



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329561**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

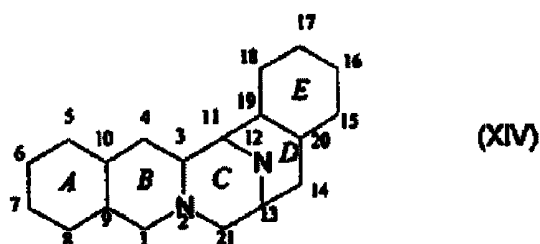
C07D 515/22 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20025445	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.05.15 PCT/GB2001/02110
(22)	Inng.dag	2002.11.14	(85)	Videreføringsdag	2002.11.14
(24)	Løpedag	2001.05.15	(30)	Prioritet	2000.05.15, GB, 0001852
(41)	Alm.tilgj	2003.01.14			
(45)	Meddelt	2010.11.15			
(73)	Innehaver	Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, ES-28760 MADRID, Spania			
(72)	Oppfinner	Carmen Cuevas, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, ES-28760 MADRID, Spania Ignacio Manzanares, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, ES-28760 MADRID, Spania Marta Perez, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, 28760 Madrid, ES-, Spania Maria Jesus Martin, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, 28760 Madrid, ES-, Spania Simon Munt, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, ES-28760 MADRID, Spania Alberto Rodriguez, c/o Pharma Mar SA, Calle de la Calera, 3, Polígono Industrial de Tres Cantos, 28760 Madrid, ES-, Spania			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Forbindelser som er analoger av ET-743, farmasøytiske preparater som omfatter en slik forbindelse, og anvendelse av forbindelsene til fremstilling av farmasøytiske preparater for anvendelse ved behandling av tumorer			
(56)	Anførte publikasjoner	J.Am.Chem.Soc. ,vol 118, 1996, s 9202-9203 , US 5 721 362			
(57)	Sammen drag				

Antitumorforbindelser med ecteinascidinets kondenserte femleddede ringstruktur, med formelen (XIV):



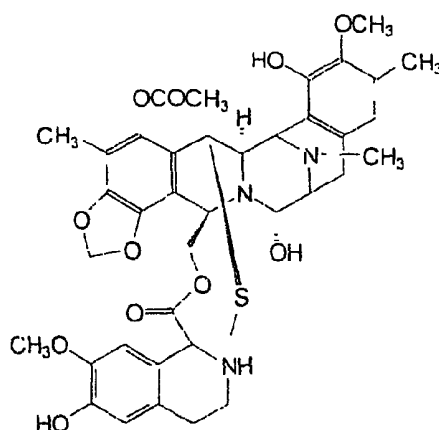
Forbindelsene har ingen 1,4-brodannende gruppe slik som ecteinascidinene. De har i C-1-stillingen en substituent som er en eventuelt beskyttet eller derivatisert aminometylengruppe eller en eventuelt beskyttet eller derivatisert hydroksymetylengruppe.

Den foreliggende oppfinnelse angår forbindelser som er analoger av ecteinascidin 743, ET-743, farmasøytiske preparater som omfatter en slik forbindelse, og anvendelse av forbindelsene til fremstilling av farmasøytiske preparater for anvendelse ved behandling av tumorer.

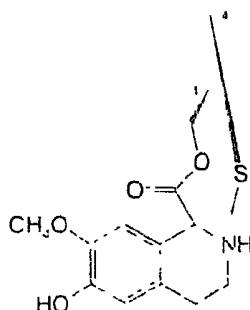
BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Europeisk patentskrift nr. 309 477 angår ecteinascidiner 729, 743, 745, 759A, 759B og 770. Det er redegjort for at ecteinascidinforbindelsene oppviser antibakterielle egenskaper og andre nyttige egenskaper. Ecteinascidin 743 undergår nå kliniske forsøk som et antitumormiddel.

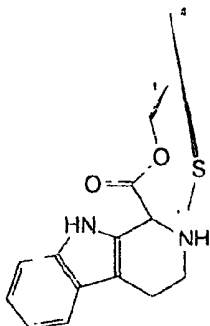
Ecteinascidin 743 har en kompleks tris-(tetrahydroisokinolinfenol)-struktur med den følgende formel (I):



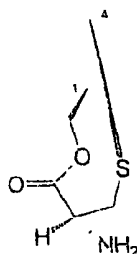
I ecteinascidin 743 har 1,4-broen en struktur med formel (IV):



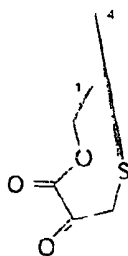
Andre kjente ecteinascidiner innbefatter forbindelser med et annet broforbundet ringsystem, så som det som finnes i ecteinascidin 722 og 736, hvor broen har en struktur med formel (V):



ecteinascidiner 583 og 597, hvor broen har en struktur med formel (VI):



og ecteinascidin 594 og 596, hvor broen har en struktur med formel (VII):



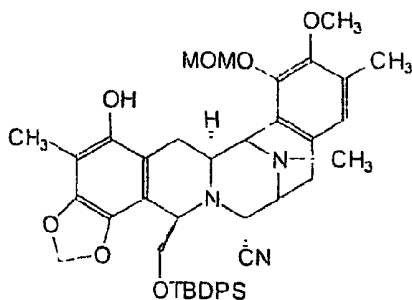
Den fullstendige struktur for disse og beslektede forbindelser er gitt i J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023.

Ecteinascidinene fremstilles for tiden ved å isoleres fra ekstrakter av det marine kappedyr *Ecteinascidin turbinata*. Utbyttet er lavt, og man har forsøkt å finne alternative fremstillingsprosesser.

En syntese prosess for fremstilling av ecteinascidinforbindelser er beskrevet i US patentskrift nr. 5 721 362, se også WO 9812198. Den der beskrevne fremgangsmåte er omstendelig og komplisert. For å illustrere dette kan nevnes at det er gitt 38 eksempler som beskriver ett eller flere trinn av syntesesekvensen som fører frem til ecteinascidin 743.

Krav 25 i US patentskrift nr. 5 721 362 er rettet på et mellomprodukt som er en fenolforbindelse med en gitt formel (11), som her også vil bli henvist til som

Mellomprodukt 11 eller Int-11. Det har den følgende bis-(tetrahydroisokinolinfenol)-struktur (II):

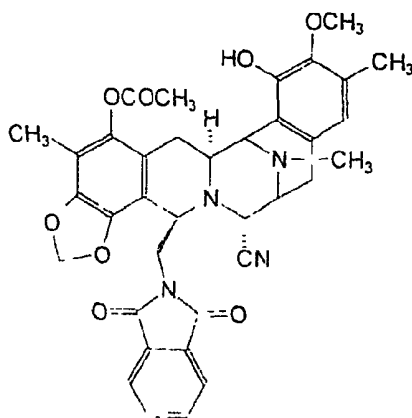


5

hvor MOM er en metoksymetylsubstituent og TBDPS er en tert.-butyldifenylsilylsubstituent.

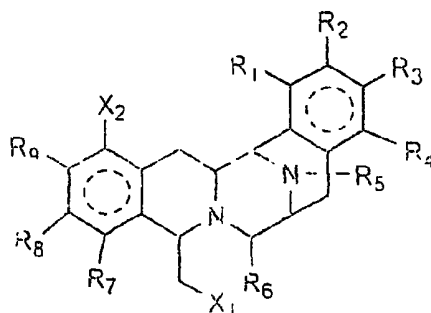
Ut fra Mellomprodukt 11 er det mulig å syntetisere et annet interessant antitumormiddel, ftalascidin, se Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999.

10 Ftalascidin er et bis-(tetrahydroisokinolinfenol)-derivat med formel (III):



Mer generelt beskrives ftalascidin og beslektede forbindelser i WO 0018233.

15 Krav 1 er rettet på forbindelser med formel:



hvor hver av substituentgruppene angitt ved $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ og R_9 på uavhengig basis er valgt blant H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHC(O)R', CN, halogen, =O, C(=O)H, C(=O)R', CO₂H, CO₂R', C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₂-C₁₂-alkynyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert aralkyl og substituerte eller usubstituerte heteroaromatiske grupper;

hvor hver av gruppene R' uavhengig av hverandre er valgt blant H, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogen, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, C₁-C₁₂-alkyl, C₂-C₁₂-alkenyl, C₂-C₁₂-alkynyl, aryl, aralkyl og heteroaromatiske grupper;

hvor hver stiplet sirkel betegner én, to eller tre eventuelle dobbeltbindinger;

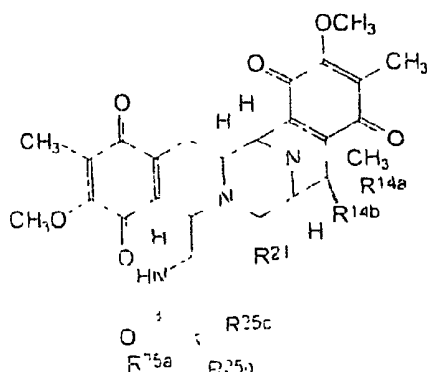
hvor R_7 og R_8 kan være sammenbundet til et karbosyklisk eller heterosyklisk ringsystem; og hvor X_1 og X_2 uavhengig av hverandre er som ovenfor angitt for R_1 - R_8 , og dessuten kan ha andre tillatte betydninger.

Videre er det kjent naturlig forekommende forbindelser som mangler et broforbundet ringsystem. Disse innbefatter de bis-(tetrahydroisokinolinkinon)-antitumor-antimikrobielle antibiotikaer safraciner og saframyciner, og de marine, naturlig forekommende produkter renieramiciner og xestomycin som isoleres fra dyrkede mikrober eller svamper. De har alle et felles dimert tetrahydroisokinolin-karbonskjelett. Disse forbindelser kan klassifiseres i fire typer, typer I-IV, med hensyn til de aromatiske ringers oksidasjonsmønster.

Type I, dimere isokinolinkinoner, utgjør et system med formel (VIII) som som oftest forekommer i denne klasse forbindelser, se den etterfølgende tabell I.

Tabell I

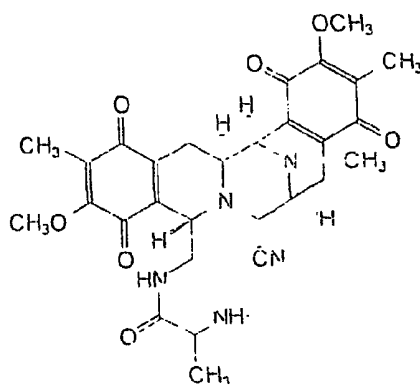
Strukturen av saframycin-antibiotika av type I



	Substituent					
Forbindelse	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframycin A	H	H	CN	O	O	CH ₃
saframycin B	H	H	H	O	O	CH ₃
saframycin C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
saframycin G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
saframycin H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
saframycin S	H	H	OH	O	O	CH ₃
saframycin Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframycin Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframycin Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
saframycin Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
saframycin Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
saframycin Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
saframycin AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
saframycin AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
saframycin AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
saframycin AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
saframycin AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

^aanvisningene er utvekslbare.

^bhvor gruppen Q har formelen (IX):



5

Aromatiske ringer av type I finnes i saframyciner A, B og C; i G og H; og i S isolert fra *Streptomyces lavendulae* som underordnede bestanddeler. Et cyanderivat av saframycin A, betegnet cyankinonamin, er kjent fra japanske Kokai JP-A2 59/225189 og 60/084288. Saframyciner Y₃, Yd₁, Ad₁ og Yd₂ ble fremstilt av *S. lavendulae* ved direkte biosyntese, med dertil egnet supplering av dyrkningsmediet. Også saframyciner Y_{2b}- og Y_{2b-d}-dimerer dannet ved binding av nitrogenet på den ene enhets C-25 til den andre

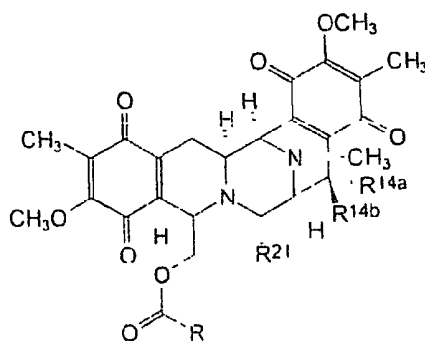
10

enhets C-14 er blitt fremstilt i supplert dyrkningsmedium av *S. lavendulae*. Saframyciner $AR_1 (=AH_2)$, som er et mikrobielt reduksjonsprodukt av saframycin A ved C-25 produsert av *Rhodococcus amidophilus*, fremstilles også ved ikke-stereoselektiv kjemisk reduksjon av saframycin A med natriumborhydrid som en blanding av epimerer i forholdet 1:1, etterfulgt av kromatografisk separasjon (den andre isomer AH_1 er mindre polar). Det ytterligere reduserte produkt saframycin AR_3 , 21-decyan-25-dihydrosaframycin A (= 25-dihydrosaframycin B) ble fremstilt ved den samme mikrobielle omdannelse. En annen type mikrobiell omdannelse av saframycin A ved bruk av en art *Nocardia* ga saframycin B, og ytterligere reduksjon med en art *Mycobacterium* ga saframycin AH^1Ac . Også 25-O-acetatene av saframycin AH_2 og AH_1 er blitt fremstilt kjemisk for biologiske undersøkelser.

Forbindelser av type I med formel (X) er også blitt isolert fra marine svamper, se tabell II.

Tabell II

Strukturer av forbindelser av type I isolert fra marine svamper



	Substituent			
	R^{14a}	R^{14b}	R^{21}	R
renieramycin A	OH	H	H	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
renieramycin B	OC_2H_5	H	H	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
renieramycin C	OH	O	O	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
renieramycin D	OC_2H_5	O	O	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
renieramycin E	H	H	OH	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
renieramycin F	OCH_3	H	OH	$-C(CH_3)=CH-CH_3$
xestomycin	OCH_3	H	H	$-CH_3$

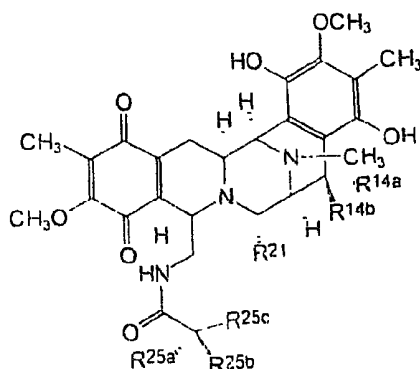
Renieramyciner A-D ble isolert fra den antimikrobielle ekstrakt av en svamp, en art *Reniera* innsamlet i Mexico, sammen med de biogenetisk beslektede monomere

isokinoliner renieron og beslektede forbindelser. Strukturen av renieramycin A ble først tilkjent invertert stereokjemi ved C-3, C-11 og C-13. Imidlertid har en nøye undersøkelse av ¹H-NMR-dataene for nye, beslektede forbindelser renieramyciner E og F, som er blitt isolert fra den samme svamp innsamlet i Palau, vist at ringkoblingen i renieramyciner var identisk med den i saframyciner. Dette resultat førte til den konklusjon at den tidligere tilkjente stereokjemi av renieramyciner A-D må være den samme som saframycinenes.

Xestomycin ble funnet i en svamp, en art *Xestospongia* innsamlet fra vann i Sri Lanka.

