,6, 98,8, 88,8, 76,9, 76,1, 75,7, 75,1, 71,2, 69,8, 68,3, 55,8, 51,4, 51,0, 48,9, 40,4, 38,4, 36,3, 35,8, 32,4, 32,2, 32,1, 29,82 29,7, 28,0, 27,4, 26,7, 24,1, 20,0, 19,8, 17,2, 15,6, 15,3, 14,6, 12,8, 12,0, 10,5, 6,3, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00505-1



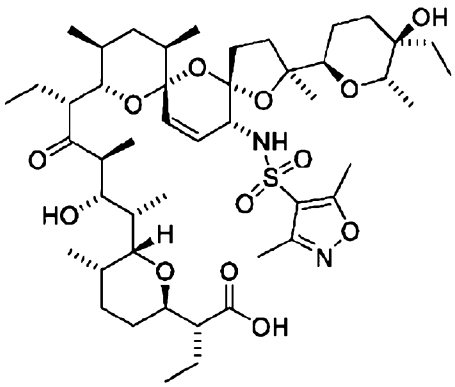
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek tiofenosulfonowy (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 53%.

ESI-MS dla $C_{46}H_{73}NO_{12}S_2$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 919,1, $[M-H]^-$ 894,8.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 5,98 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,0, 4,6 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,44 – 3,39 (m, 1H), 2,82 (td, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 1,93 – 0,65 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,9, 142,9, 131,6, 131,3, 127,4, 126,3, 123,0, 105,7, 98,8, 88,8, 76,9, 76,0, 75,7, 75,0, 71,1, 69,9, 68,2, 55,8, 51,8, 50,9, 49,0, 40,4, 38,5, 36,3, 35,8, 32,4, 32,1, 29,8, 29,7, 28,0, 27,3, 26,7, 24,0, 19,9, 19,8, 17,2, 15,5, 15,3, 14,6, 12,8, 12,8, 12,0, 10,5, 6,4, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00506-1



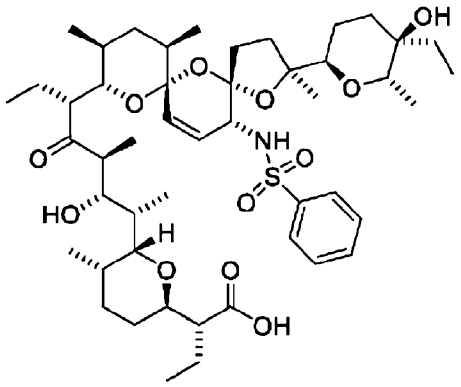
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek 4-(3,5-dimetyloizoksazolo)sulfonowy (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 40%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{76}N_2O_{13}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 932,2, $[M-H]^-$ 908,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,23 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,28 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 18,1, 7,0 Hz, 2H), 3,52 (dd, *J* = 16,6, 6,2 Hz, 2H), 3,41 – 3,37 (m, 1H), 2,75 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,51 – 0,65 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,5, 185,0, 172,6, 157,9, 126,1, 125,0, 117,3, 105,5, 98,9, 88,9, 76,9, 76,2, 75,4, 75,2, 71,3, 69,9, 68,3, 55,8, 51,0, 50,9, 48,8, 40,4, 38,4, 36,1, 35,9, 32,4, 32,2, 32,1, 30,0, 29,7, 27,9, 27,7, 26,7, 24,3, 20,1, 19,9, 17,1, 15,4, 15,3, 14,7, 12,8, 12,6, 12,4, 12,1, 11,1, 10,4, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00514-1



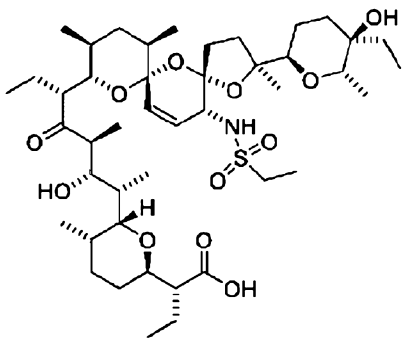
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek benzenosulfonowy (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 73%.

ESI-MS dla $C_{48}H_{75}NO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 912,9, $[M-H]^-$ 889,0.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,84 (td, *J* = 10,7, 3,2 Hz, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 2H), 1,93 – 0,63 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,6, 184,8, 141,9, 132,2, 128,9, 127,0, 126,6, 123,9, 105,7, 98,8, 88,7, 76,9, 76,0, 75,7, 75,0, 71,2, 69,9, 68,2, 55,8, 51,5, 51,0, 49,0, 40,4, 38,4, 36,2, 35,8, 32,4, 32,1, 29,7, 28,0, 27,4, 26,7, 24,0, 19,9, 19,8, 17,2, 15,5, 15,3, 14,6, 12,8, 12,7, 12,0, 10,5, 6,3, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00536-1



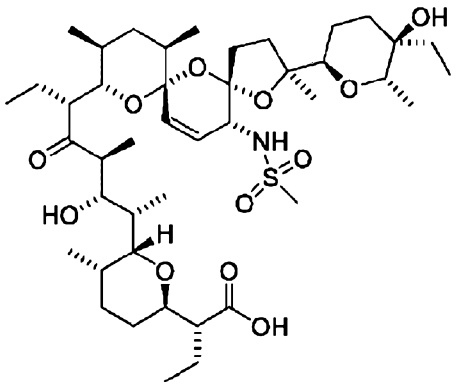
100 mg C20-amino SAL (1 eq) w DCM z TEA (10 eq) schłodzono w łaźni lód/woda i wkroplono chlorek etanosulfonowy (3 eq) w DCM. Po zakończeniu wkraplania reakcję prowadzono w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono H_2O i ekstrahowano dwukrotnie DCM. Warstwy organiczne połączono, zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 22%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{75}NO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 865,0, $[M-H]^-$ 840,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,33 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,0, 4,3 Hz, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,2, 1,9 Hz, 1H), 3,00 (dq, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 3H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,00 – 0,68 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,8, 184,6, 127,7, 124,0, 105,9, 98,9, 88,8, 76,7, 76,0, 75,8, 74,6, 71,2, 69,9, 68,3, 55,9, 51,0, 50,8, 49,0, 48,1, 40,5, 38,5, 36,3, 35,8, 32,4, 32,2, 32,1, 29,7, 29,3, 28,0, 27,2, 26,6, 23,7, 19,9, 19,9, 17,2, 15,6, 15,3, 14,5, 12,8, 12,5, 12,1, 10,6, 7,9, 6,5, 6,2 ppm.

Przykład FLC-00548-1



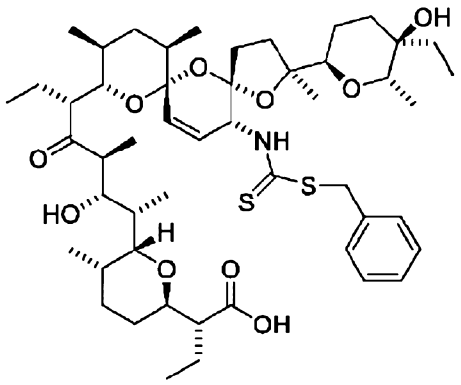
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00468-1, przy czym zamiast chlorku 4-trifluorometylobenzenosulfonowego do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek metanosulfonowy (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 10%.

ESI-MS dla $C_{43}H_{73}NO_{12}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 850,9, $[M-H]^-$ 826,9.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 11,1, 4,6 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 10,2, 6,2 Hz, 2H), 3,43 (dd, *J* = 12,1, 1,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,81 (td, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,27 (dt, *J* = 12,5, 8,5 Hz, 2H), 1,98 – 0,68 (m, 54H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,2, 185,1, 127,9, 124,5, 106,2, 99,4, 89,2, 77,2, 76,5, 76,3, 75,0, 71,6, 70,4, 68,8, 56,4, 51,5, 51,3, 49,4, 42,1, 40,9, 39,0, 37,0, 36,2, 32,9, 32,6, 32,5, 30,2, 29,7, 28,5, 27,5, 27,1, 24,1, 20,3, 17,7, 16,1, 15,7, 14,9, 13,2, 13,1, 12,5, 11,1, 6,9, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00474-1



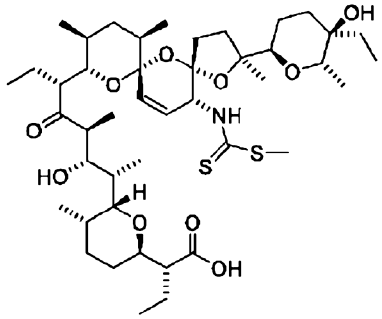
100 mg C20-amino SAL (1 eq) zmieszano z TEA (6 eq), CS_2 (6 eq) i bromkiem benzylu (5 eq) w MeCN. Reakcję prowadzono początkowo w temperaturze 0°C, a następnie w RT (kontrola TLC i LC-MS). Mieszaninę poreakcyjną zawieszono na silikażelu i oczyszczono przy użyciu chromatografu z detektorem ELS, stosując kolumnę wypełnioną krzemionką. Odpowiednie frakcje połączono i zatężono, pozostałość rozpuszczono w DCM i przemyto dwukrotnie 0,25 M Na_2CO_3. Produkt uzyskano z wydajnością 72%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{77}NO_{10}S_2$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 938,9.

^{1}H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,20 (m, 5H), 6,21 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,85 – 5,82 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,8, 1,7 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 13,8 Hz, 2H), 4,22 – 4,18 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,66 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 3H), 2,71 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,51 (dt, *J* = 13,4, 9,6 Hz, 1H), 2,08 (ddd, *J* = 13,4, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,01 – 0,66 (m, 55H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, CD_2Cl_2) δ 218,9, 199,8, 184,4, 137,3, 129,1, 128,3, 127,0, 126,6, 123,5, 106,4, 99,3, 88,7, 77,0, 76,3, 76,2, 73,7, 71,1, 70,1, 68,6, 67,1, 56,0, 54,4, 50,3, 48,8, 40,6, 39,8, 38,6, 37,3, 35,6, 32,4, 32,1, 31,9, 29,7, 28,7, 28,1, 26,7, 26,5, 23,4, 20,0, 17,4, 15,7, 15,3, 14,2, 12,8, 12,2, 10,8, 6,6, 6,3 ppm.

Przykład FLC-00475-1



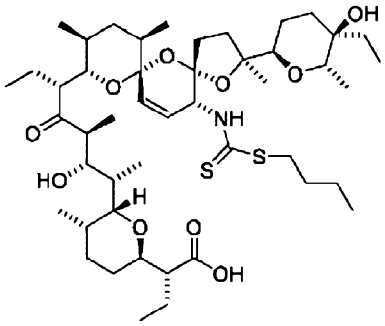
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00474-1, przy czym zamiast bromku benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano jodek metylu (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 93%.

ESI-MS dla $C_{44}H_{73}NO_{10}S_2$ (*m/z*): $[M+H]^+$ 840,9, $[M-H]^-$ 839,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,1 (dd, *J* = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 14,1 Hz, 4H), 3,62 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,72 (dq, *J* = 14,5, 7,1 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,34 (dd, *J* = 23,1, 9,9 Hz, 1H), 2,07 – 0,68 (m, 53H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 202,2, 184,8, 127,0, 123,2, 106,3, 99,3, 88,6, 76,6, 76,0, 75,8, 74,2, 71,3, 70,1, 68,4, 67,1, 55,9, 54,0, 50,5, 49,2, 40,7, 38,7, 37,0, 35,7, 32,4, 32,3, 32,0, 29,7, 29,6, 28,0, 27,3, 26,7, 23,6, 22,7, 20,0, 18,6, 17,6, 15,9, 15,4, 14,6, 13,1, 12,7, 12,2, 6,8, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00476-1



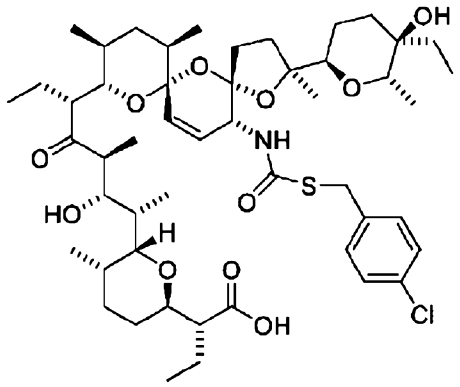
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00474-1, przy czym zamiast bromku benzylu do mieszaniny reakcyjnej dodano bromek butylu (5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 38%.

ESI-MS dla $C_{47}H_{79}NO_{10}S_2$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 905,0.

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 5,87 (ddd, *J* = 9,4, 2,9, 1,9 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 12,2, 2,3 Hz, 1H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,84 (m, 1H), 2,72 (dq, *J* = 10,4, 7,2 Hz, 1H), 2,67 – 2,64 (m, 1H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,07 – 0,68 (m, 62H) ppm.

^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$) δ 218,1, 201,6, 184,8, 127,0, 123,2, 106,4, 99,2, 88,6, 76,8, 76,0, 74,1, 71,2, 69,9, 68,4, 55,9, 53,7, 50,6, 49,2, 40,6, 38,7, 37,1, 35,8, 35,3, 32,4, 32,3, 32,1, 31,2, 29,7, 29,3, 28,0, 27,2, 26,8, 23,7, 22,0, 20,0, 17,6, 15,9, 15,4, 14,6, 14,1, 13,7, 13,1, 12,9, 12,1, 10,9, 6,7, 6,6 ppm.