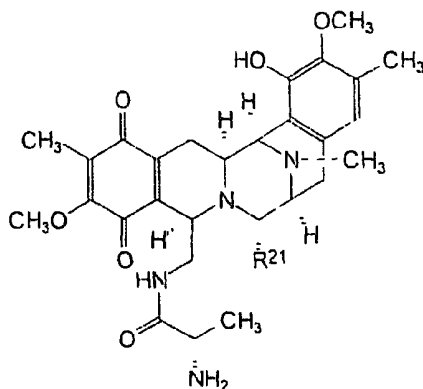
Forbindelser av type II med formel (XI) med en redusert hydrokinonring innbefatter saframyciner D og F, isolert fra *S. lavendulae*, og saframyciner Mx-1 og Mx-2, isolert fra *Myxococcus xanthus*. Se tabell III.

Tabell III
Forbindelser av type II



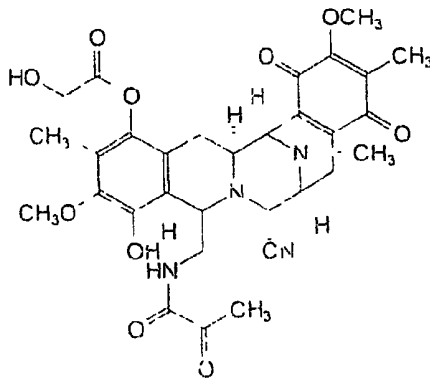
Forbindelse	Substituenter					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframycin D	O	O	H	O	O	CH ₃
saframycin F	O	O	CN	O	O	CH ₃
saframycin Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
saframycin Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂

Skjelettet av type III er funnet i antibiotikaene safraciner A og B, som er blitt isolert fra dyrket *Pseudomonas fluorescens*. Disse antibiotikaene med formel (XII) utgjøres av en tetrahydroisokinolinkinonunderenhet og en tetrahydroisokinolin-fenolunderenhet.



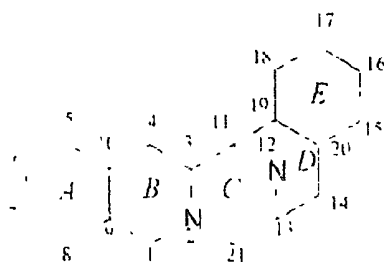
R^{21} er her -H i safracin A og -OH i safracin B.

- Også saframycin R, den eneste forbindelse som ble klassifisert som
 5 forbindelse med skjelett av type IV, ble isolert fra *S. lavendulae*. Denne forbindelse med
 formel (XIII), bestående av en hydrokinonring med en glykolestersidekjede på det ene av
 de fenoliske oksygenatomer, er muligens en forløper for saframycin A på grunn av dens
 moderate toksisitet.



10

Alle disse kjente forbindelser har et kondensert femringssystem (A)-(E) som
 vist ved den følgende struktur med formel (XIV):

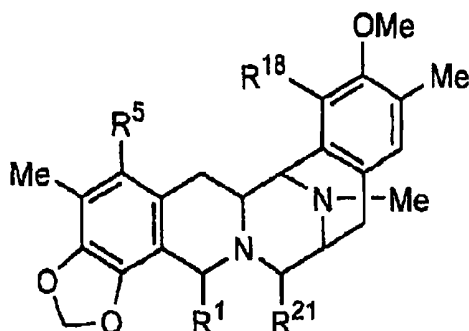


15

Ringene A og E er fenoliske i ecteinascidinene og enkelte andre forbindelser,
 mens ringene A og E er kinoliske i andre forbindelser, spesielt i saframycinene. I de kjente
 forbindelser er ringene B og D tetrahydro, mens ringen C er perhydro.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes forbindelser med formelen:



5 hvori:

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvori R^a er alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl eller aminosyre-acyl;

R^5 er $-\text{OR}''$ hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksy-karbonyl; eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvori R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl;

R^{21} er $-\text{CN}$;

eller

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er H; alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl; aminosyre-acyl eller alkyl-O-CO-;

R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksy-karbonyl; eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl;

R^{21} er $-\text{OH}$;

hvor

alkyl har 1 til 12 karbonatomer;

sykloalkyl har 3 til 12 karbonatomer;

alkenyl har 2 til 12 karbonatomer;

arylggruppen har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 karbonatomer;

heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer, hvert bestående av N, O og S;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Med den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes nye forbindelser med det kondenserte femringssystem (A) til (E). Spesielt tilveiebringes nye forbindelser som kan fremstilles ut fra mellomprodukter beskrevet i WO 9812198 eller etter en ny fremgangsmåte som utgjør en del av patentinnhaverens WO 0069862, publisert 23. november

2000, som angår hemisyntesemetoder og nye forbindelser. I det foreliggende patent kreves prioritet fra denne PCT-innlevering.

I WO 0069862 beskrives forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av ecteinascidinforbindelser, deriblant ecteinascidin 743, samt ecteinascidin-analoger, inklusive ftalascidin. Den foreliggende oppfinnelse er til dels basert på bruk av mellom-
5 produkter ifølge WO 0069862 for fremstilling av ytterligere analoger av ecteinascidinene.

FORETRUKNE UTFØRELSESFORMER

Det har vist seg at forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppviser eksepsjonell
10 aktivitet ved behandling av kreft, som f.eks. leukemier, lungekreft, tykktarmskreft, nyre-
kreft og melanom.

Med oppfinnelsen tilveiebringes det således forbindelser for anvendelse i en metode for behandling av ethvert pattedyr, spesielt mennesker, som er rammet av kreft, hvilken metode omfatter administrering til det rammede individ av en terapeutisk effektiv
15 mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk preparat inneholdende en slik forbindelse.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater som inneholder én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen som aktiv bestanddel.

Eksempler på farmasøytiske preparater innbefatter ethvert fast stoff
20 (tabletter, piller, kapsler, granuler osv.) eller væsker (oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner) med egnet sammensetning for oral, topisk eller parenteral administrering, og de kan inneholde den rene forbindelse eller foreligge som en kombinasjon med en hvilken som helst bærer eller med andre farmakologisk aktive forbindelser. Disse preparater kan måtte være sterile når de skal administreres parenteralt.

Administrering av forbindelsene eller preparatene ifølge oppfinnelsen kan foretas ved hjelp av en hvilken som helst egnet metode, som f.eks. ved intravenøs infusjon, med orale preparater, intraperitonealt eller intravenøst. Det foretrekkes å anvende infusjonstider på inntil 24 timer, mer foretrukket 2-12 timer, idet 2-6 timer er det mest foretrukne. Korte infusjonstider som tillater utførelse av behandlingen uten over-
30 natting på hospital, er særlig ønskelig. Imidlertid kan infusjonstiden være fra 12 til 24 timer eller lenger, dersom dette er påkrevd. Infusjon kan foretas med passende mellomrom på si fra 2 til 4 uker. Farmasøytiske preparater som inneholder forbindelser ifølge oppfinnelsen, kan gis med liposom- eller nanosfæreinnkapsling, i preparater som avgir den aktive bestanddel over lengre tid, eller kan avgis etter andre standardmetoder.

35 Den riktige dose av forbindelsene vil variere med det gitte preparat, administreringsmåten og de gitte omstendigheter, pasienten og tumoren som skal behandles. Andre faktorer, som alder, kroppsvekt, kjønn, diett, administreringstidspunkt, avføringsmengde, pasientens tilstand, legemiddelkombinasjoner, ømfintlighet og graden

av sykdommen må også tas hensyn til. Administreringen kan foretas kontinuerlig eller periodisk innenfor den maksimalt tålte dose.

Forbindelsene og preparatene ifølge oppfinnelsen kan anvendes sammen med andre legemidler for å tilveiebringe en kombinasjonsterapi. De andre legemidler kan

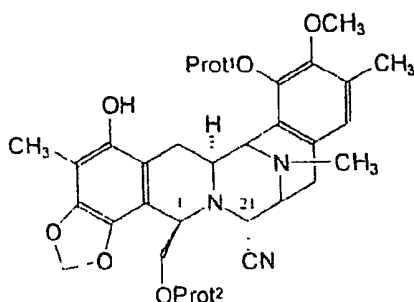
- 5 utgjøre en del av det samme preparat, eller de kan benyttes som et separat preparat for administrering på samme tidspunkt eller på et annet tidspunkt. Identiteten av disse andre legemidler er ikke underlagt spesielle begrensninger, og egnede slike innbefatter:
 - a) legemidler med antimitotisk virkning, spesielt slike som har til hensikt å virke inn på cytoskjelettelementer, deriblant mikrotubulus-modulatorer som f.eks. taxanlegemidler (f.eks. taxol, paklitaxel, taxotere, docetaxel), podofylotoksiner eller vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin);
 - b) antimetabolittlegemidler, som f.eks. 5-fluorouracil, cytarabin, gemcitabin, purinanaloger som f.eks. pentostatin og metotreksat);
 - c) alkyleringsmidler som f.eks. nitrogensennep (som f.eks. cyklofosfamid eller ifosfamid);
 - d) legemidler som skal virke på DNA, som f.eks. antrasyklinlegemidlene adriamycin, doksorubicin, farmorubicin og epirubicin;
 - e) legemidler som skal virke på topoisomeraser, som f.eks. etoposid;
 - f) hormoner og hormonagonister eller -antagonister som f.eks. østrogener, antiøstrogener (tamoksifen og beslektede forbindelser) og androgener, flutamid,
 - 20 leuprorelin, goserelin, cyptron eller octreotid;
 - g) legemidler som skal virke inn på signaloverføringer i tumorceller, deriblant antistoffderivater som f.eks. herceptin;
 - h) alkyleringslegemidler, som f.eks. platinallegemidler (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, paraplatin) eller nitroso-ureaforbindelser;
 - i) legemidler som potensielt innvirker på tumorers meta-stase, som f.eks. matrisemetalloproteinaseinhibitorer;
 - j) generapeutiske midler og antisensemidler;
 - k) antistoffterapeutika;
 - 30 l) andre bioaktive forbindelser av marin opprinnelse, spesielt didemninene, som f.eks. aplidin;
 - m) steroidanaloger, spesielt deksametason;
 - n) antiinflammatoriske legemidler, spesielt deksametason;
 - o) antiemetiske legemidler, spesielt deksametason og
 - 35 p) skjelettmuskelbeskyttere, som f.eks. L-karnitin eller forløper-aminosyrer.

Den foreliggende oppfinnelse strekker seg også til anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et preparat for anvendelse ved behandling av en tumor.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter forbindelser som ikke har noen hydroksygruppe i C-18-stillingen. Videre innbefatter forbindelsene

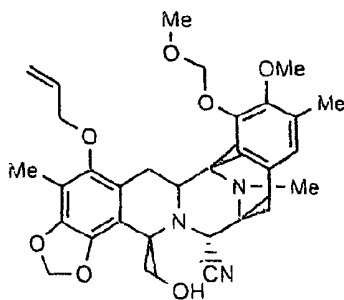
Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter forbindelser som ikke har noen hydroksygruppe i C-18-stillingen. Videre innbefatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen forbindelser som ikke har noen dikarboksimidometylsubstituent, som f.eks. flalimidometyl, i C-1-stillingen. Spesielt tilveiebringes aktive forbindelser hvor substituenten X_1 ikke er som angitt i den nest siste linje på side 19 i WO 0018233.

For den foreliggende oppfinnelse innbefatter en nøkkelklasse av mellomprodukter Mellomprodukt 11 og har den generelle formel (XXI):



hvor Prot^1 og Prot^2 er hydroksy-beskyttende grupper og fortrinnsvis er ulike. Hva Mellomprodukt 11 angår, er gruppen Prot^1 en metoksymetylgruppe, mens Prot^2 er en t-butyldifenylsilylgruppe.

En foretrukken klasse av mellomprodukter innbefatter forbindelsen som her er identifisert som forbindelse **25**, med formel:

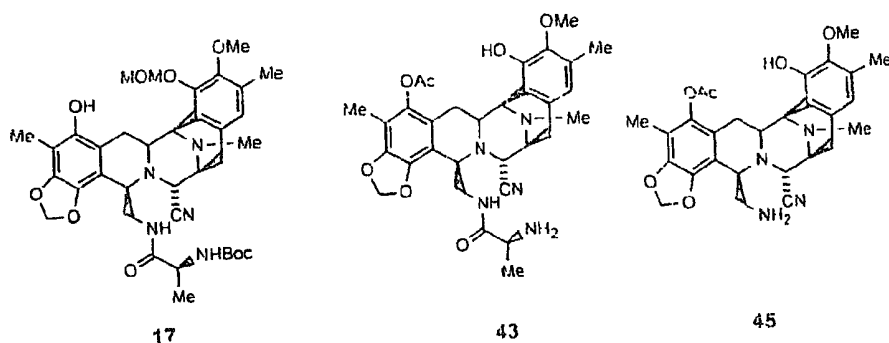


25

Den foretrukne klasse har således den generelle formel hvor gruppen MOM er erstattet med en hvilken som helst annen beskyttende gruppe, og/eller allylgruppen er erstattet med en hvilken som helst annen beskyttende gruppe.

Andre foretrukne mellomprodukter innbefatter forbindelsene som her er identifisert som forbindelser **17**, **43** og **45**.

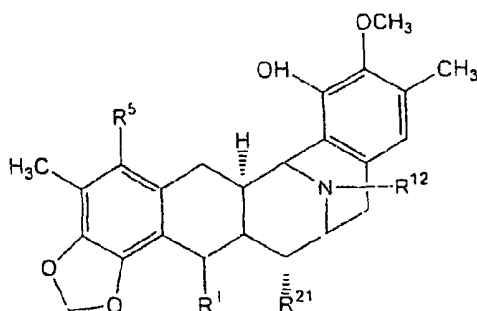
13



Andre N-acylderivater lar seg lett fremstille ut fra forbindelse 45 og utgjør en viktig del av oppfinnelsen. Egnede acylgrupper innbefatter de ovennevnte. De tilsvarende 21-hydroksyforbindelser er også anvendelige og er blant de aktive forbindelser som det her er funnet frem til.

Ut fra aktivitetsdataene og andre betraktninger kan det ses at de aktive forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter en foretrukken klasse av forbindelser med den generelle formel (XXIII):

10



hvor R^1 er som ovenfor angitt og fortrinnsvis er en derivatisert aminometylengruppe med moderat volum;

15 R^5 er som ovenfor angitt og fortrinnsvis er en derivatisert hydroksygruppe med lite volum;

R^{12} er $-CH_3$; og

R^{21} er en hydroksygruppe eller en cyangruppe.

R^1 er hensiktsmessig en hydrofob gruppe, som således ikke har noen fri aminofunksjon, hydroksyfunksjon eller annen hydrofil funksjon. I typiske tilfeller er R^1 en gruppe $-CH_2-NH_2-CO-R^a$, hvor R^a er som ovenfor angitt, men fortrinnsvis har en rett kjede av lengde som er kortere enn 20 atomer, mer fortrinnsvis kortere enn 15 eller 10 atomer, hvor en 1,4-fenylgruppe telles som en kjedelengde på fire atomer, og tilsvarende betraktninger gjelder for andre sykliske grupper (f.eks. er kjedelengden i 1,2-sykloheksyl to), og den rette kjede med færre enn 10, 15 eller 20 atomer kan selv være substituert.

25

Spesielt antyder dataene at det må oppnås en balanse mellom det å ikke ha noen slik gruppe R^a -CO- og det å ha en stor, voluminøs gruppe.

I én variant foretrekkes det at R^1 er uten sykliske grupper, spesielt aromatiske grupper. I en beslektet variant fremstilles ikke i henhold til oppfinnelsen
 5 forbindelsene som er beskrevet i artikkelen Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999. De i henhold til oppfinnelsen foretrukne grupper for R^1 ekskluderer de tilsvarende substituenten CH_2R_2 som er gitt i tabell 1 i nevnte artikkel, og spesifikt gruppene A, B, C og D for R_2 .

R^5 er fortrinnsvis en acetylgruppe.

10 I særlig foretrukne forbindelser er gruppen R^1 acylert på en gruppe $-NH_2$, og det kan f.eks. dannes N-acylderivater ut fra grupper $-CH_2NH_2$ og $-CH_2NH$ -aa. Acylderivatene kan være N-acyl- eller N-tioacyl-derivater av disse. Acylgruppene kan ha formelen $-CO-R^a$, hvor R^a er som angitt og velges slik at den tilfredsstiller de angitte kriterier. Egnede acylgrupper innbefatter alanyl, arginyl, aspartyl, asparagyl, cystyl,
 15 glutamyl, glutaminy, glysyl, histidyl, hydroksyprolyl, isoleucyl, leucyl, lysyl, metionyl, fenylalanyl, prolyl, seryl, treonyl, tyronyl, tryptofyl, tyrosyl, valyl og andre aminosyre-acylgrupper, som kan ha L-konfigurasjon eller D-konfigurasjon. Slike aminosyreacylgrupper har fortrinnsvis aminogruppen derivatisert for å oppnå hydrofobisitet.

I henhold til en variant er gruppen R^1 en derivatisert hydroksymetylen-
 20 gruppe. Tilsvarende betraktninger gjelder som for den derivatiserte aminometylen- gruppe.

Oppfinnelsen strekker seg også til forbindelser hvor de forskjellige substituenten rundt ringen er som angitt i WO 0018233. Således kan det som substituenten i de foreliggende forbindelser velges, etter behov, blant annet blant H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHC(O)R', CN, halogen, =O, C₁-C₆-alkyl,
 25 substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert aralkyl og substituerte eller usubstituerte heteroaromatiske grupper; hvor hver av R'-gruppene er uavhengig valgt blant H, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogen, =O, C(=O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, C₁-C₆-alkyl, fenyl, benzyl og heteroaromatiske grupper.

Egnede halogensubstituenten i forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter
 30 F, Cl, Br og I.

Alkylgruppene har fortrinnsvis fra 1 til 12 karbonatomer, mer foretrukket fra 1 til 8 karbonatomer, ytterligere foretrukket fra 1 til 6 karbonatomer og mest foretrukket 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer. Metyl, etyl og propyl, inklusive isopropyl, er særlig foretrukne alkylgrupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Slik den her benyttes, refererer
 35 betegnelsen "alkyl" seg, med mindre annet er angitt, til både sykliske og ikke-sykliske grupper, skjønt sykliske grupper vil omfatte minst tre karbonledd i ringen.

Foretrukne alkenylgrupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen har én eller flere umettede bindinger og fra 2 til 12 karbonatomer, mer foretrukket fra 2 til 8 karbonatomer, ytterligere foretrukket fra 2 til 6 karbonatomer og mest foretrukket 1, 2, 3 eller 4

karbonatomer. Slik betegnelsen "alkenyl" her benyttes, refererer den seg til så vel sykliske som ikke-sykliske grupper, skjønt rettkjedede eller forgrenede ikke-sykliske grupper vanligvis er de mer foretrukne.

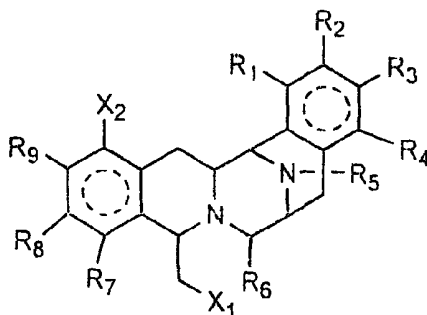
Foretrukne alkoksygrupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter grupper som har én eller flere oksygenbindinger og med fra 1 til 12 karbonatomer, mer foretrukket fra 1 til 8 karbonatomer, ytterligere foretrukket fra 1 til 6 karbonatomer og mest foretrukket 1, 2, 3 eller 4 karbonatomer.

Egnede heteroaromatiske grupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder ett, to eller tre heteroatomer valgt blant N-, O- og S-atomer og innbefatter f.eks. kumarinyl inklusive 8-kumarinyl, kinolinyl inklusive 8-kinolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furyl, pyrrolyl, tienyl, tiazolyl, oksazolyl, imidazolyl, indolyl, benzofuranyl og benzotiazolyl.

Egnede karbosykliske arylgrupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder 1-3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 ringkarbonatomer. Særlig foretrukne karbosykliske arylgrupper innbefatter fenyl, inklusive substituert fenyl som f.eks. 2-substituert fenyl, 3-substituert fenyl, 2,3-substituert fenyl, 2,5-substituert fenyl, 2,3,5-substituert og 2,4,5-substituert fenyl, inklusive slike tilfeller hvor én eller flere av fenylsubstituentene utgjøres av en elektronuttrekkende gruppe som f.eks. halogen, cyan, nitro, alkanoyl, sulfinyl, sulfonyl og lignende; naftyl, inklusive 1-naftyl og 2-naftyl; bifenylyl; fenantryl; og antracyl.

Henvisninger i dette skrift til substituerte grupper i forbindelsene ifølge oppfinnelsen refererer seg til den spesifiserte gruppe som kan være substituert i én eller flere tilgjengelige stillinger med én eller flere egnede grupper, f.eks. halogen som f.eks. fluor, klor, brom og jod; cyan; hydroksyl; nitro; azido; alkanoyl som f.eks. en C₁₋₆-alkanoylgruppe som f.eks. acyl og lignende; karboksamido; alkylgrupper innbefattende de grupper som har fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer og mest foretrukket 1-3 karbonatomer; alkenyl- og alkynylgrupper innbefattende grupper som har én eller flere umettede bindinger og fra 2 til 12 karbonatomer eller fra 2 til 6 karbonatomer; alkoksygrupper som har én eller flere oksygenbindinger og fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer; aryloksy. som f.eks. fenoksy; alkyltio-grupper, inklusive de grupper som har én eller flere tioeterbindinger og fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer; alkylsulfinylgrupper, inklusive de grupper som har én eller flere sulfinylbindinger og fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer; alkylsulfonylgrupper, inklusive de grupper som har én eller flere sulfonylbindinger og fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer; amino-alkylgrupper, som f.eks. grupper med ett eller flere N-atomer og fra 1 til 12 karbonatomer eller fra 1 til 6 karbonatomer; karbosyklisk aryl med 6 eller flere karbonatomer, spesielt fenyl (idet R f.eks. er en substituert eller usubstituert bifenylylgruppe); og aralkyl, som f.eks. benzyl.

Uten krav om å være uttømmende vil symbolene i formelen:



for foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen, ha én eller flere av de følgende definisjoner:

R₁ er -OR, hvor R er H, acyl, spesielt acetyl, alkyl-CO- (hvor alkyl har inntil 12 karbonatomer og spesielt har et odde antall karbonatomer, som f.eks. 3, 5, 7 og 9), sykloalkyl-alkyl-CO-, og spesielt alkylgrupper med en terminal sykloheksylgruppe og inntil seks ytterligere karbonatomer i sidekjeden, eller en beskyttende gruppe, spesielt metoksymetyl, og R₁ mer spesielt er OH.

R₂ er metoksy.

R₃ er metyl.

R₄ er hydrogen.

R₅ er metyl.

R₆ er -CN eller -OH.

X₁ er -NHR', -NH-aa-R' eller -OR', hvor aa er en aminosyreacylgruppe, spesielt alanin, fenylalanin, cystein, prolin, valin, arginin, tryptofan eller annen aminosyre. Andre muligheter for X₁ innbefatter -N(R')₂, -N(R')-aa-R' og -N-(aa-R')₂. I tilfellet av bruk av en gruppe -aa-R' står R' vanligvis på aminosyrens aminogruppe, og det kan være til stede to slike substituenten. R' er fortrinnsvis H; alkyl-CO- (hvor alkylgruppen har inntil 25 karbonatomer, som f.eks. inntil 17, 19 eller 21 karbonatomer og fortrinnsvis har et odde antall karbonatomer svarende til en fettsyrekarboksylsyre med et jevnt antall karbonatomer eller også et lavt antall karbonatomer som f.eks. fra 1 til 6), spesielt CH₃-(CH₂)_n-CO- hvor n f.eks. er 1, 2, 4, 12 eller 16; alkenyl, spesielt allyl; halogenalkyl-CO-, spesielt CF₃-CO-; sykloalkyl-alkyl-CO-, fortrinnsvis alkylgrupper med en terminal sykloheksylgruppe og inntil seks ytterligere karbonatomer i sidekjeden, spesielt sykloheksyl-(CH₂)_n-CO- hvor n er f.eks. 1 eller 2; halogenalkyl-O-CO-, spesielt trikloretoksykarbonyl; arylalkyl-CO- eller arylalkenyl-CO-, spesielt fenyl-metyl/etyl/vinyl-CO-, hvor aryl kan være substituert, som i trifluormetylcinnamoyl; eventuelt substituert heteroaryl-CO-, hvor substituentene og den heterosykliske gruppe er som redegjort for på annet sted, som f.eks. i 2-klornikotinoyl; alkenyl-CO-, spesielt krotonyl; eventuelt substituert aminoalkyl-CO-, spesielt aminosyreacyl, spesielt alanin, fenylalanin, cystein, prolin, valin, arginin.

tryptofan eller annen aminosyre, eller et derivat derav, som f.eks. i Boc, fenylalanin, valin, prolin, arginin eller tryptofan, eller som i fenetylalanin, trifluoretylacetylalanin, trifluordiacetylalanin og isomerer derav, eller diacetyl- eller dipropionyl-trifluoracetyl, eller som i Cbz-Val-; eller andre muligheter, som f.eks. en beskyttende gruppe som i en

5 alkoksykarbonylgruppe, som f.eks. Boc eller PhNR'CS. De forskjellige grupper kan være substituert som angitt annetsteds i denne beskrivelse.

R₇ og R₈ er -O-CH₂-O.

R₉ er metyl.

X₂ er -OR", hvor R" fortrinnsvis er H; alkyl-CO-, spesielt acetyl; halogenalkyl-CO-,

10 spesielt trifluormetylkarbonyl eller klormetylkarbonyl eller 2-kloretylkarbonyl eller perfluorpropylkarbonyl.

Av spesiell interesse er forbindelser hvor:

R₁ er -OR, hvor R er H eller acetyl, alkyl-CO-, spesielt n-propyl-CO-, idet R₁ mer spesielt er OH.

15 R₂ er metoksy.

R₃ er metyl.

R₄ er hydrogen.

R₅ er metyl.

R₆ er -CN eller -OH.

20 X₁ er -NHR', hvor R' fortrinnsvis er alkenyl, spesielt allyl, alkyl-CO- (hvor alkyl har 1-6 karbonatomer, spesielt CH₃-(CH₂)_n-CO- hvor n f.eks. er 1-6, og mer spesielt 1-4); sykloalkyl-alkyl-CO-, spesielt sykloheksyl-(CH₂)_n-CO hvor n er 1 eller 2; arylalkyl-CO- eller arylalkenyl-CO-, spesielt fenetylkarbonyl, fenylvinylkarbonyl eller benzyllkarbonyl, alkenyl-CO-, spesielt CH₃-CH=CH-CO-; aminosyreacyl, spesielt Cbz-Val-; eventuelt

25 substituert heteroaryl-CO-, spesielt 2-klorpyridinylkarbonyl; eller X₁ er -NH-aa-R' hvor aa er alanin, fenylalanin, tryptofan eller valin; R' er en aminosubstituent og er arylalkyl-CO-, spesielt fenetylkarbonyl eller benzyllkarbonyl; alkyl-CO- (hvor alkyl har 1-6 karbonatomer, spesielt CH₃-(CH₂)_n-CO- hvor n f.eks. er 1-6 og mer spesielt 1, 2 eller 4; alkenyl-CO-, spesielt CH₃-CH=CH-CO-; eller en beskyttende

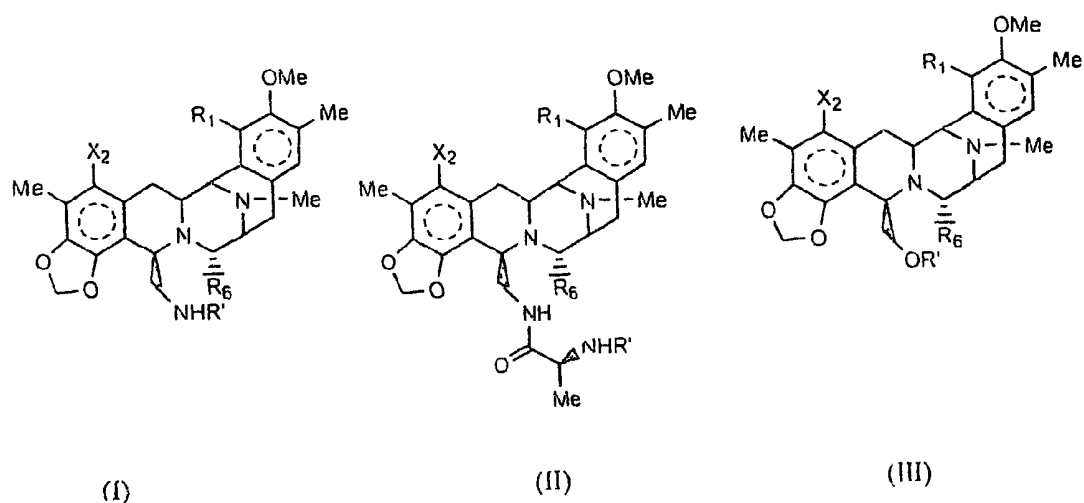
30 gruppe, spesielt alkylloksy-CO som i Boc; eller X₁ er -OR' hvor R' fortrinnsvis er alkyl-CO- (hvor alkyl har 1-6 karbonatomer, spesielt CH₃-(CH₂)_n-CO- hvor n f.eks. er 1-6, mer spesielt 2; arylalkyl-CO- eller arylalkenyl-CO-, spesielt fenetylkarbonyl, fenylvinylkarbonyl eller trifluormetylcinnamoyl.

R₇ og R₈ er -O-CH₂-O-.