Przykład FLC-00553-1



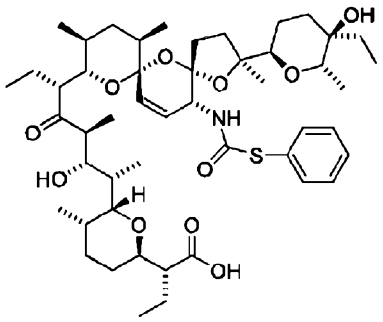
Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano merkaptan 4-chlorobenzylowy (3 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 10%.

ESI-MS dla $C_{50}H_{76}ClNO_{11}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 957,1, $[M-H]^-$ 933,1.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,29 – 7,21 (m, *J* = 6,5, 5,3 Hz, 5H), 6,12 (dd, *J* = 10,9, 3,0 Hz, 1H), 5,65 (dd, *J* = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 3H), 3,86 (dd, *J* = 10,8, 4,4 Hz, 2H), 3,41 (dd, *J* = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,17 (dt, *J* = 13,2, 9,5 Hz, 1H), 2,08 – 0,62 (m, 57H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,6, 167,4, 138,7, 132,7, 130,6, 128,7, 127,8, 123,8, 106,5, 99,5, 89,1, 77,1, 76,5, 74,1, 71,4, 70,4, 68,8, 56,4, 50,8, 49,7, 49,2, 40,9, 38,9, 37,5, 36,0, 33,6, 32,8, 32,5, 32,3, 30,1, 29,0, 28,5, 27,0, 26,8, 23,8, 20,4, 17,7, 16,0, 15,6, 14,6, 13,4, 13,2, 12,5, 7,0, 6,7 ppm.

Przykład FLC-00554-1



Związek otrzymano według procedury opisanej w przykładzie FLC-00539-1, przy czym zamiast 3-metoksypropyloaminy do mieszaniny reakcyjnej dodano tiofenol (1,5 eq). Produkt uzyskano z wydajnością 15%.

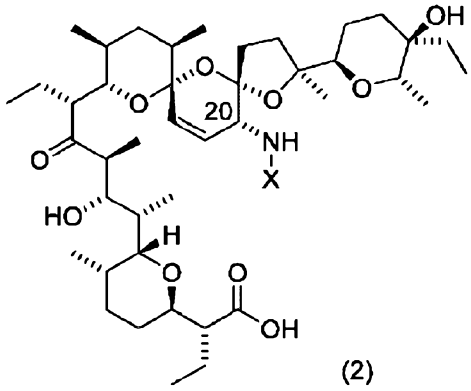
ESI-MS dla $C_{49}H_{75}NO_{11}S$ (*m/z*): $[M+Na]^+$ 908,9, $[M-H]^-$ 886,1.

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,51 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 6,16 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,8, 3,9 Hz, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 2H), 3,48 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 2,84 (td, *J* = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 2,79 – 2,73 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,27 – 0,65 (m, 56H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 219,3, 184,7, 166,6, 135,7, 129,7, 129,1, 129,0, 127,8, 123,9, 106,6, 99,5, 89,1, 77,3, 76,5, 74,3, 71,5, 70,5, 68,9, 56,4, 51,0, 49,8, 49,2, 40,9, 38,9, 37,6, 36,0, 32,8, 32,6, 32,4, 30,1, 29,3, 28,5, 27,1, 26,9, 23,9, 23,1, 20,5, 17,7, 16,0, 15,6, 14,7, 13,4, 13,2, 12,6,11,2, 7,0, 6,7 ppm.

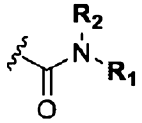
Zastrzeżenia patentowe

1. Związki stanowiące C20-N-modyfIkowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (2):

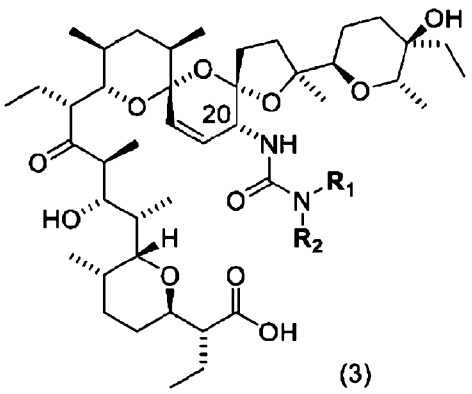


(2)

gdzie X jest wybrany z:



X = , wtedy związkami są C20-N-mocznikowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (3):



(3)

gdzie, R_1 może być różne od R_2 lub równe R_2 i oznacza:

- gdy R_1 = H, R_2 oznacza:
  - atom wodoru;
  - grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla z wykluczeniem n-propylu i n-butylu;
  - grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 3 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wykluczeniem 3-chloropropylu,
  - grupę alkilową prostą zawierającą od 3 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne;
  - grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania eterowe, estrowe lub grupę aminową;
  - monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
  - monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu lub siarki, lub grupę sulfonylową;
  - monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, podstawioną od 1 do 3 atomów halogenów;
  - aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
  - aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, alkoksylowych, a także atomów halogenów,
  - aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów azotu,
  - grupę monocykliczną lub arylową zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla lub poprzez wiązanie sulfonylowe;

lub ich sole.

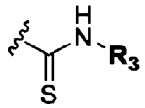
- gdy R_1 i $R_2 \neq$ H, a R_1 może być równe R_2 lub różne od R_2,

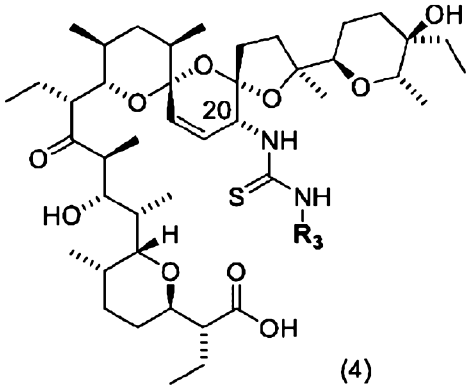
R_1 i R_2 oznaczają:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą zawierającą od 3 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania grupę aminową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu, tlenu lub siarki, lub grupę sulfonylową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla podstawioną przez 1 do 3 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych,

lub taką gdzie co najmniej jeden z węgli w pierścieniu jest zastąpiony sulfonylem lub karbonylem;

lub ich sole;

X =  , wtedy związkami są C20-N-tiomocznikowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (4):

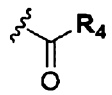


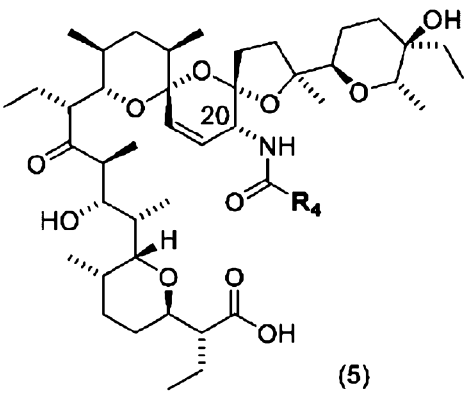
(4)

gdzie, R_3 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania tioeterowe lub estrowe;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
- aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, a także atomów halogenów,
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla;

lub ich sole;

X =  , wtedy związkami są C20-N-amidowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (5):



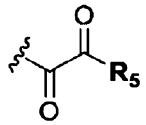
(5)

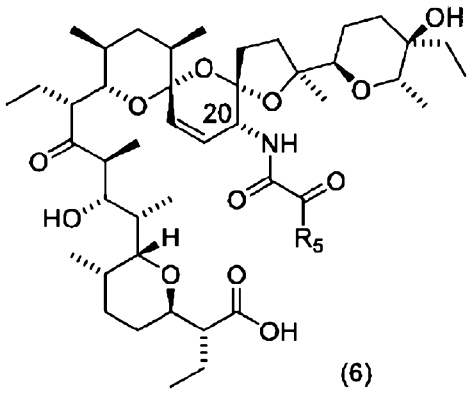
gdzie, R_4 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 10 atomów węgla z wykluczeniem izopropylu;

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 3 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wykluczeniem chlorometylu i 3-chloropropylu,
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 5 atomów węgla, zawierającą terminalną grupę karboksylową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny, podstawioną przez 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, haloalkilowych, alkoksylowych, haloalkoksylowych, a także atomów halogenów, z wyłączeniem 4-(chlorometylo)fenylu,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów azotu;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-N-modyfikowane pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (6):



(6)

gdzie, R_5 oznacza:

- -O-R_6 lub -NH-R_7;

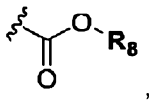
gdzie R_6 oznacza:

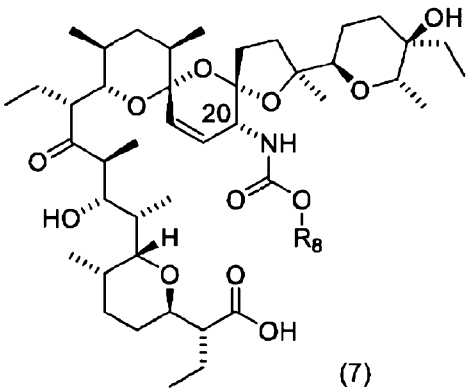
- grupę alkilową prostą zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;

gdzie R_7 oznacza:

- atom wodoru;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązanie amidowe;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 5 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego grupą hydroksylową lub aminową;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny;
- aromatyczną grupę arylową podstawioną przez 1 do 3 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkoksylowych a także atomów halogenów;
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla lub aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej atomów z grupy zawierającej atomy azotu lub tlenu;
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-N-uretanowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (7):

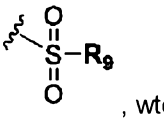


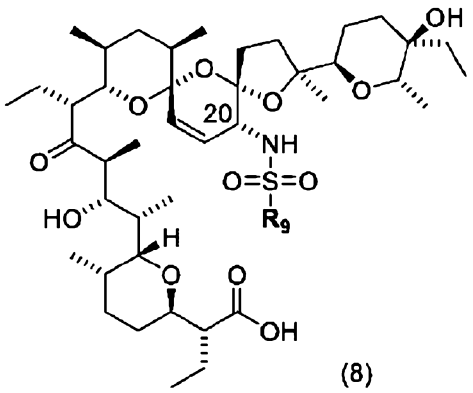
(7)

gdzie, R_8 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 3 do 20 atomów węgla, z wyłączeniem grupy neopentylowej,
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 3 do 10 atomów węgla, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego wiązania wielokrotne, zarówno podwójne jak i potrójne, z wyłączeniem grupy propargilowej;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 6 atomów halogenu, które mogą znajdować się zarówno przy tym samym atomie węgla, jak również przy różnych atomach węgla, z wyłączeniem grupy trichloroetylowej;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla podstawioną w dowolnej pozycji łańcucha węglowego od 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup hydroksylowych, aminowych, nitrylowych, sulfonylowych lub ich dowolną kombinacją;
- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 2 do 10 atomów węgla, w tym podstawioną atomami halogenów, zawierającą w dowolnej pozycji łańcucha węglowego jedno lub więcej wiązań eterowych;
- monocykliczną alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla,
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy tlenu lub azotu,
- monocykliczną grupę alkilową zawierającą od 3 do 6 atomów węgla podstawioną grupą alkilową w dowolnej pozycji,
- aromatyczną grupę arylową, przy czym preferowane są te zawierające sześcioczłonowy pierścień aromatyczny,
- aromatyczną grupę arylową podstawioną 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych lub atomów halogenów,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy azotu lub siarki,
- grupę monocykliczną lub arylową, zdefiniowaną powyżej, połączoną z resztą salinomycyny przy pomocy łańcucha węglowego zawierającego od 1 do 4 atomów węgla i/lub wiązanie eterowe;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-N-sulfonamidowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (8):

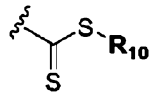


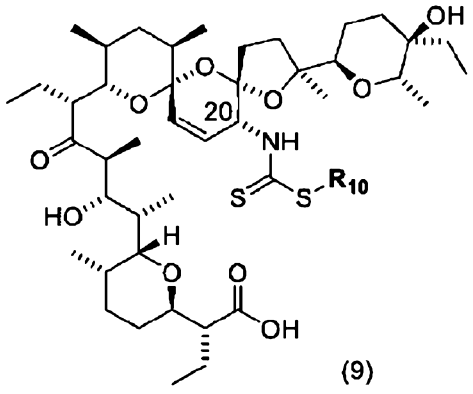
(8)

gdzie, R_9 oznacza:

- grupę alkilową prostą lub rozgałęzioną zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- aromatyczną grupę arylową pięcioczłonową lub sześcioczłonową,
- aromatyczną grupę arylową pięcioczłonową lub sześcioczłonową podstawioną 1 do 5 podstawników wybranych niezależnie spośród grup alkilowych, alkoksylowych, haloalkilowych lub atomów halogenów,
- aromatyczną grupę heteroarylową, w której 1 lub więcej atomów węgla zostało zastąpionych przez 1 lub więcej heteroatomów z grupy zawierającej atomy tlenu, azotu lub siarki;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są C20-N-ditiokarbaminianowe pochodne salinomycyny o wzorze ogólnym (9):