35 R₉ er metyl.

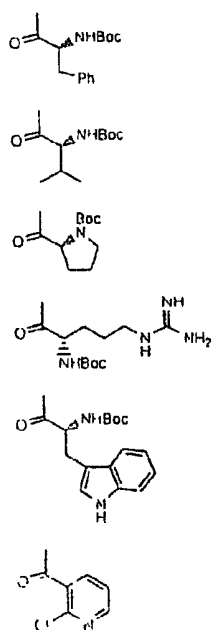
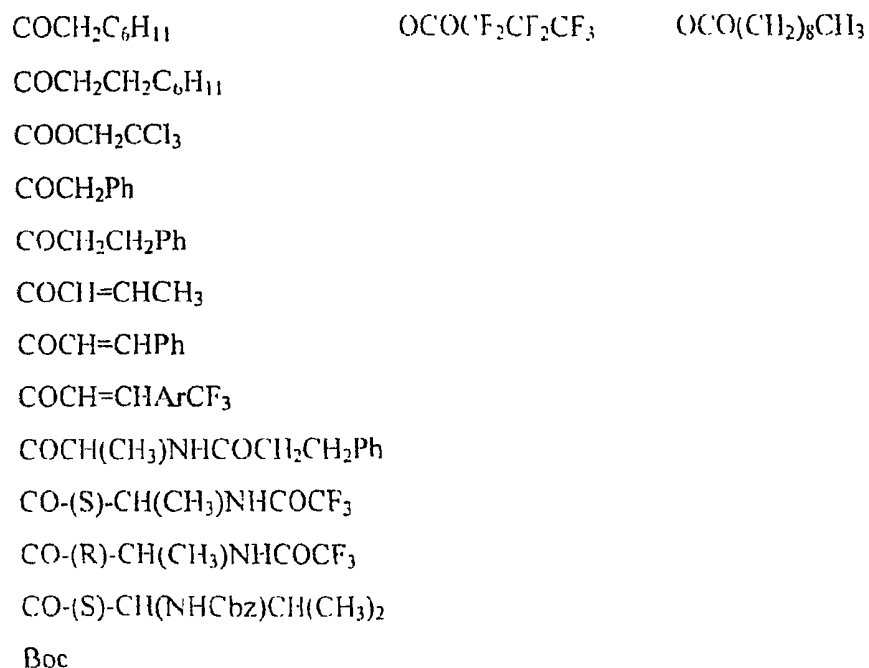
X₂ er -OR", hvor R" er H; acetyl, allyloksykarbonyl, klormetylkarbonyl eller perfluorpropylkarbonyl; og R" mer spesielt er H; acetyl eller allyloksykarbonyl.

Særlig foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse er de nye ecteinascidin-lignende forbindelser med de følgende generelle strukturer I, II og III, som er blitt fremstilt ut fra forbindelser 17, 25, 43 og 45 avledet fra cyansafracin B. Forbindelse 25 svarer til det syntetiske mellomprodukt 3 som er beskrevet i US patentskrift nr. 6 124 292.



hvor R', X₂, R₁ og R₆ uavhengig av hverandre er valgt blant de nedenfor angitte grupper:

R'	X ₂	R ₁	R ₆
H	OH	OH	CN
CH ₂ CH=CH ₂	OAc	OAc	OH
COCH ₂ CH ₃	OCCH ₂ CH=CH ₂	OMOM	
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	COOCH ₂ CH=CH ₂	COCH ₂ C ₆ H ₁₁	
CO(CH ₂) ₄ CH ₃	COOCF ₃	COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁	
	COCH ₂ Cl	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	
	COCH ₂ CH ₂ Cl	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	



5

I forbindelsene ifølge oppfinnelsen er R^1 i typiske tilfeller aminometylen eller amidometylen, eller R^1 danner sammen med R^4 en gruppe (IV) eller (V). Egnede amidometyलगруpper innbefatter dem med formelen $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHCH}_3-\text{NH}_2$ avledet fra alanin og tilsvarende grupper avledet fra andre aminosyrer, spesielt fra så vel D-
 10 konfigurasjonen som L-konfigurasjonen av glysin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, metionin, cystein, aspartat, asparagin, glutamatsyre, glutamin, lysin,

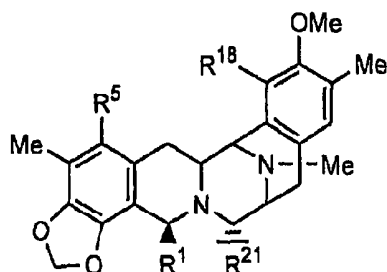
arginin, prolin, serin, treonin, histidin og hydroksyprolin. En generell formel for gruppen R^1 blir da $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$, hvor aa angir en acylaminosyregruppe.

5 Gruppen R^1 kan acyleres på en gruppe $-\text{NH}_2$, og f.eks. N-acylderivater kan dannes ut fra grupper $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ og $-\text{CH}_2\text{-NH-aa}$. Acylderivatene kan være N-acyl- eller N-tioacylderivater av disse, samt sykliske amider. Acylgruppene kan f.eks. være alkanoyl, halogenalkanoyl, arylalkanoyl, alkenoyl, heterosyklylacyl, aroyl, arylaroyl, halogenaroyl, nitroaroyl eller andre acylgrupper. Acylgruppene kan ha formelen $-\text{CO-R}^a$, hvor R^a kan utgjøres av forskjellige grupper som f.eks. alkyl, alkoksy, alkylen, arylalkyl, arylalkylen, aminosyreacyl eller heterosyklyl, hvilke eventuelt kan være substituert med halogen, cyan, nitro, karboksyalkyl, alkoksy, aryl, aryloksy, heterosyklyl, heterosyklyloksy, alkyl, amino eller substituert amino. Andre acyleringsmidler inkluderer isotiocyanater, som f.eks. arylisotiocyanater, spesielt fenylisocyanat. Alkyl-, alkoksy- eller alkylengruppene som kan utgjøre R^a , har hensiktsmessig fra 1 til 6 eller 12 karbonatomer og kan være rettkjedede, forgrenede eller sykliske. Typiske arylgrupper er fenyl, bifenyl og naftyl. Heterosyklylgrupper kan være aromatiske eller helt eller delvis umettede og har hensiktsmessig 4-8 ringatomer, mer foretrukket 5 eller 6 ringatomer, med ett til tre heteroatomer valgt blant nitrogen, svovel og oksygen.

Uten å utelukke andre muligheter innbefatter typiske grupper R^a alkyl, halogenalkyl, alkoksyalkyl, halogenalkoksyalkyl, arylalkylen, halogenalkylarylalkylen, acyl, halogenacyl, arylalkyl, alkenyl og aminosyre. Eksempelvis kan $R^a\text{-CO-}$ være acetyl, trifluoracetyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, isovalerylkarbonyl, trans-3-(trifluormetyl)-cinnamoylkarbonyl, heptafluorbutyrylkarbonyl, dekanoylkarbonyl, trans-cinnamoylkarbonyl, butyrylkarbonyl, 3-klorpropyonylkarbonyl, cinnamoylkarbonyl, 4-metyl-cinnamoylkarbonyl, hydrocinnamoylkarbonyl, eller trans-heksenoylkarbonyl, eller alanyl, arginyl, aspartyl, asparagyl, cystyl, glutamyl, glutaminy, glysyl, histidyl, hydroksyproyl, isoleucyl, leucyl, lysyl, metionyl, fenylalanyl, prolyl, seryl, treonyl, tyronyl, tryptofyl, tyrosyl eller valyl, samt andre mindre vanlige aminosyreacylgrupper, foruten ftalimido og andre sykliske amider. Andre eksempler vil kunne finnes blant de oppførte beskyttende grupper.

30 Forbindelser i hvilke $-\text{CO-R}^a$ er avledet fra en aminosyre og innbefatter en aminogruppe, kan selv danne acylderivater. Egnede N-acyl-givere innbefatter dipeptider, som i sin tur kan danne N-acylderivater.

I typiske tilfeller faller en forbindelse ifølge oppfinnelsen inn under formelen:



hvor R^1 , R^5 , R^{18} og R^{21} er som ovenfor angitt.

I slike foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen kan R^1 være $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$.

R^a kan være $-\text{aa}-R^b$, hvor aa er aminosyreacyl og R^b er som angitt for R^a .

- 5 Aminosyreacylgruppen er eventuelt ytterligere substituert med én eller flere grupper R^a .

I andre foretrukne forbindelser vil R^1 være $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-R^b$, hvor aa er en aminosyre og R^b er hydrogen; en beskyttende gruppe; arylalkenyl-CO-; halogenalkyl-CO-; alkyl-CO-; arylalkyl-CO-; eller aminosyreacyl. Slike forbindelser innbefatter dem hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-R^b$, hvor aa er alanin og R^b er hydrogen, Boc, $\text{PhNHCS}-$, $\text{CF}_3\text{CO}-$,
 10 $\text{PhNACCS}-$, trifluorcinnamoyl, cinnamoyl, $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}-$, butyryl, 3-klorpropionoyl, hydrocinnamoyl, heksanoyl, fenacetyl, Cbz-val eller acetyl; $-\text{CH}_2-\text{aa}-R^b$, hvor aa er valin og R^b er Cbz eller Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-R^b$, hvor aa er fenylalanin og R^b er Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-R^b$, hvor aa er prolin og R^b er Boc; $-\text{CH}_2-\text{aa}-R^b$, hvor aa er arginin og R^b er Boc; eller $-\text{CH}_2-\text{aa}-R^b$, hvor aa er tryptofan og R^b er Boc.

- 15 R^1 kan være $-\text{CH}_2-\text{NR}^a-\text{aa}-R^b$, hvor aa er en aminosyre, R^a er alkyl-CO- og R^b er halogenalkyl-CO-. Slike forbindelser innbefatter dem hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NR}^a-\text{aa}-R^b$, hvor aa er acetylalanin, R^a er acetyl eller butyryl, og R^b er $\text{CF}_3-\text{CO}-$.

- R^1 kan være $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$, hvor R^a er hydrogen, en beskyttende gruppe, alkyl-CO-; alkenyl-CO-; arylalkenyl-CO-; arylalkyl-CO-; heteroaryl-CO-; sykloalkylalkyl-CO- eller alkenyl. Slike forbindelser innbefatter dem hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$, hvor R^a er hydrogen, Troc, acetyl; isovaleroyl, dekanoyl, cinnamoyl, hydrocinnamoyl, fenylacetyl, propionyl, myristoyl, stearoyl, heksanoyl, krotonyl, klornikotinoyl, sykloheksylacetyl, sykloheksylpropionyl eller allyl.

- 25 R^1 kan være $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er hydrogen; alkyl-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-. Slike forbindelser innbefatter dem hvor R^1 er $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er hydrogen; TBDPS; butyryl; trifluormetylcinnamoyl; cinnamoyl; hydrocinnamoyl.

I disse foretrukne forbindelser er R^5 hensiktsmessig $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO, hvor alkylgruppen har et odde antall karbonatomer, eller ω -sykloheksylalkyl-CO-.

- 30 I disse foretrukne forbindelser er R^{18} hensiktsmessig $-\text{OR}$, hvor R er H, eller alkyl-CO-.

O-acylderivatene er hensiktsmessig alifatiske O-acylderivater, spesielt acylderivater med 1-4 karbonatomer og i typiske tilfeller en O-acetylgruppe, spesielt i 5-stillingen.

Egnede beskyttende grupper for fenoler og hydroksygrupper innbefatter
 5 etere og estere, som f.eks. alkyl, alkoksyalkyl, aryloksyalkyl, alkoksyalkoksyalkyl, alkylsilylalkoksyalkyl, alkyltioalkyl, aryltioalkyl, azidoalkyl, cyanalkyl, kloralkyl, heterosykliske grupper, arylacyl, halogenarylacyl, sykloalkylalkyl, alkenyl, sykloalkyl, alkylarylalkyl, alkoksyarylalkyl, nitroarylalkyl, halogenarylalkyl, alkylaminokarbonyl-arylalkyl, alkylsulfinylarylalkyl, alkylsilyl og andre etere, samt arylacyl, arylalkyl-
 10 karbonat, alifatisk karbonat, alkylsulfinylarylalkylkarbonat, alkylkarbonat, arylhalogen-alkylkarbonat, arylalkenylkarbonat, arylkarbamater, alkylfosfinyl, alkylfosfinotioyl, arylfosfinotioyl, arylalkylsulfonat og andre estere. Slike grupper kan eventuelt være substituert med de ovennevnte grupper i R¹.

Egnede beskyttende grupper for aminer innbefatter karbamater, amider og
 15 andre beskyttende grupper, som f.eks. alkyl, arylalkyl, sulfo- eller halogenarylalkyl, halogenalkyl, alkylsilylalkyl, arylalkyl, sykloalkylalkyl, alkylarylalkyl, heterosyklalkyl, nitroarylalkyl, acylaminoalkyl, nitroarylditioarylalkyl, disykloalkylkarboksamidoalkyl, sykloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, nitroarylalkenyl, heterosyklalkenyl, heterosyklalkyl, hydroksyheterosyklalkyl, alkyliditio, alkoksy- eller halogen- eller alkylsulfinylarylalkyl,
 20 heterosyklalkyl og andre karbamater, samt alkanoyl, halogenalkanoyl, arylalkanoyl, alkenoyl, heterosyklalkyl, aroyl, arylaroyl, halogenaroyl, nitroaroyl og andre amider, foruten alkyl, alkenyl, alkylsilylalkoksyalkyl, alkoksyalkyl, cyanalkyl, heterosyklalkyl, alkoksyarylalkyl, sykloalkyl, nitroaryl, arylalkyl, alkoksy- eller hydroksy-arylalkyl og mange andre grupper. Slike grupper kan eventuelt være substituert med de ovennevnte
 25 grupper i R¹.

Eksempler på slike beskyttende grupper er gitt i de følgende tabeller.

Beskyttelse av gruppen -OH

<u>Etere</u>	<u>Forkortelse</u>
metyl	
metoksymetyl	MOM
benzyloksymetyl	BOM
metoksyetoksymetyl	MEM
35 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl	SEM
metyltiometyl	MTM
fenyltiometyl	PTM
azidometyl	
cyanometyl	

	2,2-diklor-1,1-difluoretyl	
	2-kloretyl	
	2-brometyl	
	tetrahydropyranyl	THP
5	1-etoksyetyl	EE
	fenacyl	
	4-bromfenacyl	
	syklopropylmetyl	
	allyl	
10	propargyl	
	isopropyl	
	sykloheksyl	
	t-butyl	
	benzyl	
15	2,6-dimetylbenzyl	
	4-metoksybenzyl	MPM eller PMB
	o-nitrobenzyl	
	2,6-diklorbenzyl	
	3,4-diklorbenzyl	
20	4-(dimetylamino)karbonylbenzyl	
	4-metylsulfinylbenzyl	Msib
	9-antrylmetyl	
	4-pikolyl	
	heptafluor-p-tolyl	
25	tetrafluor-4-pyridyl	
	trimetylsilyl	TMS
	t-butyl dimetylsilyl	TBDMS
	t-butyl difenylsilyl	TBDPS
	triisopropylsilyl	TIPS
30		
	<u>Estere</u>	
	arylformiat	
	arylacetat	
	aryllevulinat	
35	arylpivaloat	ArOPv
	arylbenzoat	
	aryl-9-fluorkarboksylat	
	arylmetylkarbonat	
	1-adamantylkarbonat	

	t-butylkarbonat	BOC-OAr
	4-metylsulfinylbenzylkarbonat	Msz-Oar
	2,4-dimetylpent-3-ylkarbonat	Doc-Oar
	aryl-2,2,2-trikloretylkarbonat	
5	arylvinyllkarbonat	
	arylbenzylkarbonat	
	arylkarbamat	
	dimetylfosfinyl	Dmp-OAr
	dimetylfosfinotioyl	Mpt-OAr
10	difenylfosfinotioyl	Dpt-Oar
	arylmetsulfonat	
	aryltoluensulfonat	
	aryl-2-formylbenzensulfonat	

15 Beskyttelse av gruppen -NH₂

	<u>Karbamater</u>	<u>Forkortelse</u>
	metyl	
	etyl	
20	9-fluorenylmetyl	Fmoc
	9-(2-sulfo)fluorenylmetyl	
	9-(2,7-dibrom)fluorenylmetyl	
	17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenylmetyl	Tbfmoc
	2-klor-3-indenylmetyl	Climoc
25	benz[f]inden-3-ylmetyl	Bimoc
	2,7-di-t-butyl[9-(10,10-diocks-10,10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl	DBD-Tmoc
	2,2,2-trikloretyl	Troc
	2-trimetylsilyletyl	Teoc
30	2-fenyletyl	hZ
	1-(1-adamantyl)-1-metyletyl	Adpoc
	2-kloretyl	
	1,1-dimetyl-2-kloretyl	
	1,1-dimetyl-2-brometyl	
35	1,1-dimetyl-2,2-dibrometyl	DB-t-BOC
	1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretyl	TCBOC
	1-metyl-1-(4-bifenyl)etyl	Bpoc
	1-(3,5-di-t-butylfenyl)-1,1-metyletyl	t-Burmeoc
	2-(2'- og 4'-pyridyl)etyl	Pyoc

	2,2-bis(4'-nitrofenyl)etyl	Bnpeoc
	n-(2-pivaloylamino)-1,1-dimetyletyl	
	2-[(2-nitrofenyl)ditio]-1-fenyletyl	NpSSPeoc
	2-(n,n-disykloheksylkarboksamido)etyl	
5	t-butyl	BOC
	1-adamantyl	1-Adoc
	2-adamantyl	2-Adoc
	vinyl	Voc
	allyl	Aloc eller Alloc
10	1-isopropylallyl	Ipaoc
	cinnamyl	Coc
	4-nitrocinnamyl	Noc
	3-(3'-pyridyl)prop-2-enyl	Paloc
	8-kinolyl	
15	n-hydroksypiperidinył	
	alkylditio	
	benzyl	Cbz eller Z
	p-metoksybenzyl	Moz
	p-nitrobenzyl	PNZ
20	p-brombenzyl	
	p-klorbenzyl	
	2,4-diklorbenzyl	
	4-metylsulfinylbenzyl	Msz
	9-antryłmetyl	
25	difenylmetyl	
	fenotiazinył-(10)-karbonył	
	n'-p-toluensulfonyłaminokarbonył	
	n'-fenylaminotiokarbonył	
30	<u>Amider</u>	
	formamid	
	acetamid	
	kloracetamid	
	trifluoracetamid	TFA
35	fenylacetamid	
	3-fenylpropanamid	
	pent-4-enamid	
	pikolinamid	
	3-pyridylkarboksamid	

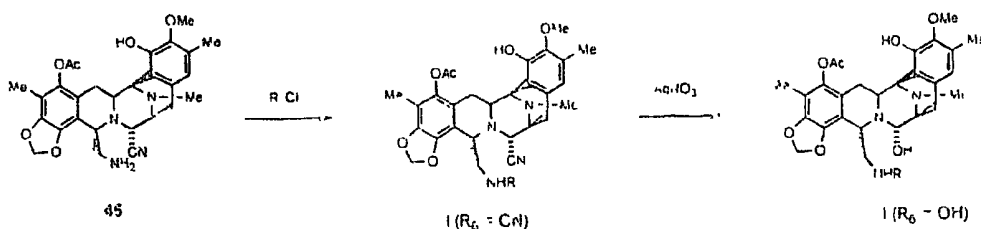
	benzamid	
	p-fenylbenzamid	
	n-ftalimid	
	n-tetraklorftalimid	TCP
5	4-nitro-n-ftalimid	
	n-ditiasuksinimid	Dts
	n-2,3-difenylmaleimid	
	n-2,5-dimetylpyrrol	
	n-2,5-bis(triisopropylsiloksyl)pyrrol	BIPSOP
10	n-1,1,4,4-tetrametyldisiliazasyklopentan- addukt	STABASE
	1,1,3,3-tetrametyl-1,3-disilaisoindolin	BSB
	<u>Spesielle -NH-beskyttende grupper</u>	
15	n-metylamin	
	n-t-butylamin	
	n-allylamin	
	n-[2-trimetylsilyl]etoksy]metylamin	SEM
	n-3-acetoksypropylamin	
20	n-cyanometylamin	
	n-(1-isopropyl-4-nitro-2-okso-3-pyrrolin- 3-yl)amin	
	n-2,4-dimetoksybenzylamin	Dmb
	2-azanorbornener	
25	n-2,4-dinitrofenylamin	
	n-benzylamin	Bn
	n-4-metoksybenzylamin	MPM
	n-2,4-dimetoksybenzylamin	DMPM
	n-2-hydroksybenzylamin	Hbn
30	n-(difenylmetyl)amino	DPM
	n-bis(4-metoksyfenyl)metylamin	
	n-5-dibenzosuberylamin	DBS
	n-trifenylmetylamin	Tr
	n-[(4-metoksyfenyl)difenylmetyl]amino	MMTr
35	n-9-fenylflurenylamin	Pf
	n-ferrocenylmetylamin	Fcm
	n-2-pikolylamin-n'-oksid	
	n-1,1-dimetyltiometylenamin	
	n-benzylidenamin	

	n-p-metoksybenzylidenamin	
	n-difenylmetylenamin	
	n-(5,5-dimetyl-3-okso-1-sykloheksenyl)amin	
	n-nitroamin	
5	n-nitrosoamin	
	difenylfosfinamid	Dpp
	dimetyltiofosfinamid	Mpt
	difenyltiofosfinamid	Ppt
	dibenzylfosforamidat	
10	2-nitrobenzensulfenamid	Nps
	n-1-(2,2,2-trifluor-1,1-difeny)etyl-sulfenamid	TDE
	3-nitro-2-pyridinsulfenamid	Npys
	p-toluensulfonamid	Ts
15	benzensulfonamid.	

Eksempler på foretrukne fremgangsmåter vil først bli vurdert med hensyn til de som utgangsmaterialer benyttede forbindelser 45, 43 og 25. Det vil forstås at de spesifikke substituenten, spesielt i C-5-stillingen og C-18-stillingen, kan variere i lys av denne beskrivelse.

De foretrukne fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene med formler I, II og III beskrives nedenfor i de følgende reaksjonsskjemaer med eksempler på typiske substituentgrupper.

25 Reaksjonsskjema 1



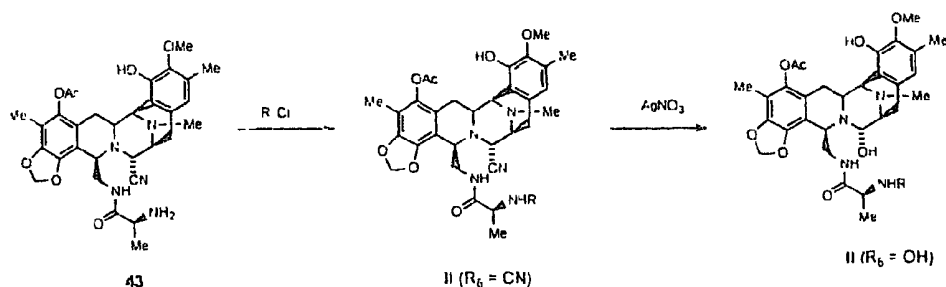
Som vist i Reaksjonsskjema 1, er det første trinn for fremstilling av de foretrukne forbindelser (I) (hvor R₁ = OH, X₂ = OAc og R₆ = CN eller OH) ifølge oppfinnelsen ut fra forbindelse 45 omdannelsen av aminogruppen til amidgruppen, som gir et høyt utbytte.

Etter acylering av aminogruppen utføres som det andre trinn omdannelsen av gruppen CN til en gruppe OH ved omsetning med sølvnitrat i AcCN/H₂O.

Fremstillingen av andre forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I med utgangspunkt i forbindelse 17 er beskrevet nedenfor (Reaksjonsskjema 4).

Reaksjonsskjema 2

5

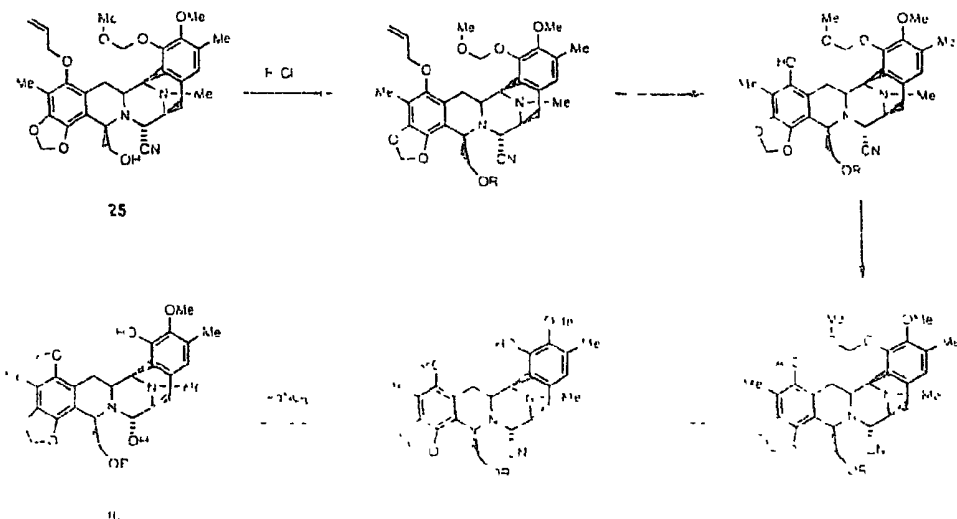


Som vist i Reaksjonsskjema 2, kan en annen gruppe av interessante derivater med formel II (hvor $R_1 = \text{OH}$, $X_2 = \text{OAc}$ og $R_6 = \text{CN}$ eller OH) fås fra forbindelse 43 ved bruk av den følgende reaksjonssekvens: acylering av aminogruppen for dannelselse av det tilsvarende amid og overføring av gruppen CN til en gruppe OH ved omsetning med sølvnitrat i $\text{AcCN}/\text{H}_2\text{O}$.

Fremstillingen av andre forbindelser ifølge oppfinnelsen med den generelle formel II ut fra forbindelse 17 er beskrevet nedenfor (Reaksjonsskjema 4).

15

Reaksjonsskjema 3



20

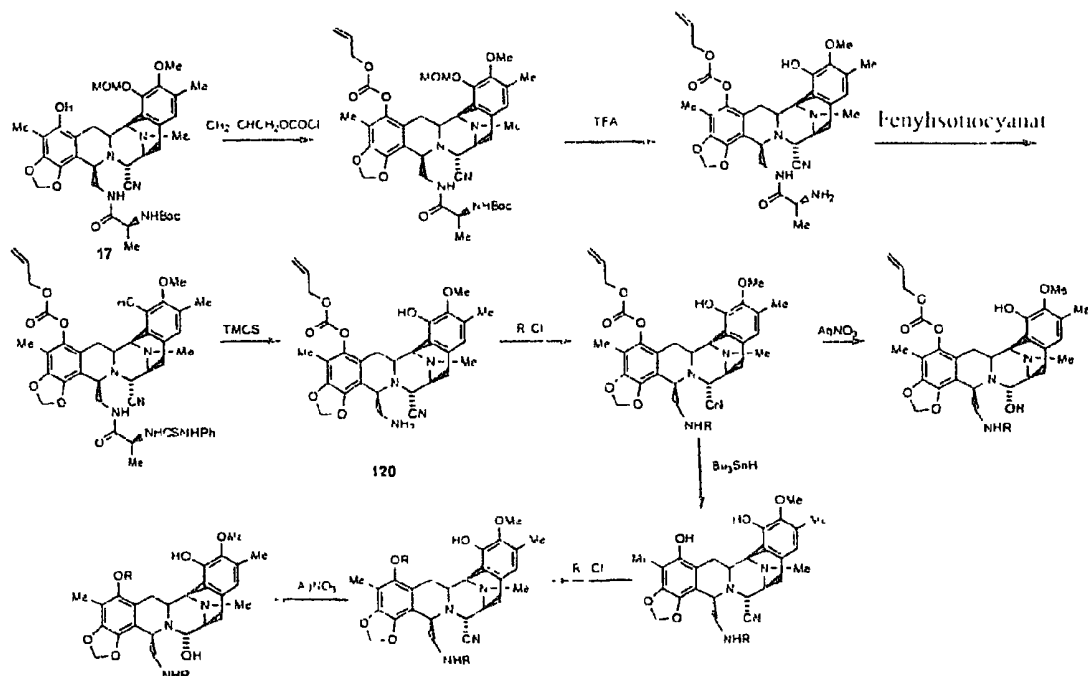
Den foretrukne fremgangsmåte for å fremstille forbindelser med formel III går ut på å overføre forbindelse 25 til de tilsvarende esterderivater ved acylering av gruppen OH , avbeskyttelse av fenolgruppen og påfølgende acetylering og avbeskyttelse

av gruppen MOM for dannelse av den tilsvarende ester, med påfølgende overføring av gruppen CN til gruppen OH ved omsetning med sølvnitrat i AcCN/H₂O, hvilket gir forbindelsen med formel III (hvor R₁ = OH, X₂ = OAc og R₆ = CN eller OH).

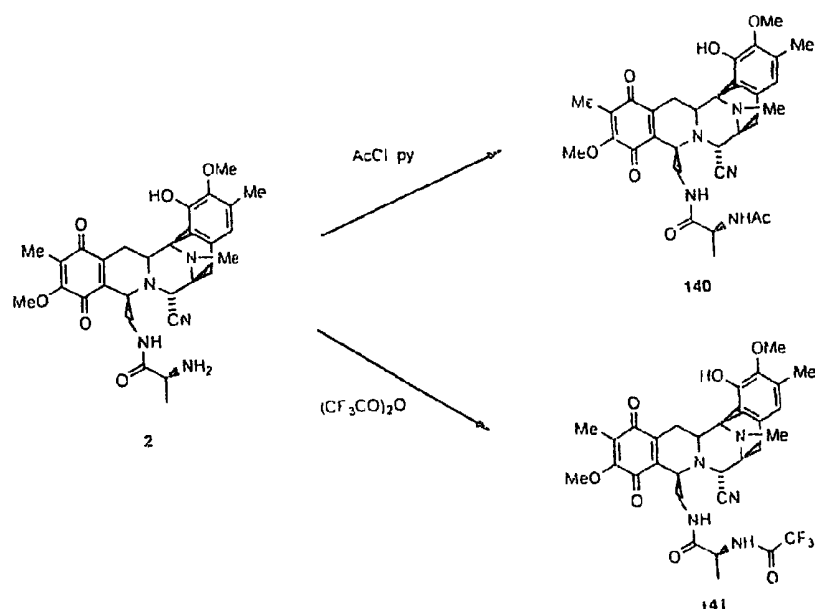
- Andre forbindelser ifølge oppfinnelsen med de generelle formler I og II kan fremstilles fra forbindelse 17 via amin-mellomproduktet 120 som beskrevet i Reaksjonsskjema 4.