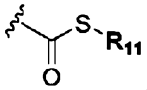


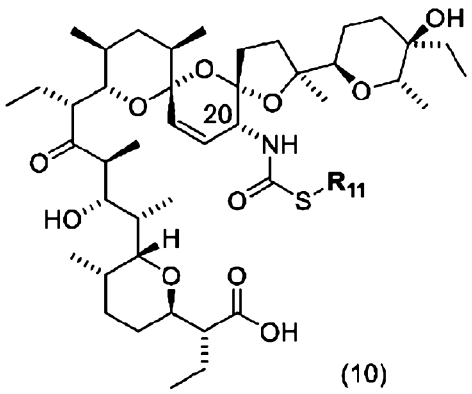
(9)

gdzie, R_{10} oznacza:

- grupę alkilową prostą zawierającą od 1 do 10 atomów węgla;
- grupę benzylową gdzie atomami w pierścieniu aromatycznym będą wodory lub od 1 do 3 wodorów będzie zastąpionych halogenem lub alkilem lub alkoksylem lub haloalkilem;

lub ich sole;

X = , wtedy związkami są S-podstawione tiokarbaminianowe pochodne C20--aminosalinomycny o wzorze ogólnym (10):



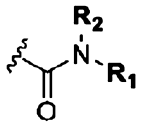
(10)

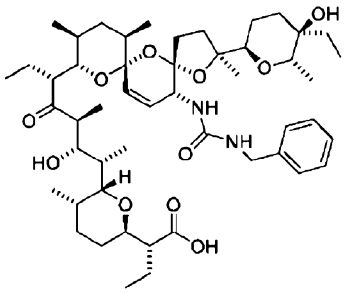
gdzie, R_{11} oznacza:

- grupę fenylową lub benzylową;
- grupę fenylową lub benzylową podstawioną w dowolnej pozycji od 1 do 3 atomów halogenów;

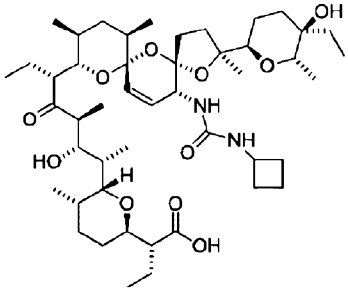
lub ich sole.

2. Związki według zastrz. 1, **znamienne tym**, że C20-N-modyfikowanymi pochodnymi salinomycyny są:

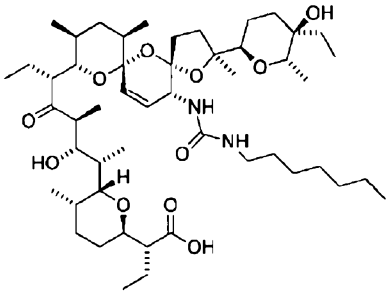
dla X =  :



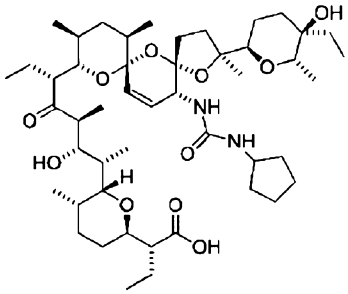
FLC-0337-1



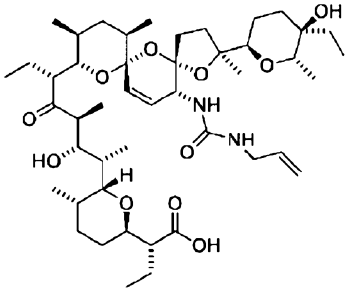
FLC-00341-1



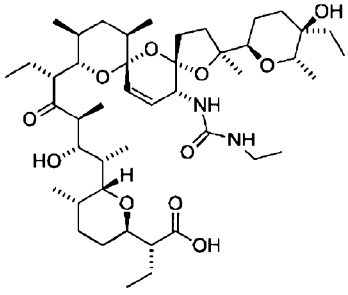
FLC-00350-1



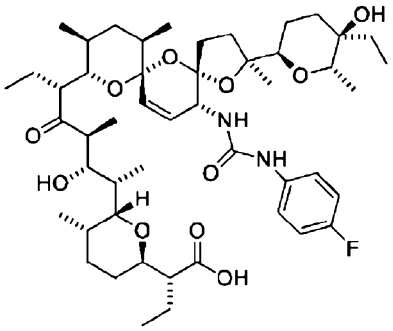
FLC-00351-1



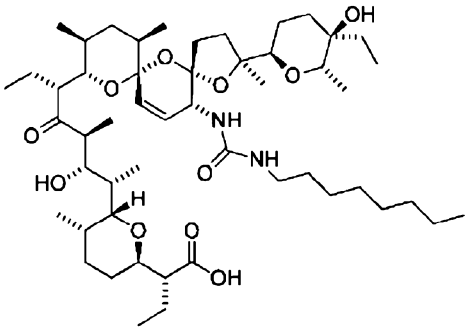
FLC-00353-1



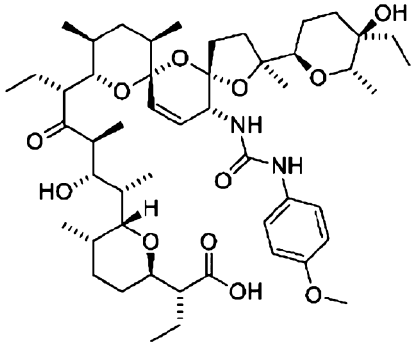
FLC-00358-1



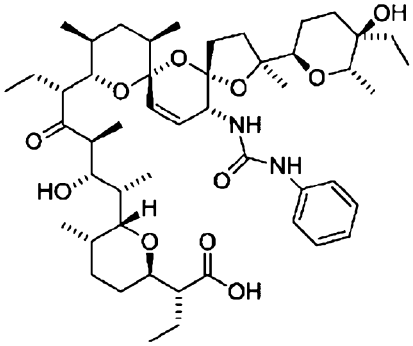
FLC-00363-1



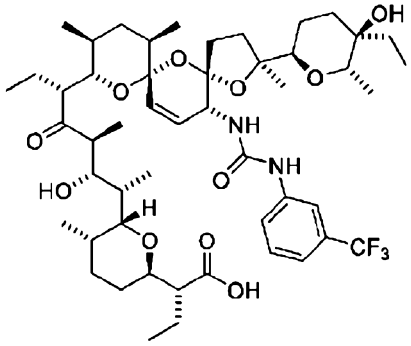
FLC-00366-1



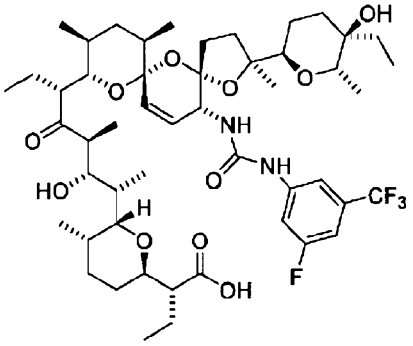
FLC-00371-1



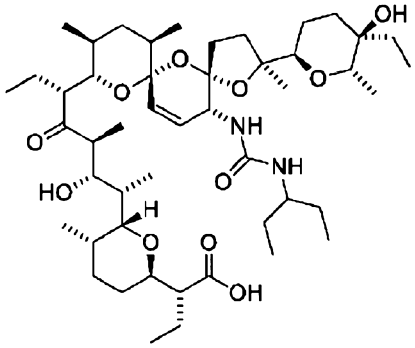
FLC-00374-1



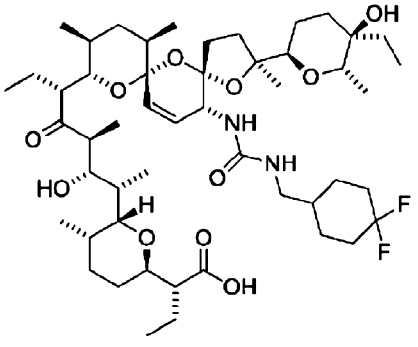
FLC-00385-1



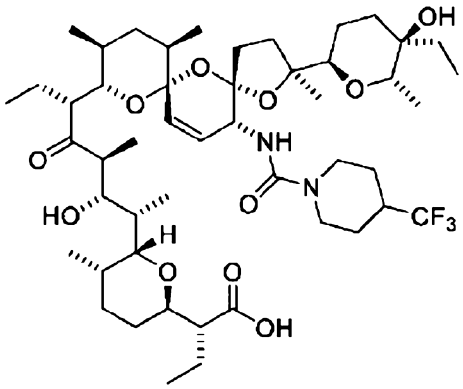
FLC-00427-1



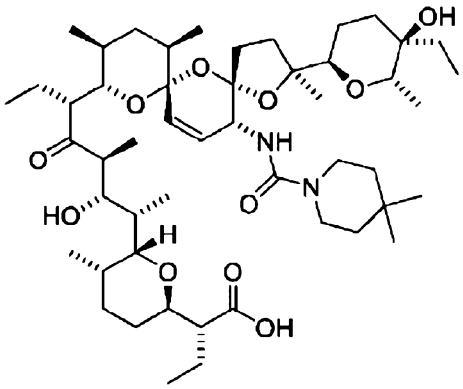
FLC-00541-1



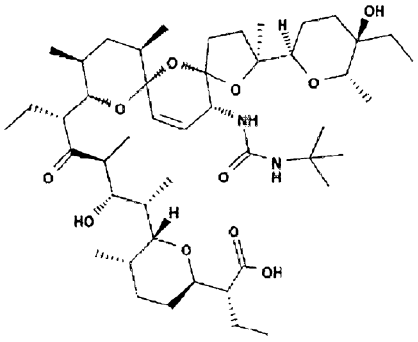
FLC-00545-1



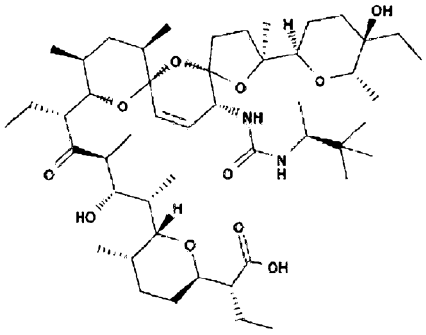
FLC-00561-1



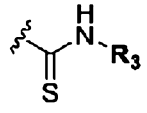
FLC-00565-1

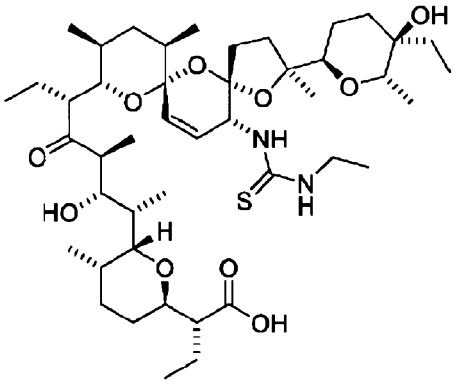


FLC-00593-1

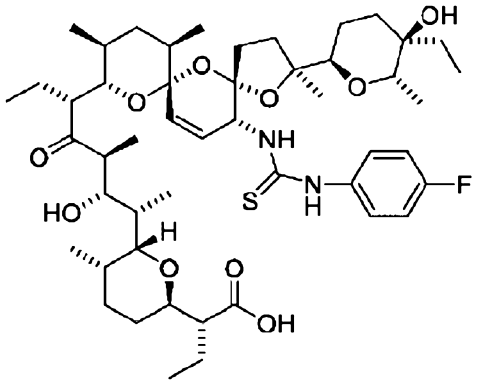


FLC-00606-1

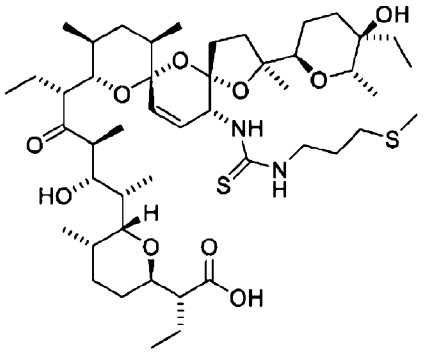
dla X =  :