Reaksjonsskjema 4

10



- De følgende ytterligere forbindelser ifølge oppfinnelsen (inklusive f.eks. 140 og 141) er blitt fremstilt ved å starte med cyansafracin B (2) som nærmere redegjort for i eksemplene (Reaksjonsskjema 5).

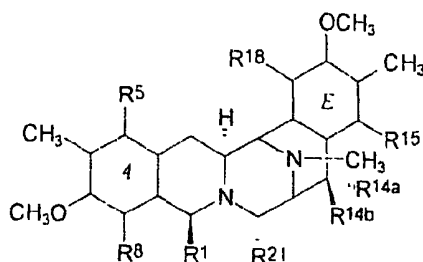
Reaksjonsskjema 5

Som en fagmann vil være innforstått med, kan de her beskrevne reaksjonsskjemaer modifiseres og/eller kombineres på mange måter, og forbindelsene som dannes, skal derfor anses å utgjøre en del av oppfinnelsen. Spesielt kan utgangsmaterialer og/eller reagenser og reaksjoner varieres for å passe til andre kombinasjoner av substituentgruppene i formlene I, II og III.

I et beslektet aspekt anvendes en kjent forbindelse, safracin B, også referert til som kinonamin, ved den hemisyntetiske fremgangsmåte.

Mer generelt tillater en slik hemisyntetisk fremgangsmåte fremstilling av mellomprodukter, derivater og beslektede strukturer av ecteinascidin eller andre tetrahydroisokinolinfenolforbindelser ut fra naturlig forekommende bis-(tetrahydroisokinolin)-alkaloider. Egnede utgangsmaterialer for den hemisyntetiske fremgangsmåte innbefatter klassene av saframycin- og safracin-antibiotika som kan fås fra forskjellige dyrkningsbuljonger, og likeledes klassene av reineramicin- og xestomycinforbindelser som fås fra marine svamper.

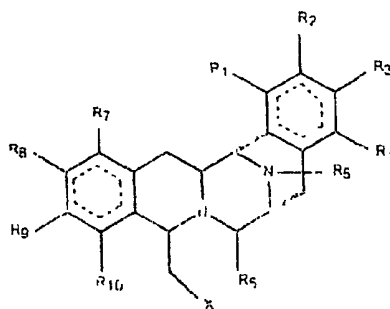
En generell formel (XV) for de som utgangsmaterialer benyttede forbindelser er den følgende:



hvor:

- R^1 er en amidometylengruppe som f.eks. $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$ hvor R^{25a} og R^{25b} danner en ketogruppe, eller den ene er $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ eller $-\text{OCOCH}_3$, mens den andre er $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{OH}$ eller $-\text{OCOCH}_3$, med det forbehold at når R^{25a} er $-\text{OH}$ eller $-\text{NH}_2$, skal R^{25b} ikke være $-\text{OH}$, og R^{25c} er $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, eller R^1 er en acyloksymetylengruppe som f.eks. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$, hvor R er $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_3$; R^5 og R^8 uavhengig av hverandre er valgt blant $-\text{H}$, $-\text{OH}$ og $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$, eller R^5 og R^8 begge er keto, og ringen *A* er en p-benzokinonring;
- R^{14a} og R^{14b} begge er $-\text{H}$, eller den ene er $-\text{H}$ mens den andre er $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ eller $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, eller R^{14a} og R^{14b} sammen danner en ketogruppe;
- R^{15} og R^{18} uavhengig av hverandre er $-\text{H}$ eller $-\text{OH}$, eller R^5 og R^8 begge er keto, og ringen *A* er en p-benzokinonring; og
- R^{21} er $-\text{OH}$ eller $-\text{CN}$.

En mer generell formel for denne klasse av forbindelser er den nedenstående:

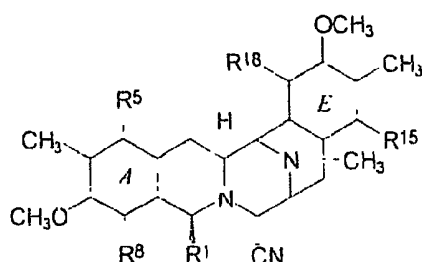


- hvor substituentgruppene angitt ved R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} hver er valgt på uavhengig basis blant H , OH , OCH_3 , CN , $=\text{O}$ og CH_3 ;
- hvor X er de forskjellige amid- eller esterfunksjonaliteter som inneholdes i de ovenfor omtalte naturlige forekommende produkter;
- og hver stiplet sirkel betegner én, to eller tre eventuelle dobbeltbindinger.

- For forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det således nå nye hemisyntetiske fremgangsmåter for fremstilling av mellomprodukter, inklusive Mellomprodukt 11, og således for fremstilling av ecteinascidinforbindelsene, samt flalascidin og andre forbindelser. Hver av de hemisyntetiske fremgangsmåter ifølge

oppfinnelsen omfatter et antall omdannelsestrinn frem til det ønskede produkt. Oppfinnelsen er ikke begrenset til forbindelsene fremstilt ved de fremgangsmåtene som er eksemplifisert, og alternative fremstillingsmåter kan tilveiebringes f.eks. ved endring av rekkefølgen av omdannelsestrinnene når dette er hensiktsmessig.

Spesielt tilveiebringes med hemisyntesen et 21-cyan-utgangsmateriale med den generelle formel (XVI):



hvor R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} og R^{18} er som ovenfor angitt.

Også andre forbindelser med formel (XVI) med andre substituerter i 21-stillingen kan representere mulige utgangsmaterialer. Vanligvis vil ethvert derivat som lar seg fremstille ved nukleofil fortrenkning av 21-hydroksygruppen i forbindelser med formel (XV) hvor R^{21} er en hydroksygruppe i cis-stilling, være et mulig utgangsmateriale.

Eksempler på egnede 21-substituerter innbefatter, men er ikke begrenset til:

en merkaptogruppe;

en alkyltiogruppe (hvor alkylgruppen har 1-6 karbonatomer);

en aryltiogruppe (hvor arylgruppen har 6-10 karbonatomer og er usubstituert eller substituert med 1-5 substituerter valgt f.eks. blant alkyl med 1-6 karbonatomer, alkoksy med 1-6 karbonatomer, halogen, merkaptogruppe og nitro);

en aminogruppe;

en mono- eller dialkylaminogruppe (hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-6 karbonatomer);

en mono- eller diarylaminogruppe (hvor arylgruppen eller hver av arylgruppene er som ovenfor angitt ved angivelsen av aryltiogruppe);

en α -karbonylalkylgruppe med formelen $-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c$, hvor

R^a og R^b er valgt blant hydrogenatomer, alkylgrupper med 1-20 karbonatomer,

arylgrupper (som ovenfor angitt ved angivelsen av aryltiogruppe) og aralkylgrupper

(hvor en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer er substituert med en arylgruppe som angitt i forbindelse med definisjonen av aryltiogruppe ovenfor), med det forbehold at én av R^a og R^b er et hydrogenatom;

R^c er valgt blant hydrogen, alkyl med 1-20 karbonatomer, aryl (som definert ved

definisjonen av aryltiogruppe), aralkyl (hvor en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer er substituert med en arylgruppe som definert i forbindelse med definisjonen av aryltiogruppe).

grupper ovenfor), alkoksy med 1-6 karbonatomer, en aminogruppe eller en mono- eller dialkylaminogruppe som definert ovenfor.

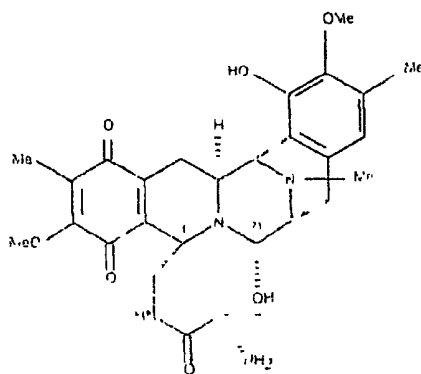
I henhold til et mer generelt aspekt angår således denne hemisyntesen fremgangsmåter hvor det første trinn går ut på å danne et 21-derivat ved bruk av et nukleofilt reagens. Slike forbindelser vil bli benevnt 21-Nuc-forbindelser.

21-cyanguppen tjener som en beskyttende gruppe som lett lar seg overføre til en annen substituent, 21-hydroksygruppen. Bruk av 21-cyanforbindelsen som utgangsmateriale stabiliserer molekylet effektivt under de påfølgende syntesetrinn, inntil den eventuelt fjernes. Også andre 21-Nuc-forbindelser kan gi denne og andre fordeler.

Foretrukne utgangsmaterialer innbefatter de forbindelser med formel (XV) eller (XVI) hvor R^{14a} og R^{14b} begge er hydrogen. Foretrukne utgangsmaterialer innbefatter også forbindelser med formel (XV) eller (XVI) hvor R^{15} er hydrogen. Videre innbefatter de foretrukne utgangsmaterialer forbindelser med formel (XV) eller (XVI) hvor ringen *E* er en fenolisk ring. Foretrukne utgangsmaterialer innbefatter videre forbindelser med formel (XV) eller (XVI) hvor i det minste én, helst minst to eller tre av R^5 , R^8 , R^{15} og R^{18} ikke er hydrogen.

Eksempler på egnede utgangsmaterialer for denne oppfinnelse innbefatter saframycin A, saframycin B, saframycin C, saframycin G, saframycin H, saframycin S, saframycin Y₃, saframycin Yd₁, saframycin Ad₁, saframycin Yd₂, saframycin AH₂, saframycin AH₂Ac, saframycin AH₁, saframycin AH₁Ac, saframycin AR₃, renieramycin A, renieramycin B, renieramycin C, renieramycin D, renieramycin E, renieramycin F, xestomycin, saframycin D, saframycin F, saframycin Mx-1, saframycin Mx-2, safracin A, safracin B og saframycin R. Foretrukne utgangsmaterialer har en cyangruppe i 21-stillingen som gruppen R^{21} .

I henhold til et særlig foretrukket aspekt utføres omdannelsestrinnene for den hemisyntetiske fremgangsmåte på safracin B:

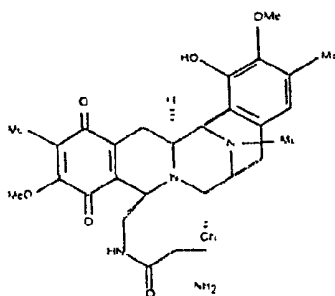


SAFRACIN B

Safracin B har et ringsystem som er nært beslektet med ecteinascidinenes. Denne forbindelse har den samme pentasyklusstruktur og det samme substitueringsmønster i den høyre aromatiske ring, som er ringen *E*. Safracin B oppviser også store likheter med enkelte av de syntetiske mellomprodukter i totalsyntesen av ET-743, spesielt med mellomproduktet 11. Et slikt mellomprodukt kan overføres til ET-743 ved bruk av en velkjent metode. Syntetisk overføring av safracin B til mellomproduktet 11 vil derfor representere en hemisyntetisk fremgangsmåte for fremstilling av ET-743.

Således tilveiebringes Mellomprodukt 11 fremstilt ut fra denne forbindelse safracin B og forbindelser avledet fra Mellomprodukt 11.

De mer foretrukne utgangsmaterialer for oppfinnelsen har en 21-cyanguippe. Den for tiden mest foretrukne forbindelse er forbindelsen med formel 2. Denne forbindelse fås direkte fra safracin B og anses å være et nøkkelmellomprodukt ved den hemisyntetiske fremgangsmåte.



forbindelse 2

I henhold til et beslektet aspekt tilveiebringes cyansafracin B ved fermentering av en safracin B-produserende stamme av *Pseudomonas fluorescens*, med opparbeidelse av den dyrkede buljong ved bruk av cyanidion. Den foretrukne stamme av *Pseudomonas fluorescens* er A2-2, FERM BP-14, som anvendes ved prosedyren ifølge EP 055 299. En egnet cyanidionkilde er kaliumcyanid. Ved en typisk opparbeidelse blir buljongen filtrert og overskudd av cyanidion tilsatt. Etter et passende intervall med omrøring, f.eks. 1 time, innstilles pH-verdien i det alkaliske område, si på pH 9,5, og en organisk ekstraksjon gir en råekstrakt som kan renses ytterligere, hvorved cyansafracin B fås.

Safracin B innbefatter en alanyl-sidekjede. I henhold til ett aspekt har det vist seg at beskyttelse av den frie aminogruppe med en Boc-gruppe kan gi store fordeler.

Vanligvis kan overføringen av 21-cyan-utgangsmaterialet til en ecteinascidin-analog ifølge oppfinnelsen utføres i henhold til norsk patentsøknad 20025186, i hvilken det også kreves prioritet fra WO 0069862, publisert 23. november 2000, som angår hemisyntetiske fremgangsmåter og nye forbindelser.

I typiske tilfeller innebærer hemisyntesen av en analog ifølge den foreliggende oppfinnelse:

- a) overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *E*-ringen til fenolsystemet,
- b) overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *A*-ringen til fenolsystemet,
- 5 c) overføring av *A*-ringens fenolsystem til metylendioksyfenolringen, og
- d) derivatisering etter behov, f.eks. acylering.

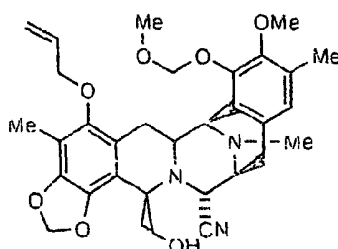
Trinn (a), overføring etter behov av et kinonsystem for ringen *E* til fenolsystemet, kan utføres ved konvensjonelle reduksjonsmetoder. Et egnet reagenssystem
10 utgjøres av hydrogen med en palladium-karbon-katalysator, skjønt også andre reduksjons-systemer kan benyttes.

Trinn (b), overføring etter behov av et kinonsystem for ringen *A* til fenolsystemet, utføres analogt med trinn (a), og ytterligere detaljer skulle ikke være påkrevet.

Trinn (c), overføring av fenolsystemet for ringen *A* til
15 metylendioksyfenolringen, kan utføres på flere måter, eventuelt sammen med trinn (b). Eksempelvis kan en kinonring *A* demetyleres hva angår metoksysubstituenten i 7-stillingen, og reduseres til et dihydrokinon og omsettes med et egnet elektrofilt reagens som f.eks. CH_2Br_2 , BrCH_2Cl , eller lignende toverdige reagens som direkte gir metylendioksyryngsystemet, eller med et toverdige reagens som f.eks. tiokarbonyldiimidazol, som
20 gir et substituert metylendioksyryngsystem som kan overføres til den ønskede ring.

Derivatiseringen i trinn (d) kan innbefatte acylering, f.eks. med en gruppe $\text{R}^a\text{-CO-}$, og overføring av gruppen 12- NCH_3 til 12-NH eller 12- NCH_2CH_3 . En slik omdannelse kan foretas før eller etter de øvrige trinn, ved bruk av tilgjengelige metoder.

For å illustrere er det nå mulig å overføre cyansafracin B på en raskere og
25 enklere måte til nye analoger. Cyansafracin B kan overføres til Mellomprodukt **25**;



INT-25

og fra dette derivat er det mulig å frembringe andre analoger ifølge den foreliggende
30 oppfinnelse.