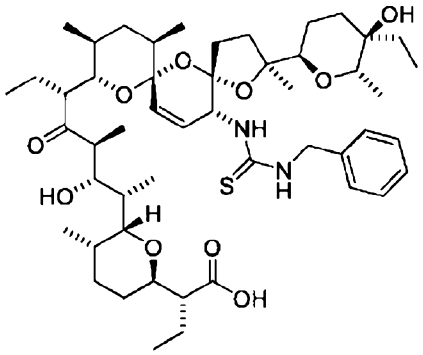
FLC-00339-1



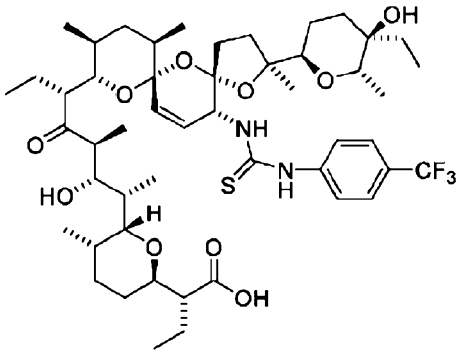
FLC-00340-1



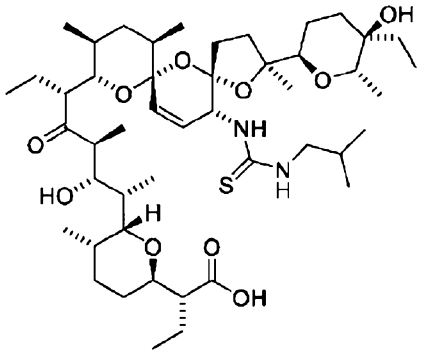
FLC-00345-1



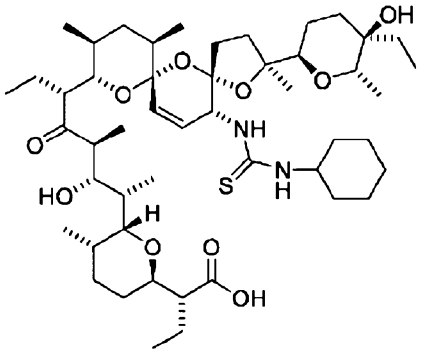
FLC-00346-1



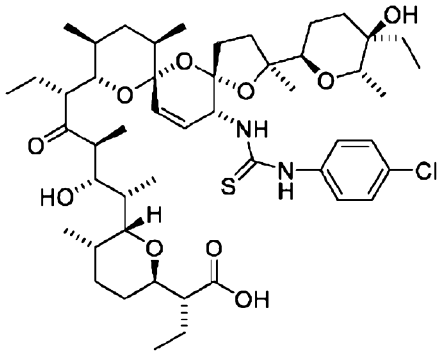
FLC-00347-1



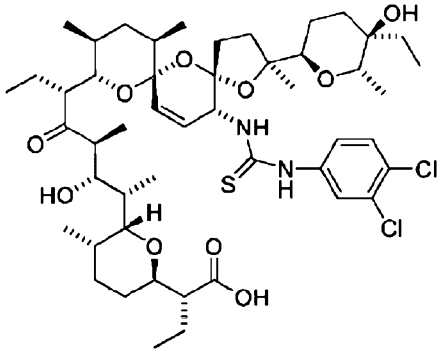
FLC-00369-1



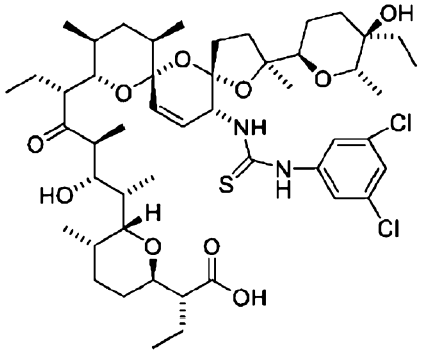
FLC-00377-1



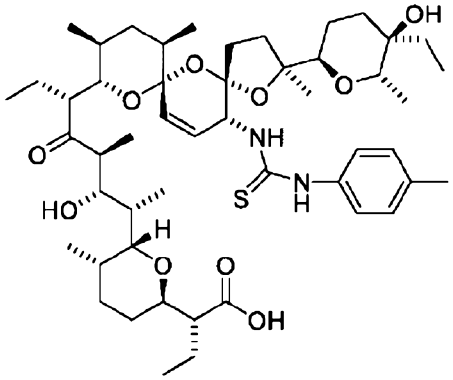
FLC-00378-1



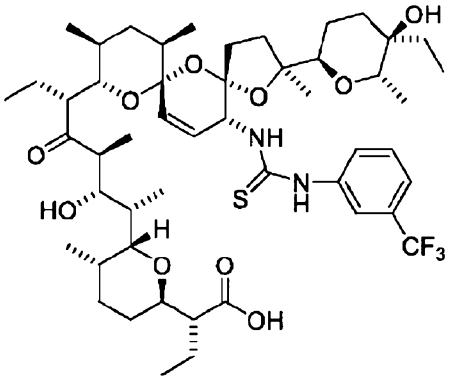
FLC-00379-1



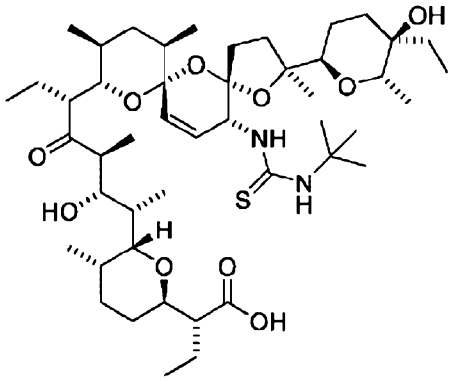
FLC-00380-1



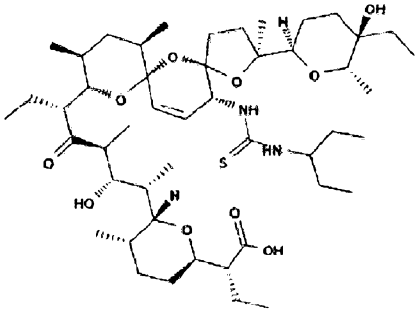
FLC-00382-1



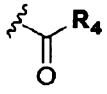
FLC-00386-1

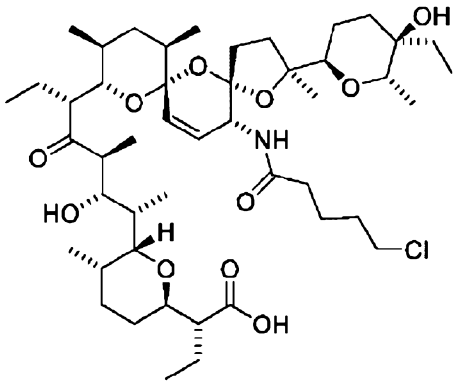


FLC-00467-1

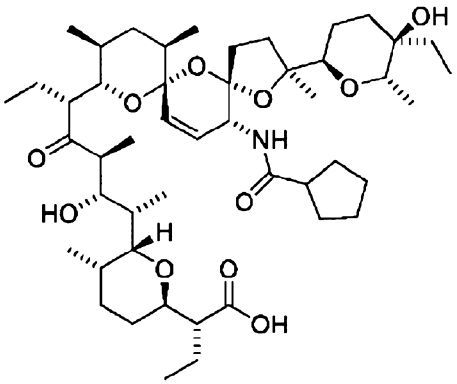


FLC-00771-1

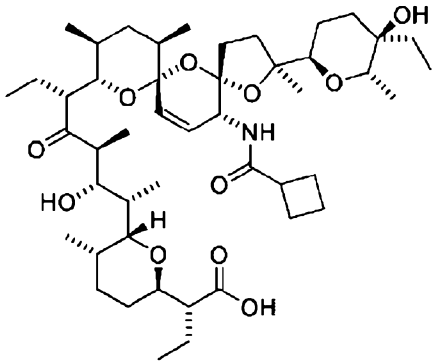
dla X =  :



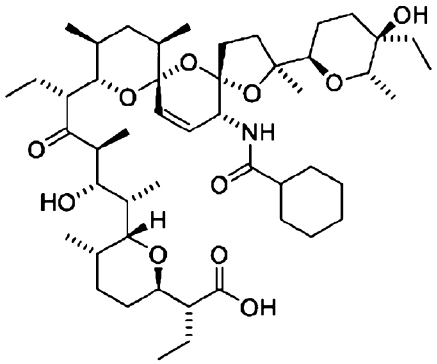
FLC-00445-1



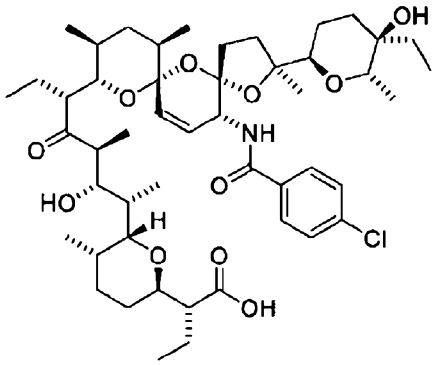
FLC-00455-1



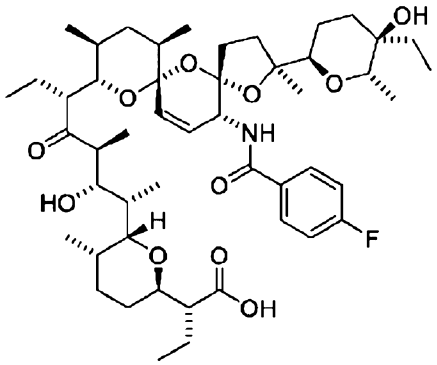
FLC-00463-1



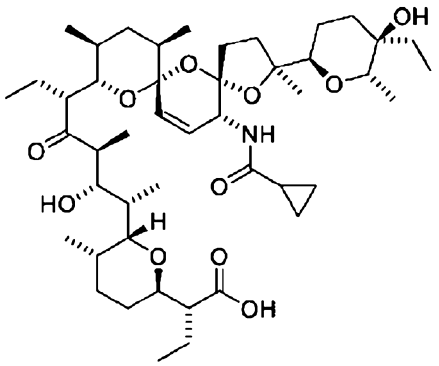
FLC-00464-1



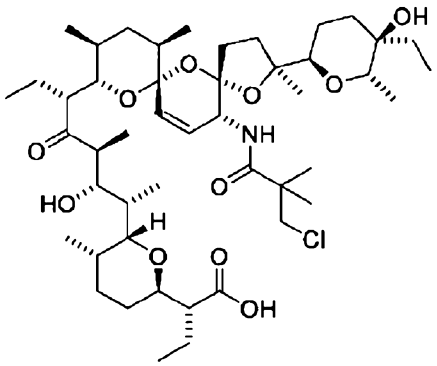
FLC-00469-1



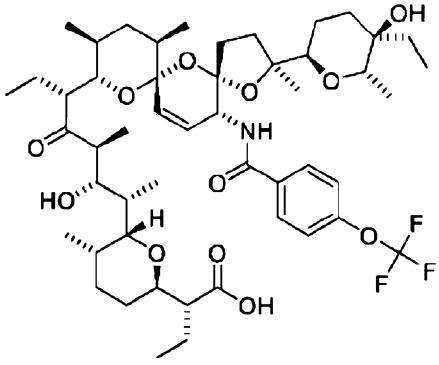
FLC-00470-1



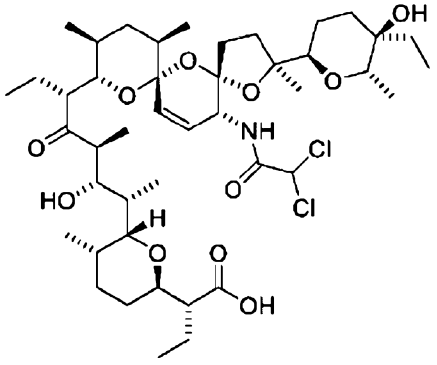
FLC-00472-1



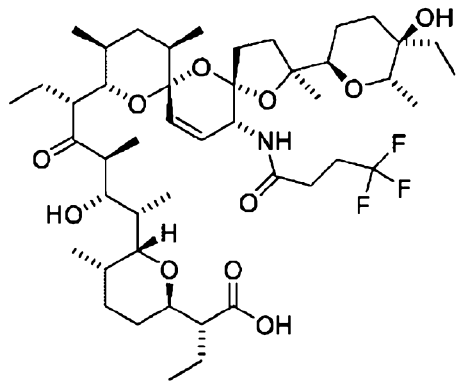
FLC-00473-1



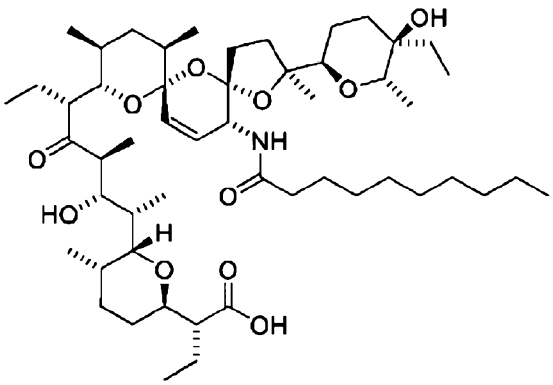
FLC-00486-1



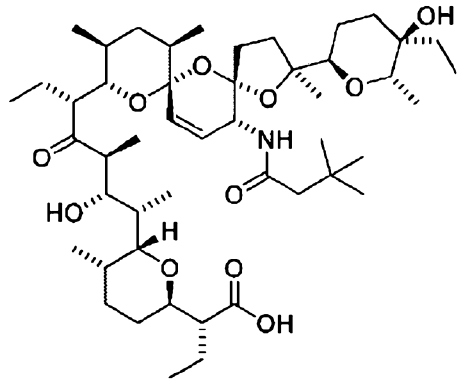
FLC-00493-1



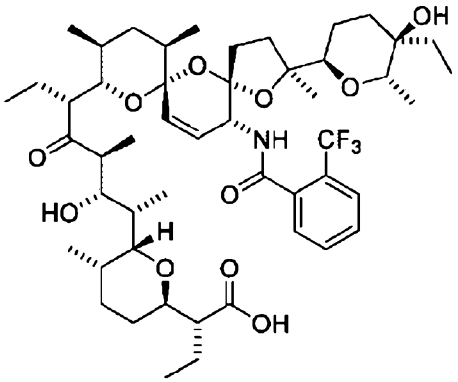
FLC-00494-1



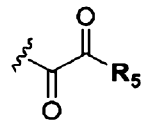
FLC-00528-1

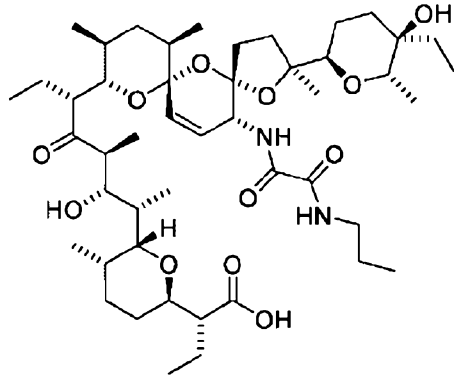


FLC-00534-1

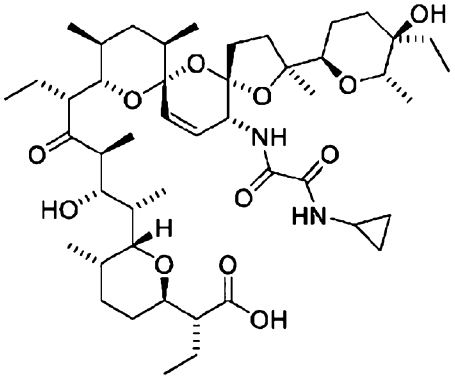


FLC-00578-1

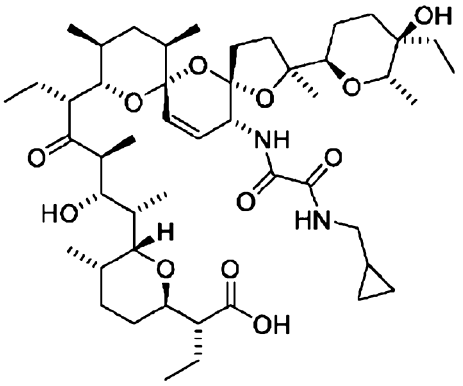
dla X =  :