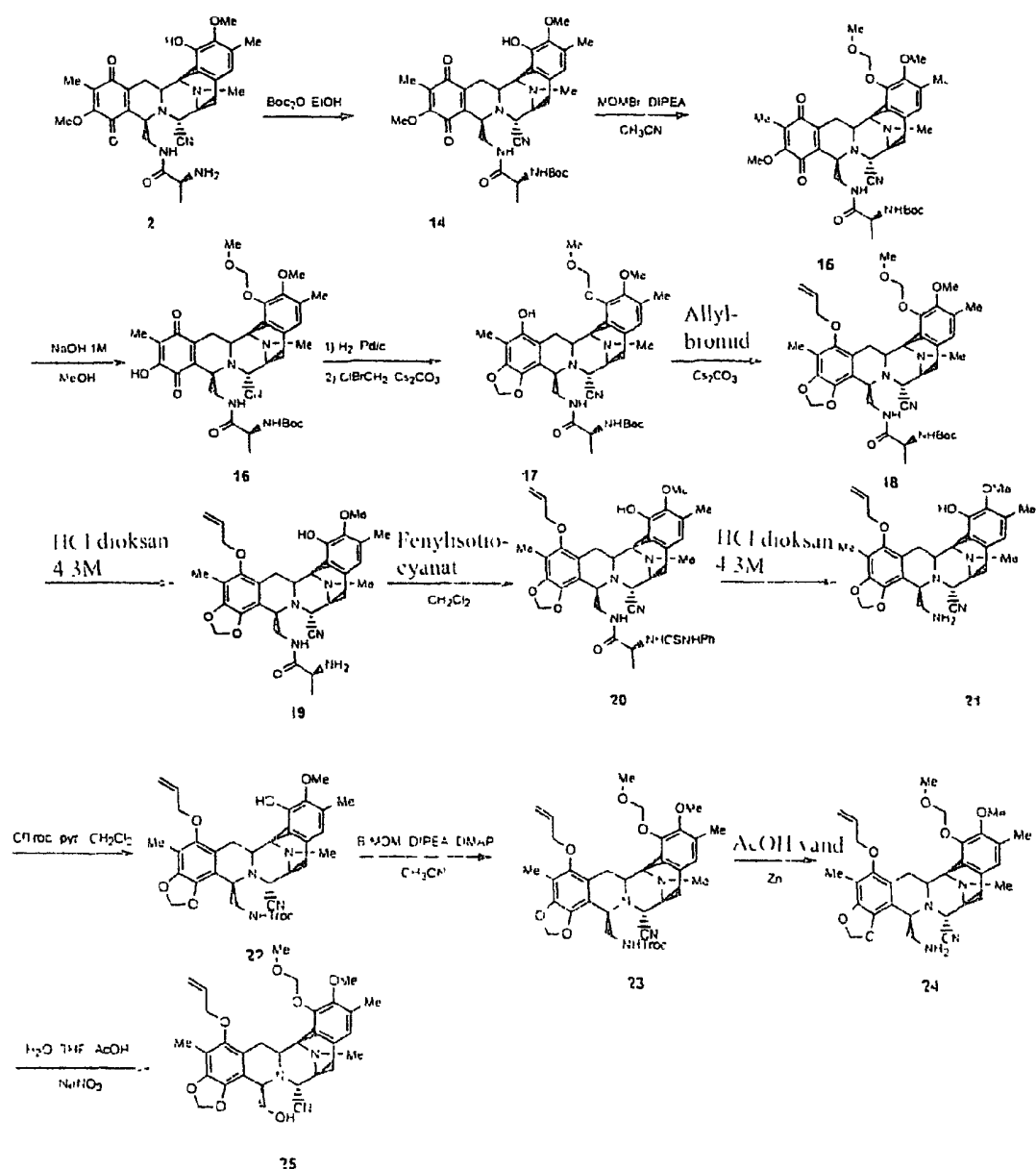
Ved én av fremgangsmåtene overføres cyansafracin B til mellomproduktet **25** gjennom en sekvens av reaksjoner som hovedsakelig innebærer (1) fjerning av

metoksygruppen i A-ringen, (2) reduksjon av A-ringen og dannelse av en metylendioksygruppe i ett trinn, (3) hydrolyse av amidfunksjonen som er lagt over karbonatomet i 1-stillingen, (4) overføring av den resulterende aminogruppe til en hydroksylgruppe.

- 5 Overføringen av 2-cyanforbindelsen til Mellomprodukt **25** innebærer vanligvis de følgende trinn (se Reaksjonsskjema II):
- Dannelse av den beskyttede forbindelse med formel **14** med omsetning av **2** med tert.-butoksykarbonylanhydrid.
 - Overføring av **14** til den to steder beskyttede forbindelse med formel **15** ved
10 omsetning med brommetylmetyleter og diisopropyletylamin i acetonitril.
 - Selektiv fjerning av metoksygruppen i kinonsystemet i **15** for å oppnå forbindelsen med formel **16**, ved omsetning med en metanolisk oppløsning av natriumhydroksid.
 - Overføring av **16** til metylendioksyforbindelsen med formel **18** ved bruk av
15 den følgende foretrukne sekvens: (1) kinongruppen i forbindelse **16** reduseres med 10% Pd/C under hydrogenatmosfære, (2) hydrokinonmellomproduktet overføres til metylendioksyforbindelsen med formel **17** ved omsetning med bromklormetan og cesiumkarbonat under hydrogenatmosfære, (3) **17** overføres til forbindelsen med formel **18** ved beskyttelse
20 av den frie hydroksylgruppe som en gruppe OCH_2R . Denne omsetning utføres med BrCH_2R og cesiumkarbonat, hvor R kan være aryl, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR', osv.
 - Eliminering av de beskyttende tert.-butoksykarbonyl- og metyloksymetylgrupper i **18** for å danne forbindelsen med formel **19**, ved omsetning med en
25 oppløsning av HCl i dioksan. Også denne reaksjon utføres ved at **18** blandes med en oppløsning av trifluorediksyre i diklormetan.
 - Dannelse av tioureaforbindelsen med formel **20** ved omsetning av **19** med fenylisotiocyanat.
 - Overføring av forbindelsen med formel **20** til aminforbindelsen med formel
30 **21** ved omsetning med en oppløsning av hydrogenfluorid i dioksan.
 - Overføring av forbindelsen med formel **21** til N-Troc-derivatet **22** ved omsetning med trikloretylklorformiat og pyridin.
 - Dannelse av den beskyttede hydroksyforbindelse med formel **23** ved omsetning av **22** med brommetylmetyleter og diisopropyletylamin.
 - 35 - Overføring av forbindelsen med formel **23** til N-H-derivatet **24** ved omsetning med eddiksyre og sink.
 - Overføring av forbindelsen med formel **24** til hydroksyforbindelsen med formel **25** ved omsetning med natriumnitritt i eddiksyre. Alternativt kan det benyttes nitrogentetroksid i en blanding av eddiksyre og acetonitril, med

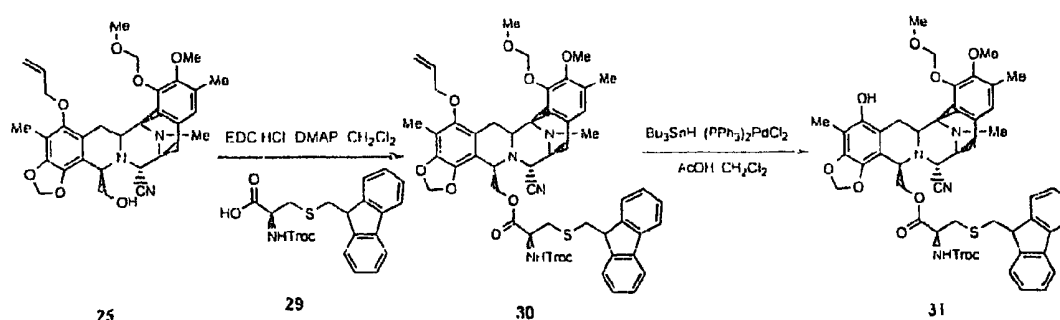
påfølgende behandling med natriumhydroksid. Det kan også anvendes natriumnitritt i en blanding av eddiksyreanhydrid og eddiksyre, med derpå følgende behandling med natriumhydroksid.

5 Reaksjonsskjema II



Overføringen av mellomproduktet 25 til andre analoger ifølge oppfinnelsen kan da utføres greit, som illustrert f.eks. i Reaksjonsskjema III, som vanligvis innebærer de følgende trinn:

- Overføring av forbindelsen med formel **24** til derivatet **30** ved beskyttelse av den primære hydroksylfunksjon med (S)-N-2,2,2-trikloretoksykarbonyl-S-(9H-fluoren-9-ylmetyl)-cystein **29**.
- Overføring av den beskyttende forbindelse med formel **30** til fenolderivatet **31** ved spaltning av allylgruppen med tributyltinnhydrid og diklorpalladium-bis-(trifenylfosfin).
- Overføring av fenolforbindelsen med formel **31** til forbindelsen med formel **32** ved oksidasjon med benzenselensyreanhydrid ved lav temperatur.



Den ovenfor beskrevne metode for omdannelse av mellomprodukt **25** kan enkeltvis modifiseres for fremstilling av andre derivater.

Nærmere bestemt vil overføringen av den som utgangsmateriale benyttede 21-cyanforbindelse til et beslektet produkt ifølge oppfinnelsen, som f.eks. ett med formel (XX), vanligvis innebære de følgende trinn:

- overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *E*-ringen til fenolsystemet,
- dannelse av gruppen -R⁵ i *A*-ringens 5-stilling,
- dannelse av gruppen R¹ i *B*-ringens 1-stilling, og
- overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *A*-ringen til fenolsystemet,
- overføring av fenolsystemet for *A*-ringen til metylendioksyfenolringen.

Disse trinn har mange likhetstrekk med de ovenfor omtalte trinn. Trinn (c) innebærer i typiske tilfeller dannelse av en gruppe -CH₂NH₂ i 1-stillingen og acylering av denne.

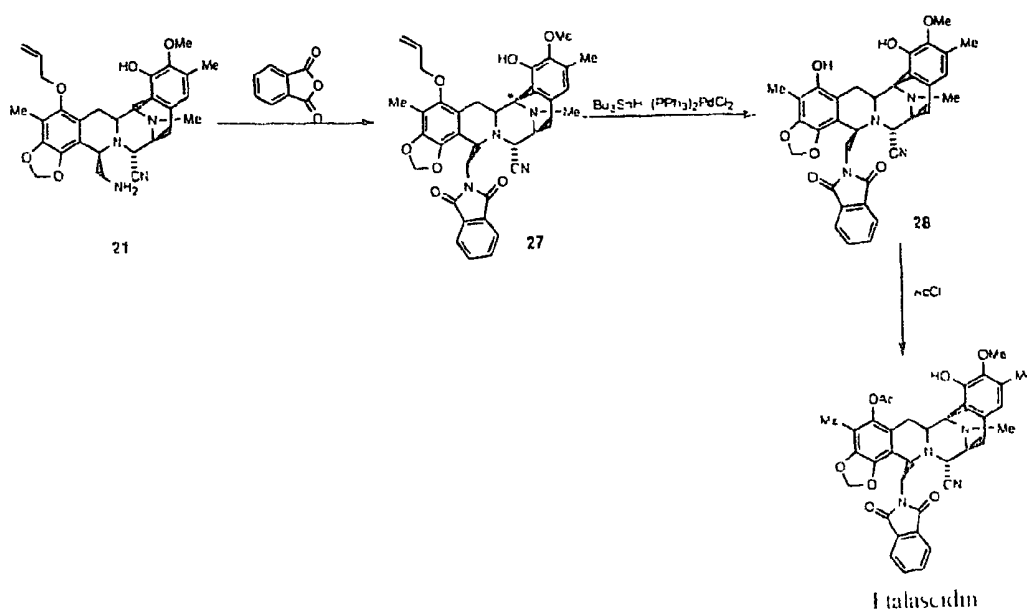
Ftalascidin kan fremstilles ved bruk av mellomprodukter beskrevet for overføring av cyansafracin B til Mellomprodukt **25**. Eksempelvis er Mellomprodukter **21** og **17** egnede utgangsmaterialer for fremstilling av ftalascidin og andre analoger ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Som vist i Reaksjonsskjema V, starter fremgangsmåten for syntese av ftalascidin med Mellomprodukt **21**, og den omfatter den følgende sekvens av trinn:

- Overføring av **21** til forbindelsen med formel **27** med omsetning med ftalsyreanhydrid i diklormetan og karbonyldiimidazol.

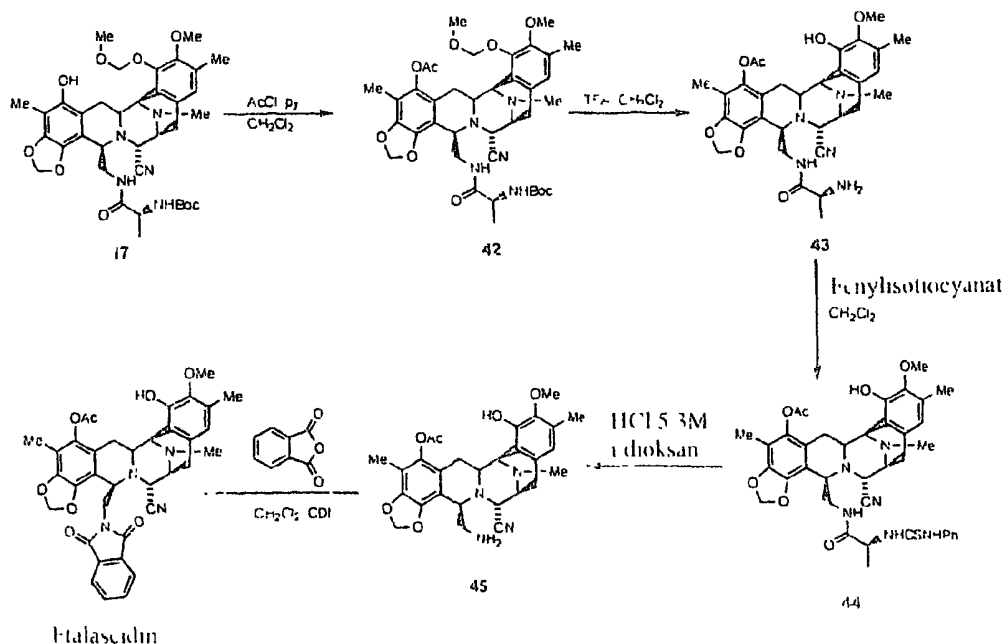
- Overføring av **27** til ftalascidin ved omsetning med tributyltinnhydrid og diklorpalladium-bis-(trifenylfosfin) eller basiske medier, med påfølgende omsetning av acetylklorid.