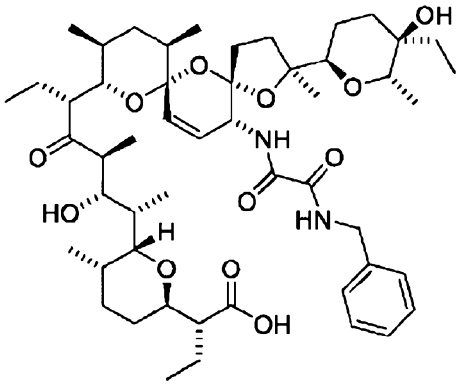
FLC-00423-1



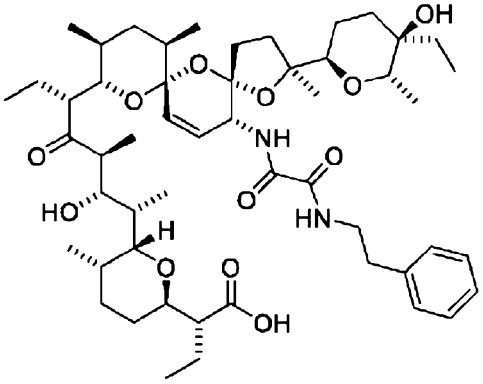
FLC-00441-1



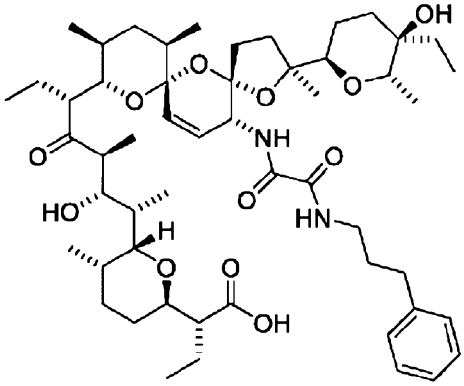
FLC-00442-1



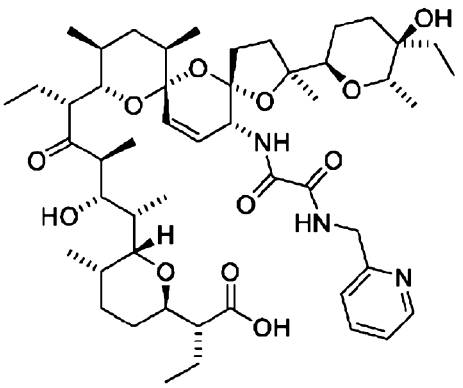
FLC-00452-1



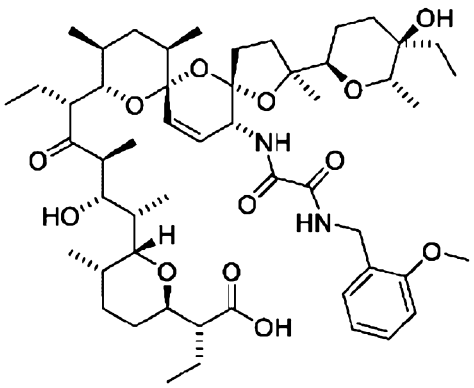
FLC-00457-1



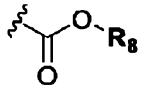
FLC-00458-1

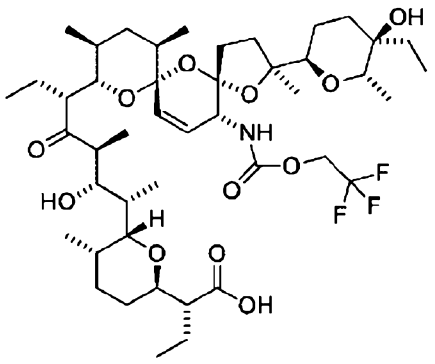


FLC-00478-1

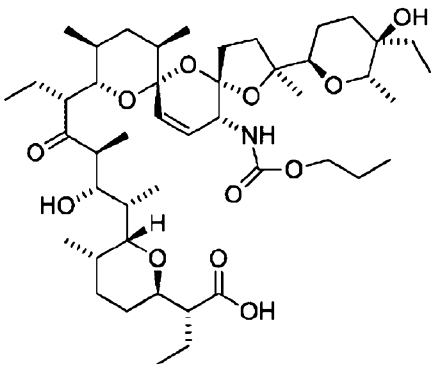


FLC-00491-1

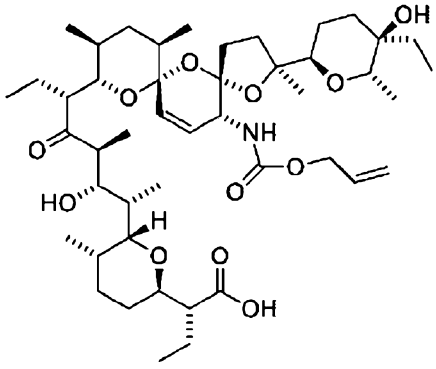
dla X =  :



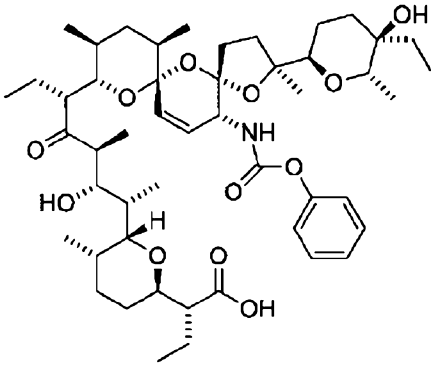
FLC-00395-1



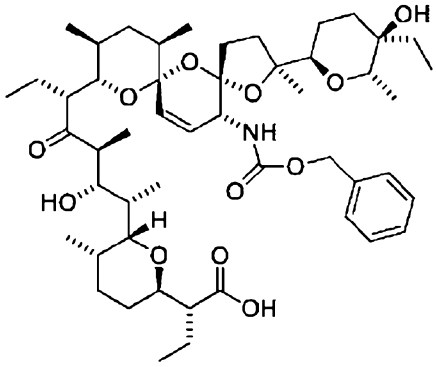
FLC-00424-1



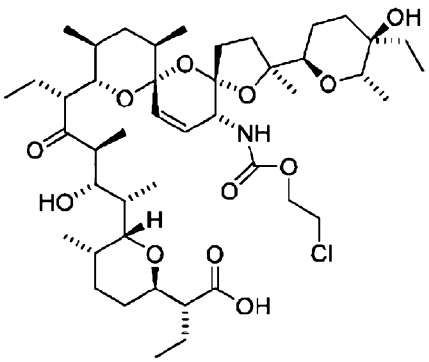
FLC-00425-1



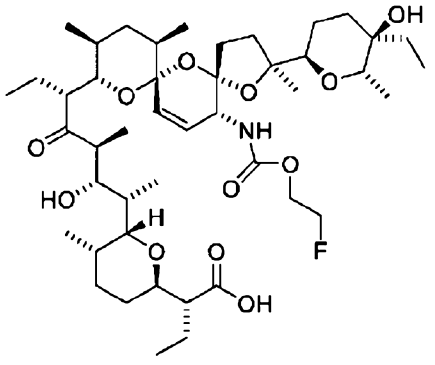
FLC-00429-1



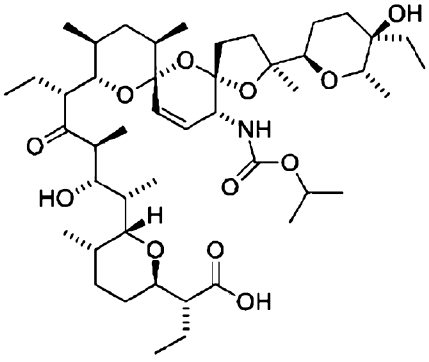
FLC-00431-1



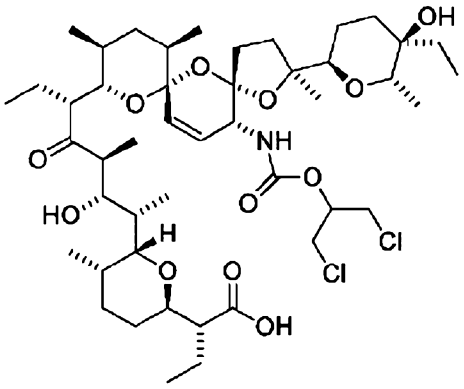
FLC-00436-1



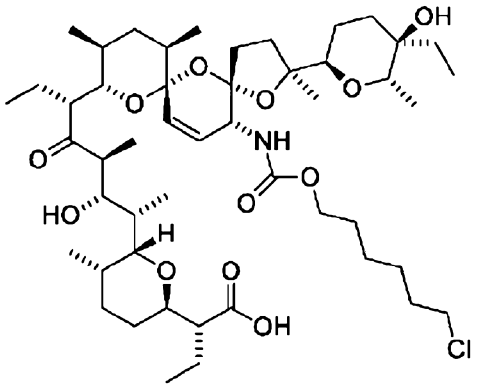
FLC-00437-1



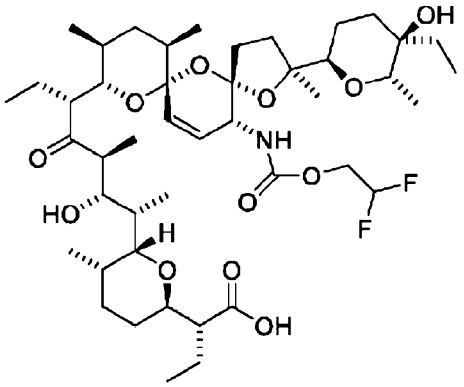
FLC-00439-1



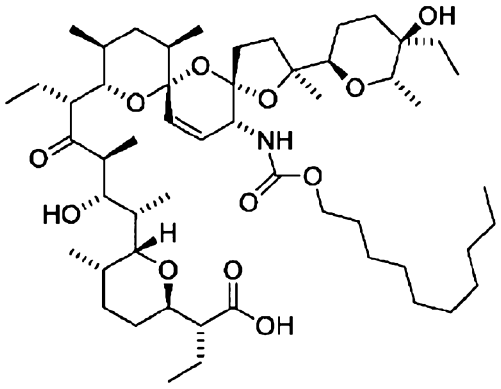
FLC-00440-1



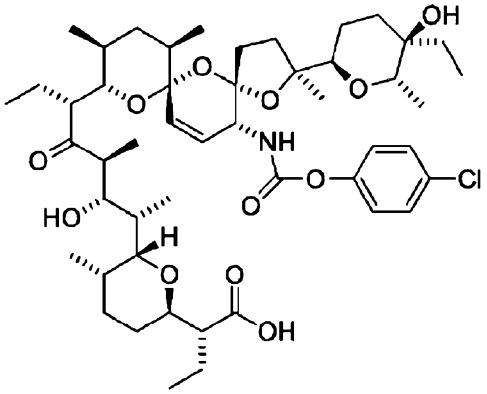
FLC-00444-1



FLC-00446-1

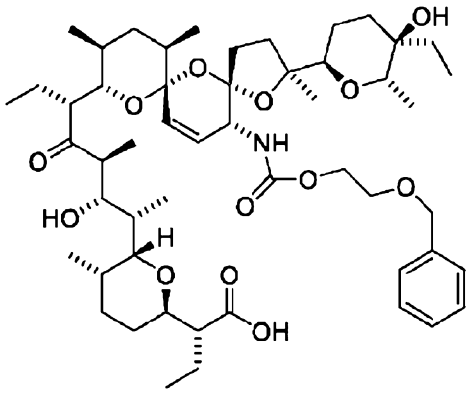


FLC-00447-1

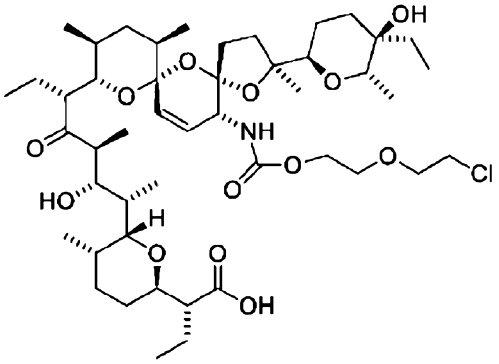


FLC-00450-1

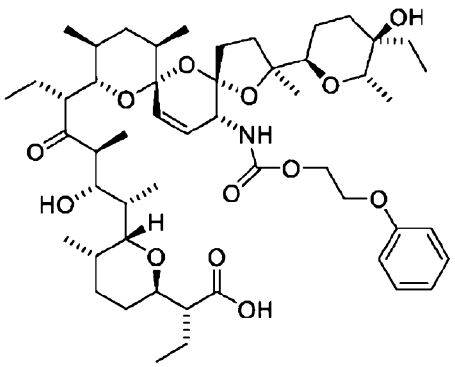
FLC-



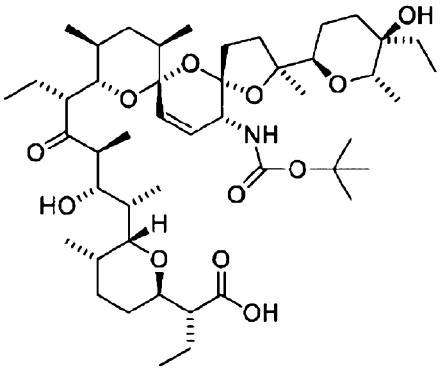
FLC-00451-1



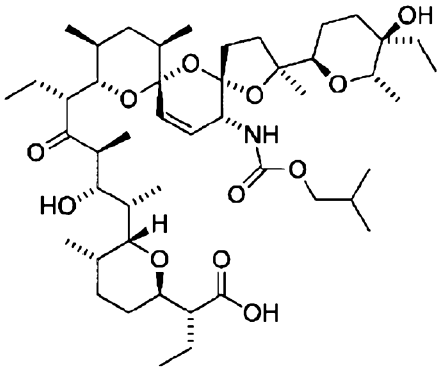
FLC-00454-1



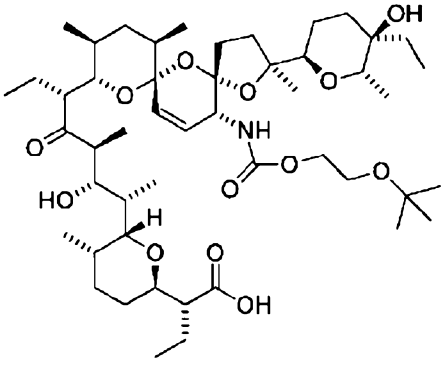
FLC-00460-1



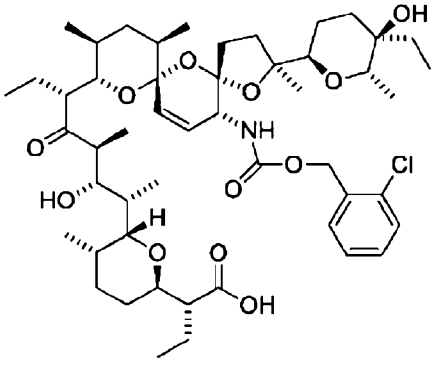
FLC-00461-1



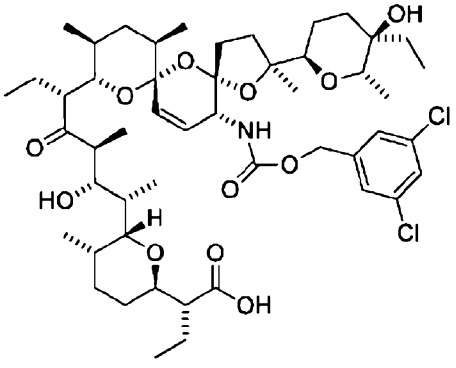
FLC-00466-1



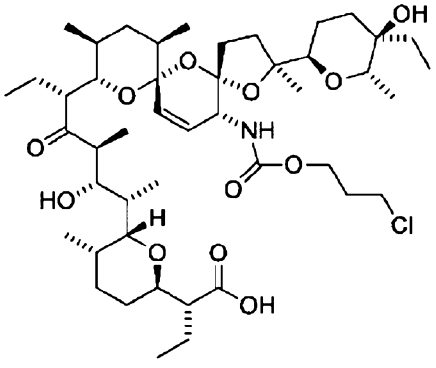
FLC-00480-1



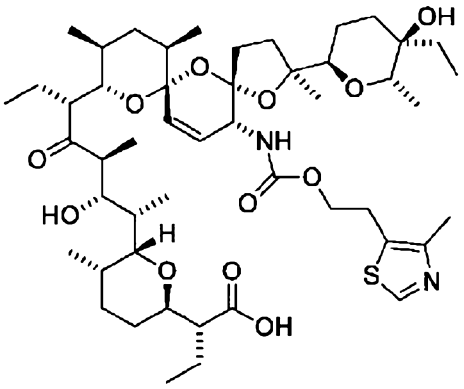
FLC-00484-1



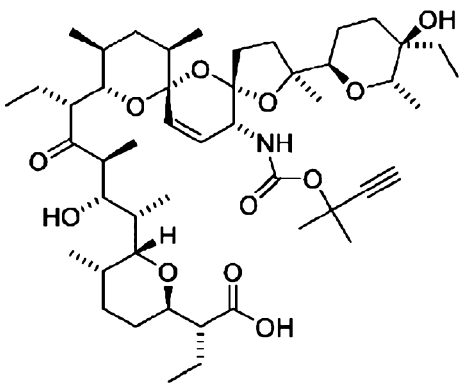
FLC-00485-1



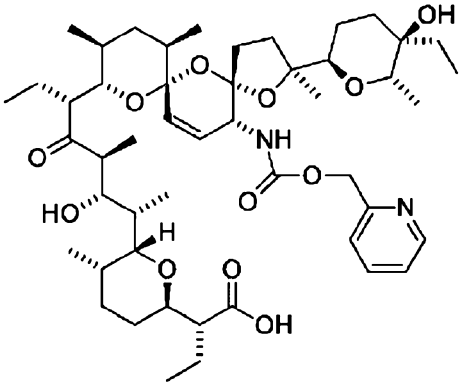
FLC-00530-1



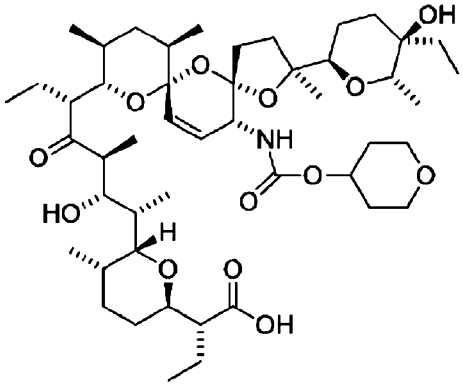
FLC-00547-1



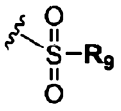
FLC-00552-1

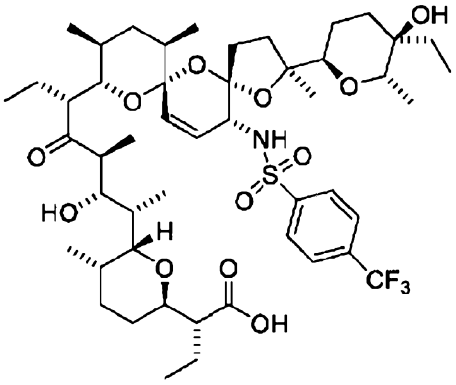


FLC-00571-1

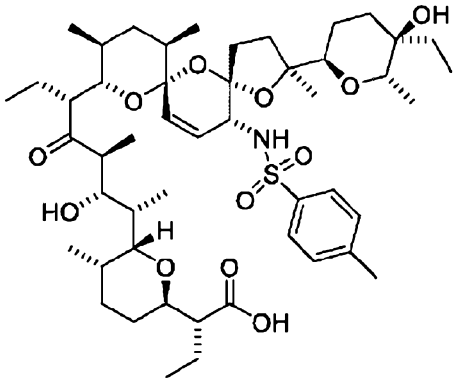


FLC-00580-1

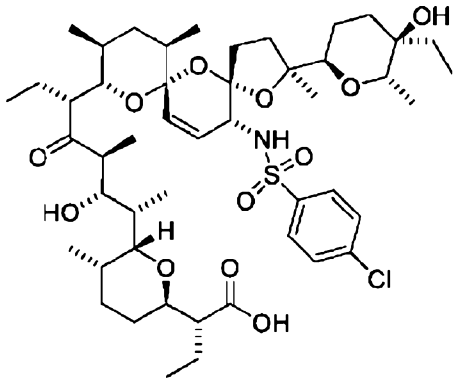
dla X =  :



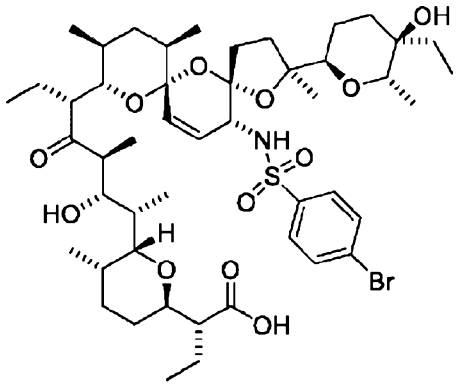
FLC-00468-1



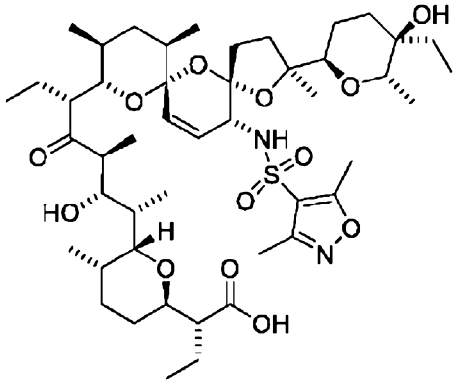
FLC-00502-1



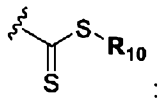
FLC-00503-1

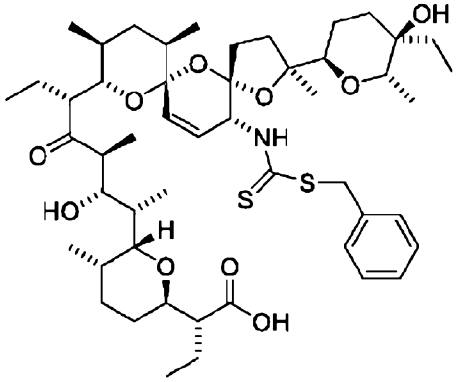


FLC-00504-1

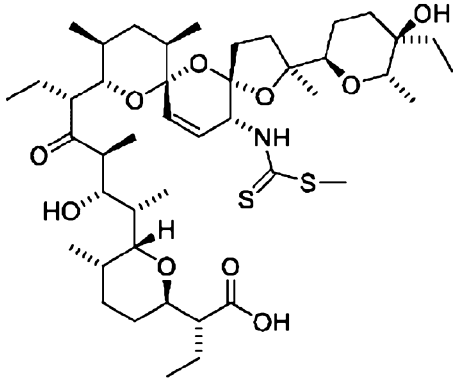


FLC-00506-1

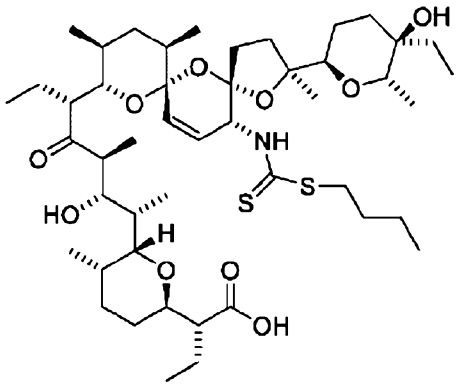
dla X =  :



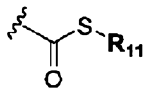
FLC-00474-1

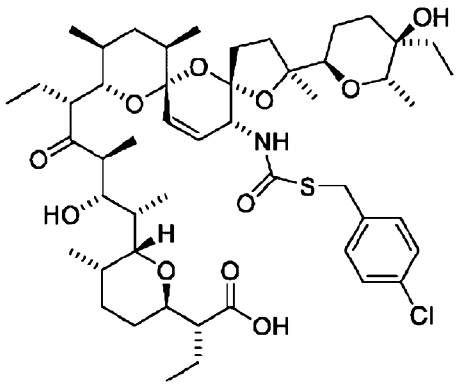


FLC-00475-1

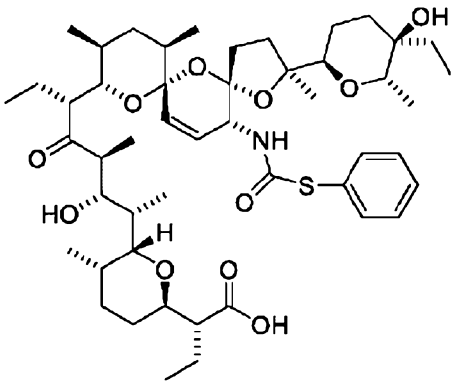


FLC-00476-1

dla X =  :



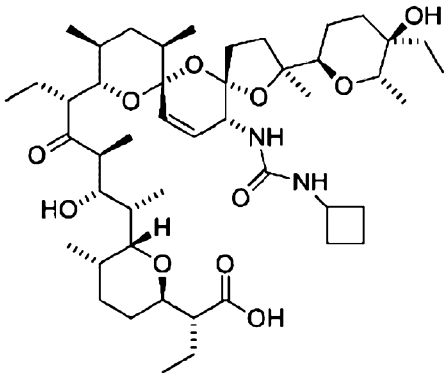
FLC-00553-1



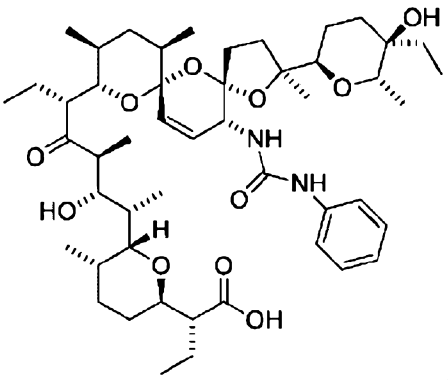
FLC-00554-1

lub sole powyższych związków.

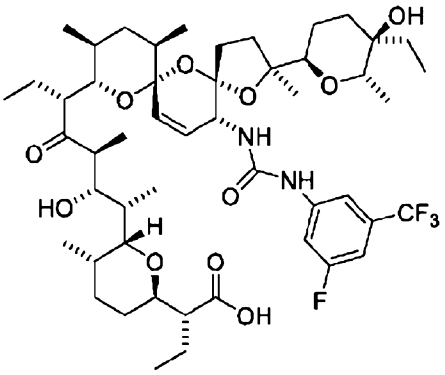
3. Związki według zastrz. 1 albo 2, gdzie C20-N-modyfikowanymi pochodnymi salinomycyny są:



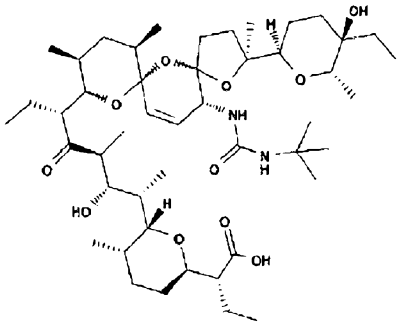
FLC-00341-1



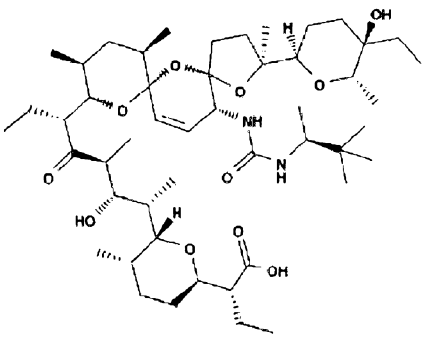
FLC-00374-1



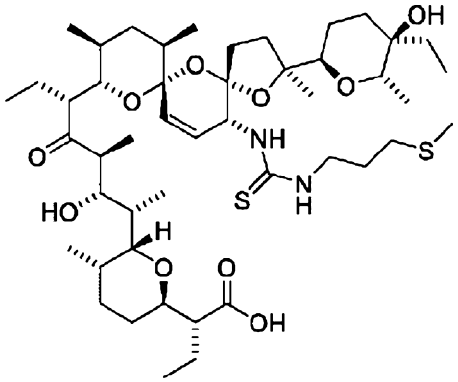
FLC-00427-1



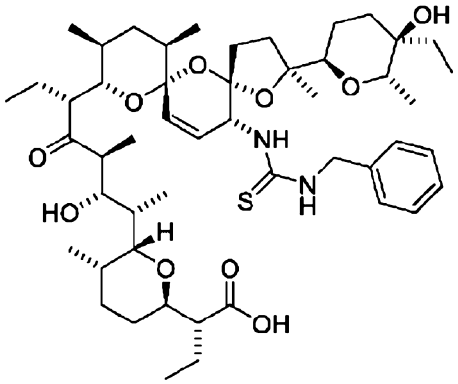
FLC-00593-1



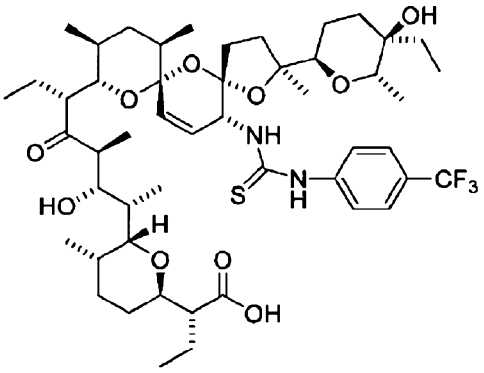
FLC-00606-1



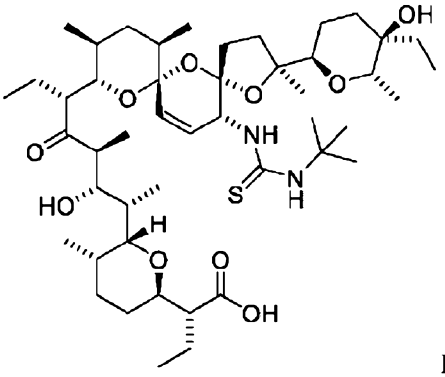
FLC-00345-1



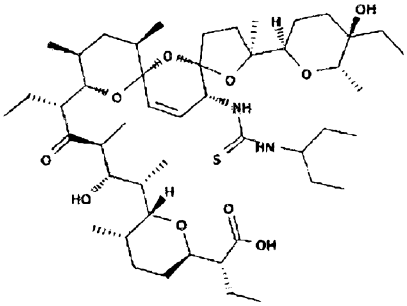
FLC-00346-1



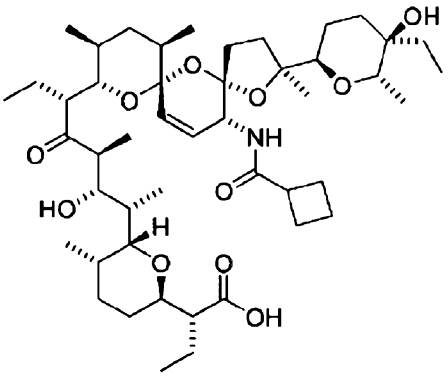
FLC-00347-1



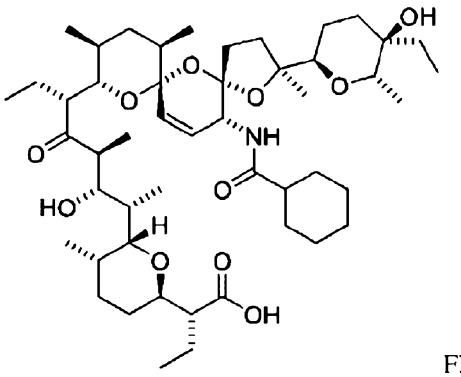
FLC-00467-1



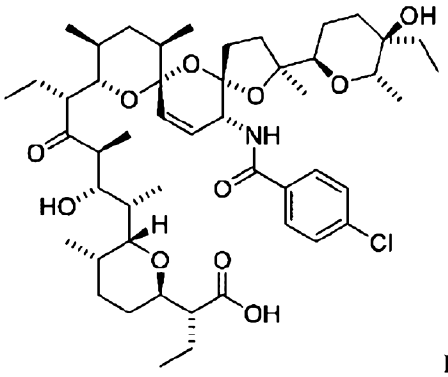
FLC-00771-1



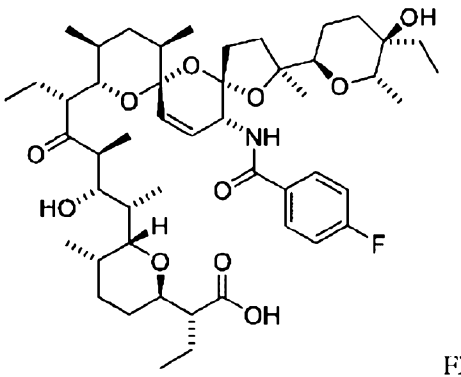
FLC-00463-1



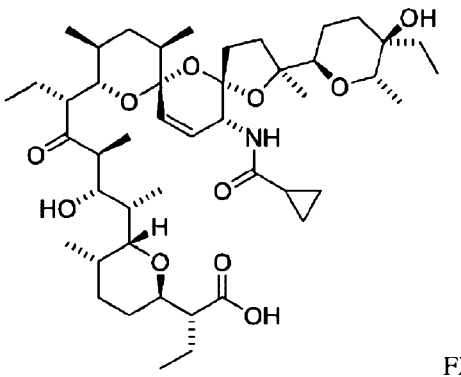
FLC-00464-1



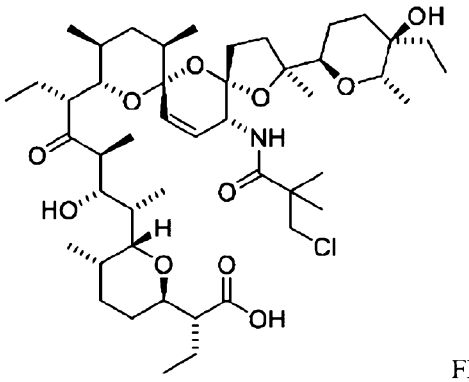
FLC-00469-1



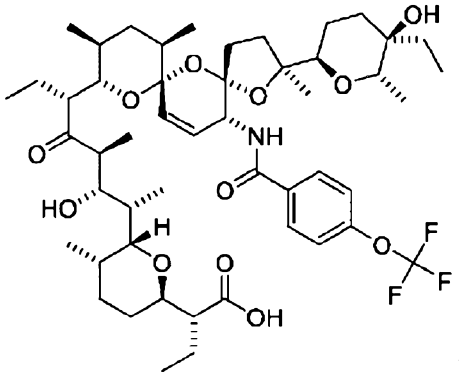
FLC-00470-1



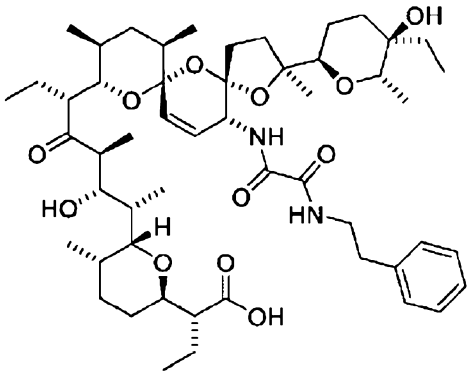
FLC-00472-1



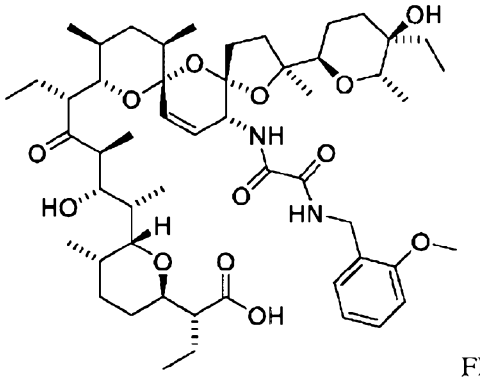
FLC-00473-1



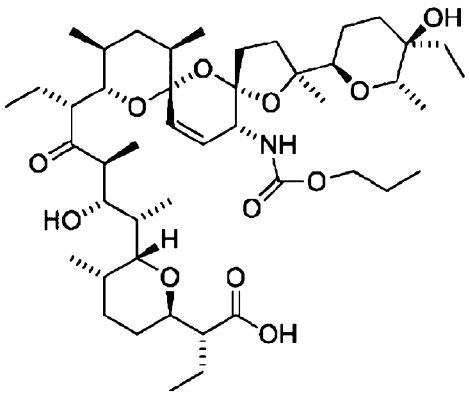
FLC-00486-1



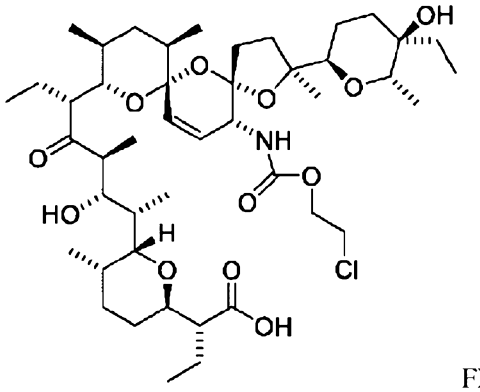
FLC-00457-1



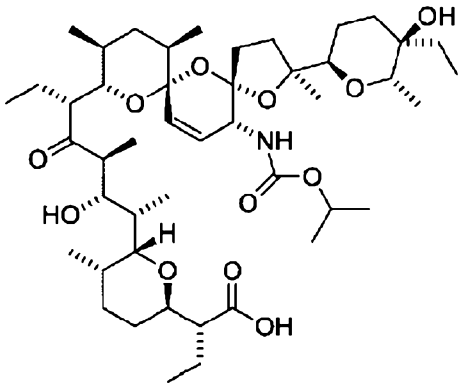
FLC-00491-1



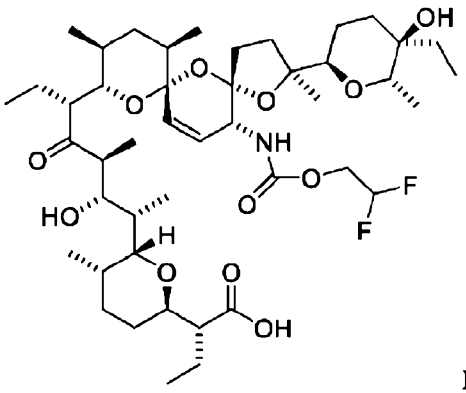
FLC-00424-1



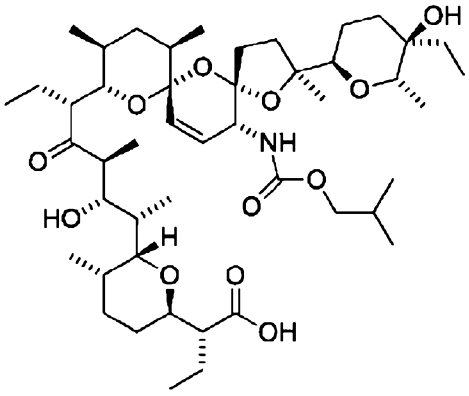
FLC-00436-1



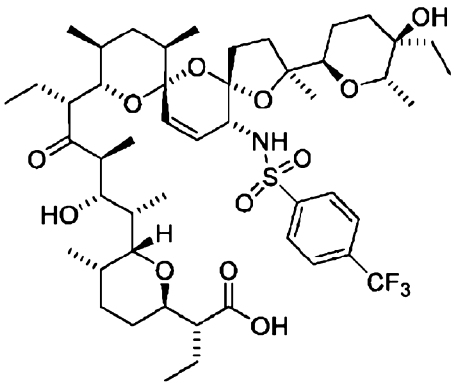
FLC-00439-1



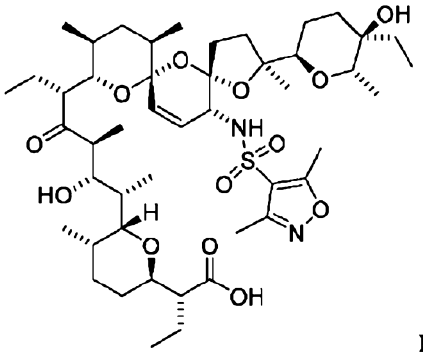
FLC-00446-1



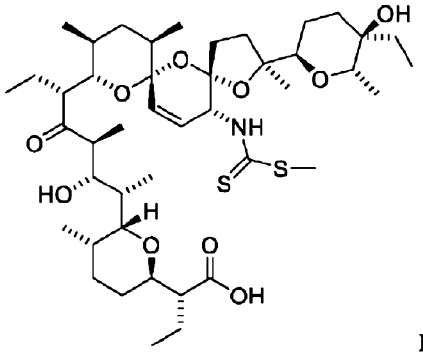
FLC-00466-1



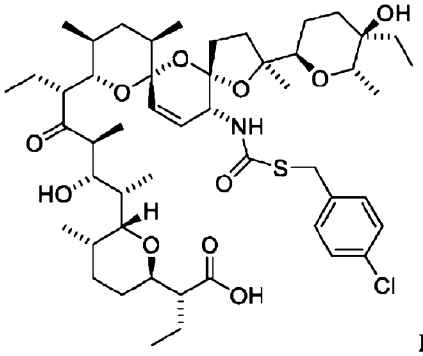
FLC-00468-1



FLC-00506-1



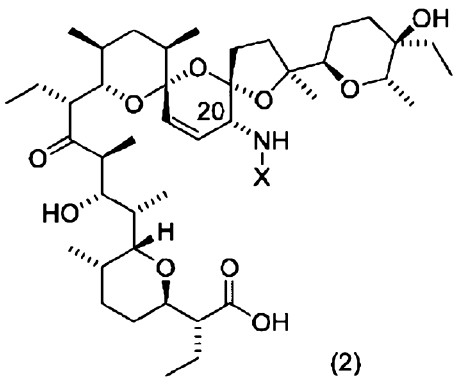
FLC-00475-1



FLC-00553-1

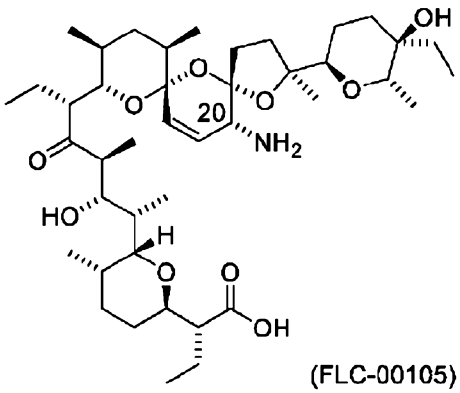
lub sole powyższych związków.

4. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca którykolwiek ze związków zdefiniowanych zastrz. 1–3 lub ich kombinacje oraz co najmniej jedną farmaceutycznie akceptowalną substancję pomocniczą.
5. Sposób otrzymywania C20-N-modyfikowanych pochodnych salinomycyny o wzorze ogólnym (2):



(2)

o strukturach określonych zastrz. 1–3, w reakcji pomiędzy C20-aminosalinomycyną o wzorze FLC-00105:

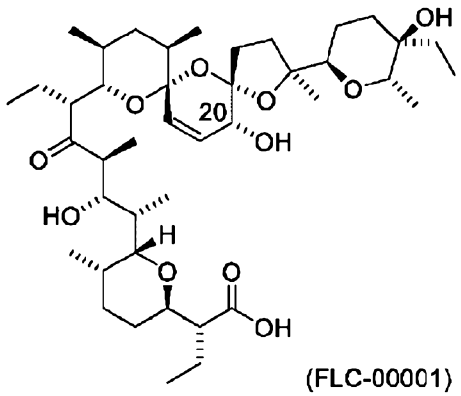


(FLC-00105)

lub jej soli,

otrzymanej w metodzie obejmującej następujące etapy:

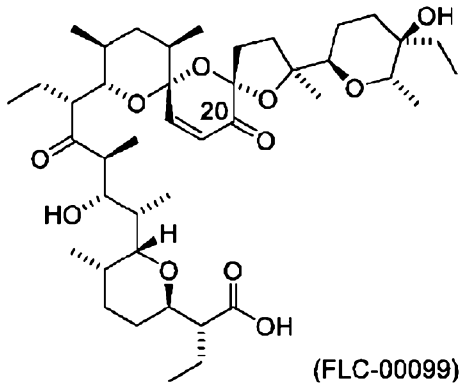
a. selektywne utlenianie grupy C20-hydroksylowej salinomycyny o wzorze FLC-00001 lub jej soli:



(FLC-00001)

gdzie jako środek utleniający stosuje się środki wybrane z grupy: sól pirydyniowa lub pirymidyniowa lub ich pochodne, kwasu chlorochromowego (VI) lub dichromowego (VI), chlorochromianpirydyniowy, dichromianpirydyniowy, trójtlenek chromu (VI) CrO_3, korzystnie dichromianpirydyniowy.

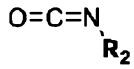
b. stereoselektywne aminowanie redukcyjne otrzymanej C20-ketosalinomycyny o wzorze FLC-00099 lub jej soli:



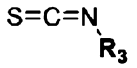
(FLC-00099)

gdzie jako środek aminujący stosuje się alkoholowy roztwór amoniaku i octan amonu, co prowadzi do utworzenia in situ iminowej pochodnej, która redukowana jest borowodorkiem metali alkalicznych sodu, potasu, litu lub ich pochodnymi, takimi jak cyjanoborowodorkiem, triacetoksyborowodorkiem, korzystnie cyjanoborowodorkiem sodu;

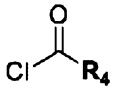
a:
izocyjanianem o wzorze ogólnym (11), dającej moczniki C20-aminosalinomycyny


(11),

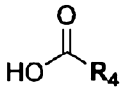
albo
izotiocyjanianem o wzorze ogólnym (12), dającej tiomoczniki C20-aminosalinomycyny


(12),

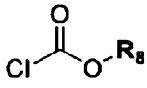
albo
chlorkiem kwasowym o wzorze ogólnym (13), dającej amidy C20-aminosalinomycyny


(13),

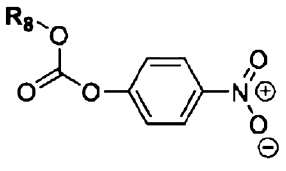
albo
kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym (14), dającej amidy C20-aminosalinomycyny


(14),

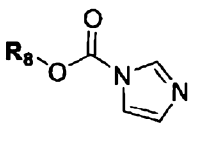
albo
chloromrówczanem o wzorze ogólnym (15), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny


(15),

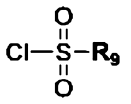
albo
węglanem p-nitrofenylowym o wzorze ogólnym (16), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny


(16),

albo
1-karboksylanem imidazolu o wzorze ogólnym (17), dającej karbaminiany C20-aminosalinomycyny

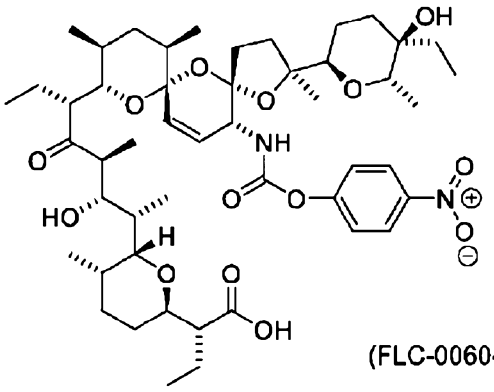

(17),

albo
chlorkiem sulfonowym o wzorze ogólnym (18), dającej sulfonamidy C20-aminosalinomycyny


(18),

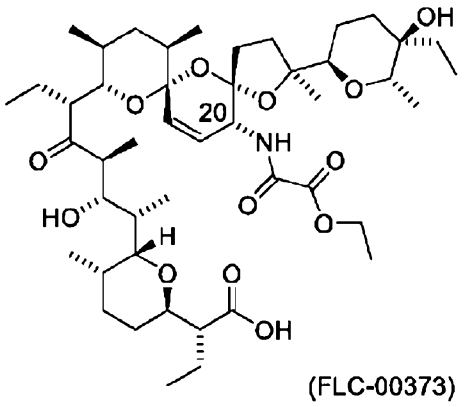
albo
dwusiarczkiem węgla CS_2 i halogenkiem o wzorze ogólnym R_{10}-Y (19), gdzie Y = Br lub I, dającej ditiokarbaminiany C20-aminosalinomycyny,
albo
chlorkiem 4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynokarbonylowym,
albo
chlorkiem 3-(metylosulfonylo)-2-oksoimidazolidyno-1-karbonylowym,
albo
bezwodnikiem glutarowym dającej monoglutaramid C20-aminosalinomycyny,
albo
pirowęglanem di-tert-butylu dającej tert-butylowy karbaminian C20-amino salinomycyny,
albo
bromkiem 2-bromoacetylu dającej 2-bromoacetamid C20-aminosalinomycyny.

6. Związek stanowiący uretan p-nitrofenylowy C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00604):


(FLC-00604),

lub jego sól.

7. Związek stanowiący szczawianową pochodną C20-aminosalinomycyny o strukturze (FLC-00373):


(FLC-00373),

lub jej sól.

8. Związek określony którymkolwiek z zastrzeżeń 1–3 do zastosowania jako lek.
9. Związek określony którymkolwiek z zastrzeżeń 1–3, **znamienny tym**, że jest do zastosowania według zastrzeżenia 8 jako środek przeciwnowotworowy.

10. Związek określony którymkolwiek z zastrzeżeń 1–3 do zastosowania według zastrzeżenia 8 albo 9, **znamienny tym**, że jest do zastosowania w schorzeniach wybranych z grupy: białaczka, w tym nieograniczająco ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, szpiczak mnogi; niedrobnokomórkowy rak płuc, w tym nieograniczająco rak komórek nabłonkowych płuc, gruczolakorak płuc, rak płaskonabłonkowy ludzkiego płuca; rak jelita grubego (okrężnicy), w tym nieograniczająco gruczolakorak jelita grubego, rak nabłonka okrężnicy; nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, w tym nieograniczająco rak mózgu, taki jak glejak; czerniak, w tym nieograniczająco czerniak złośliwy, czerniak nabłonka, czerniak nienabłonkowy; nowotwór jajnika, w tym nieograniczająco nabłonkowy rak jajnika, torbielakogruczolakorak jajnika; nowotwór nerki, w tym nieograniczająco rak nerkowokomorkowy; nowotwór prostaty, w tym nieograniczająco gruczolakorak prostaty; nowotwór piersi, w tym nieograniczająco gruczolakorak piersi, zapalny rak piersi, gruczolakorak z przerzutami; rak żołądka; rak trzustki; mięsak i rak trzonu macicy, jak i jego lekooporny wariant; rak szyjki macicy; rak pęcherza.
11. Związek określony którymkolwiek z zastrzeżeń 1–3 do zastosowania według któregokolwiek z zastrzeżeń 8–10, **znamienny tym**, że jest do zastosowania w schorzeniach wybranych z grupy: rak jajnika, czerniak, rak trzustki, rak płuca, rak wątroby, rak żołądka, złośliwy niedojrzały nowotwór neuroektodermalny, białaczka bifenotypowa czy białaczka szpikowa.