5 Reaksjonsskjema V



- Som vist i Reaksjonsskjema VI, omfatter fremgangsmåten for syntese av ftalascidin med utgangspunkt i Mellomprodukt **17** den følgende rekkefølge av trinn:
- Acetylering av hydroksylgruppen i forbindelsen med formel **17** med acetylklorid og pyridin, hvilket gir den acetylte mellomproduktforbindelse med formel **42**.
 - Fjerning av de beskyttende grupper tert.-butoksykarbonyl og metyloksymetyl i **42** for dannelse av forbindelsen med formel **43**, ved omsetning med en oppløsning av HCl i dioksan. Også denne reaksjon utføres ved at **42** blandes med en oppløsning av trifluoreddiksyre i diklormetan.
 - Dannelse av tioureaforbindelsen med formel **44** ved omsetning av **43** med fenylisotiocyanat.
 - Overføring av forbindelsen med formel **44** til aminforbindelsen med formel **45** ved omsetning med en oppløsning av hydrogenklorid i dioksan.
 - Overføring av **45** til ftalascidin ved omsetning med ftalsyreanhydrid i diklormetan og karbonyldiimidazol.
- Andre analoger kan fremstilles f.eks. ut fra **43** eller **45** på tilsvarende måte.

Reaksjonsskjema VI



5 Overføringen av 21-cyanforbindelsen til Mellomprodukt 11 eller et beslektet mellomprodukt med formel (XXI) innebærer vanligvis de følgende trinn:

- a) overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *E*-ringen til fenolsystemet.
- b) dannelse av gruppen $-\text{OProt}^1$ i *E*-ringens 18-stilling.
- c) dannelse av gruppen $-\text{CH}_2\text{OProt}^2$ i *B*-ringens 1-stilling, og
- 10 d) overføring, om nødvendig, av et kinonsystem for *A*-ringen til fenolsystemet,
- e) overføring av fenolsystemet for *A*-ringen til metylendioksyfenolringen.

Trinn (b), dvs. dannelsen av gruppen $-\text{OProt}^1$ i *E*-ringens 18-stilling, er en typisk reaksjon for beskyttelse av en fenolgruppe, og ingen spesielle kommentarer skulle være påkrevet. Egnede betingelser velges i avhengighet av arten av den beskyttende gruppe. De øvrige trinn er likeartede med de øvrige reaksjoner.

Trinn (b), dvs. dannelse av gruppen $-\text{CH}_2\text{OProt}^2$ i *B*-ringens 1-stilling, blir vanligvis utført ved at det dannes en gruppe $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ i 1-stillingen, hvorefter amin-funksjonen overføres til en hydroksyfunksjon som så beskyttes. Når utgangsmaterialet har en gruppe R^1 som er $-\text{CH}_2\text{NHCO-CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$, er det tale om å fjerne N-acylgruppen.

20 Når utgangsmaterialet har en gruppe R^1 som er $-\text{CH}_2\text{O-CO-R}$, er det ikke nødvendig å gjøre noen forandringer for et ecteinascidinprodukt hvor substituenten R^1 er den samme. Hva andre produkter angår, er det spørsmål om å fjerne O-acylgruppen. En rekke fremgangsmåter er tilgjengelige for slike deacyleringer. I én utførelse utføres deacyleringen og overføring til en hydroksyfunksjon i ett trinn. Deretter kan hydroksygruppen acyleres eller

25 på annen måte overføres til den ønskede gruppe R^1 .

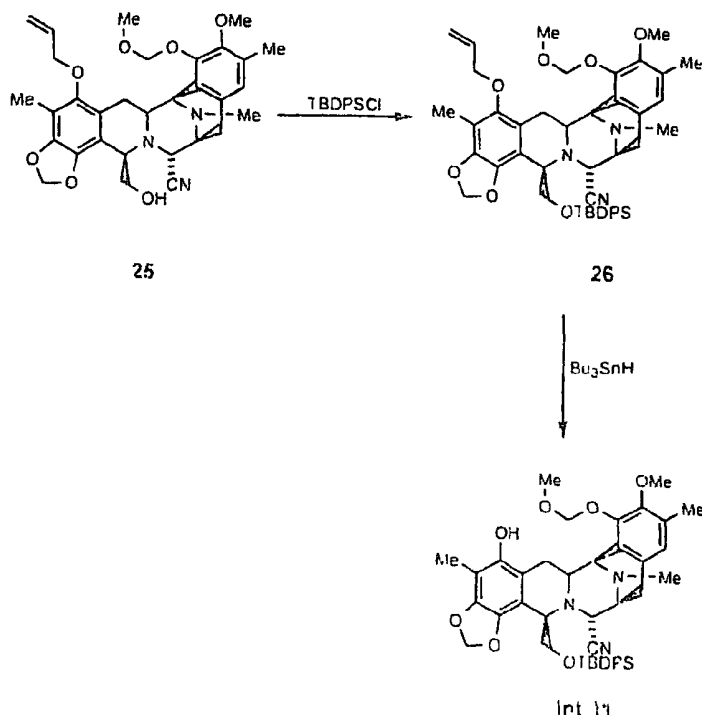
I US patentskrift nr. 5 721 362 beskrives syntesemetoder for fremstilling av ET-743 ved hjelp av en lang flertrinnsyntese. Ett av mellomproduktene ved denne syntese er Mellomprodukt 11. Ved bruk av cyansafracin B som utgangsmateriale er det mulig å fremstille Mellomprodukt 11, hvilket representerer en meget kortere vei for fremstilling av dette mellomprodukt og derfor forbedrer fremgangsmåten for fremstilling av ET-743.

Cyansafracin B kan overføres til Mellomprodukt **25** ved hjelp av de ovenfor beskrevne metoder. Ut fra Mellomprodukt **25** er det mulig å danne Mellomprodukt 11 ved bruk av de følgende trinn, se Reaksjonsskjema VII:

dannelse av den beskyttede hydroksyforbindelse med formel **26** ved omsetning av **25** med tert.-butyldifenylsilylchlorid i nærvær av en base;

avsluttende avspaltning av allylgruppen med tributyltinnhydrid og diklorpalladium-bis-(trifenylfosfin) i **26**, hvilket fører til dannelse av mellomproduktet **11**.

Reaksjonsskjema VII



En utførelse av fremgangsmåten for overføring av safracin B til Mellomprodukt **11** er en modifikasjon og forlengelse av Reaksjonsskjema VIII og omfatter den følgende sekvens av trinn:

- Stereospesifikk overføring av forbindelsen safracin B til forbindelsen med formel **2** ved selektiv erstatning av OH med CN ved omsetning med KCN i surt medium.

- Dannelse av tioureaforbindelsen med formel **3** ved omsetning av forbindelsen med formel **2** med fenyliisotiocyanat.
- Overføring av tioureaforbindelsen med formel **3** til acetamidet med formel **5** ved en hydrolyse i surt medium, etterfulgt av en tilsetning av eddiksyreanhydrid. Den som mellomprodukt oppnådde forbindelse med formel **4** kan isoleres ved at hydrolysen stoppes i surt medium med natriumbikarbonat, men dette mellomprodukt er meget ustabilt, og det overføres raskt til et femleddet, syklisk imin, betegnet forbindelse **6**.
- Dannelse av den beskyttede forbindelse med formel **7** ved omsetning med brommetylmetyleter og diisopropyletylamin i diklormetan.
- Selektiv demetylering av metoksygruppen i kinonsystemet i forbindelsen med formel **7** til forbindelsen med formel **8** ved omsetning med en metanolisk oppløsning av natriumhydroksid.
- Overføring av forbindelsen med formel **8** til metylendioksyforbindelsen med formel **9** ved hjelp av den følgende foretrukne sekvens: (1) kinongruppen i forbindelsen **8** reduseres med 10% Pd/C under hydrogenatmosfære, (2) hydrokinon-mellomproduktet overføres til metylendioksyforbindelsen med formel **9** ved omsetning med bromklormetan og cesiumkarbonat under hydrogenatmosfære, (3) forbindelsen med formel **9** overføres til forbindelsen med formel **10** ved beskyttelse av den frie gruppe som en gruppe OCH_2R ved omsetning med BrCH_2R og cesiumkarbonat, hvor R kan være aryl, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR' , osv.
- Overføring av acetamidgruppen i forbindelsen med formel **10** til den tilsvarende hydroksylgruppe i formel **11** ved omsetning med nitrogen-tetroksid i en blanding av eddiksyre og eddiksyreacetat og påfølgende behandling med natriumhydroksid. Alternativt kan det benyttes natriumnitritt i en blanding av eddiksyreanhydrid og eddiksyre, med påfølgende behandling med natriumhydroksid. Alternativt kan acetamidgruppen i forbindelsen med formel **10** overføres til den primære aminogruppe ved omsetning med hydrazin eller med Boc_2O , DMAP og deretter med hydrazin. Et slikt primært amin kan overføres til den tilsvarende hydroksylgruppe (forbindelse med formel **11**) ved en oksidativ overføring av det primære amin til det tilsvarende aldehyd med 4-formyl-1-metylpyridiniumbenzen-sulfonat eller annet pyridiniumion, etterfulgt av behandling med DBU eller behandling med annen base og ytterligere hydrolysering, med derpå følgende reduksjon av aldehydet til den tilsvarende hydroksylgruppe med litium-aluminiumhydrid eller annet reduksjonsmiddel.
- Dannelse av den beskyttede forbindelse med formel **26** ved omsetning med t-butyl-difenylsilylklorid og dimetylaminopyridin i diklormetan.

- Overføring av den silylerte forbindelse med formel **26** til mellomproduktet **11** ved avbeskyttelse av den beskyttende gruppe OCH_2R , ved omsetning under reduktive betingelser eller sure betingelser. Ved typiske prosedyrer gjøres det bruk av palladiumsort under hydrogenatmosfære eller vandig TFA eller tributyltinnhydrid og diklorbis-(trifenyfosfinpalladium).

I ytterligere en annen foretrukken modifikasjon kan cyanforbindelsen av formel **2** overføres for dannelse av Mellomprodukt **11** ved bruk av en forlengelse av Reaksjonsskjema II, idet det gjøres bruk av de følgende trinn:

- dannelse av den beskyttede hydroksyforbindelse med formel **26** ved omsetning av **25** med tert.butylidifenylysilylchlorid i nærvær av en base,
- avsluttende avspaltning av allylgruppen med tributyltinn og diklorpalladiumbis-(trifenyfosfin) i **26**, hvilket fører til dannelse av Mellomproduktet **11**.

Det er således mulig å overføre cyansafracin B til et antall mellomprodukter og derivater med potensiell terapeutisk antitumoraktivitet. Disse mellomprodukter kan fremstilles ut fra allerede beskrevne forbindelser eller ved bruk av alternative metoder.

Mellomprodukter som her er beskrevet, omfatter forbindelse **47** og et antall amidderivater fremstilt ved bruk av forbindelse **45** eller **43**.

I Reaksjonsskjema VIII beskrives fremstillingen av forbindelse **47** ved bruk av den følgende sekvens:

- Dannelse av tioureaforbindelsen med formel **3** ved omsetning av en forbindelse med formel **2** med fenylisotiocyanat.
- Overføring av tioureaforbindelsen med formel **3** til acetamidet med formel **5** ved hydrolyse i surt medium, etterfulgt av tilsetning av eddiksyreanhydrid. Den som mellomprodukt oppnådde aminforbindelse med formel **4** kan isoleres ved at hydrolysen stoppes i surt medium med natriumbikarbonat, men dette mellomprodukt er meget ustabilt og overføres raskt til et femleddet syklisk imin, betegnet forbindelse **6**.
- Dannelsen av den beskyttede forbindelse med formel **7** ved omsetning med brommetylmetyleter og diisopropyletylamin i diklormetan.
- Selektiv demetylering av metoksygruppen i kinonsystemet i forbindelsen med formel **7** for dannelse av forbindelsen med formel **8**, ved omsetning med en metanolisk oppløsning av natriumhydroksid.
- Overføring av forbindelsen med formel **8** til metylendioksyforbindelsen med formel **10** ved hjelp av den følgende, foretrukne sekvens: (1) kinongruppen i forbindelse **8** reduseres med 10% Pd/C under hydrogenatmosfære, (2) hydrokinon-mellomproduktet overføres til metylendioksyforbindelsen med formel **9** med omsetning med bromklormetan og cesiumkarbonat under hydrogenatmosfære, (3) forbindelsen med formel **9** overføres til forbindelsen

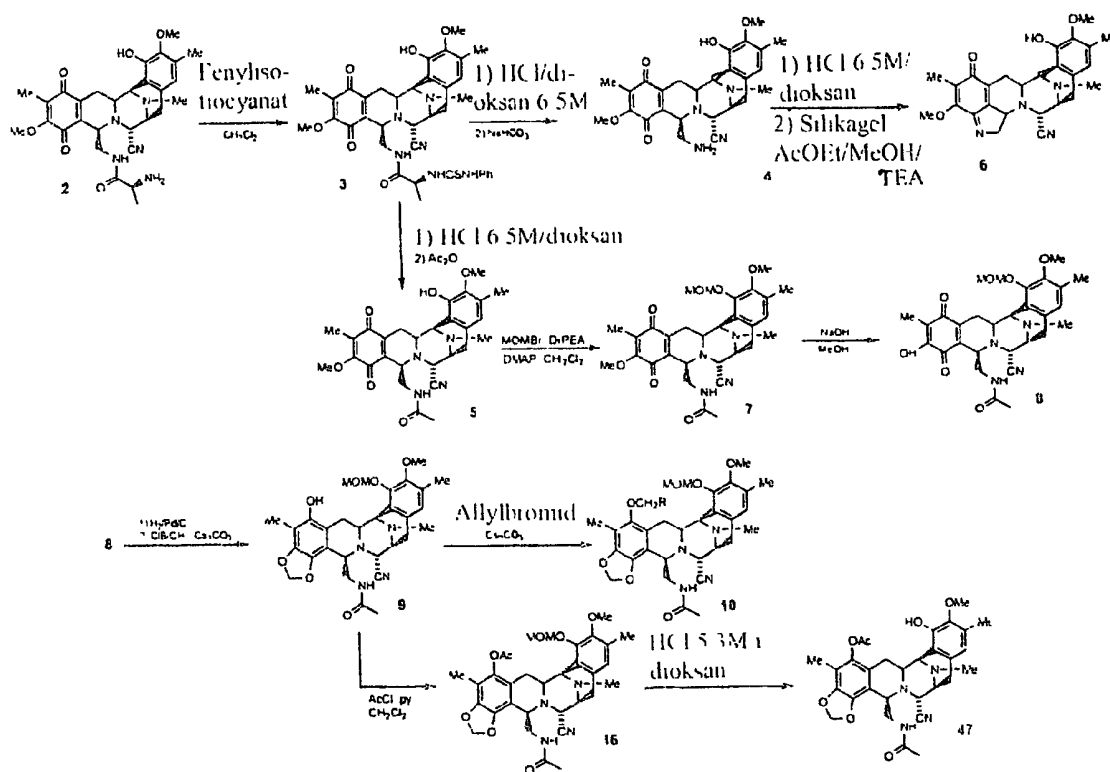
med formel 10 ved beskyttelse av den frie hydroksylgruppe som en allyl-
 oksygruppe, ved omsetning med allylbromid og cesiumkarbonat.

- Overføring av forbindelsen med formel 9 til acetylderivatet 46 ved omsetning med acetylklorid i pyridin.

- 5 - Overføring av forbindelsen med formel 46 til den avbeskyttede forbindelse 47 ved omsetning med saltsyre i dioksan.

Reaksjonsskjema VIII

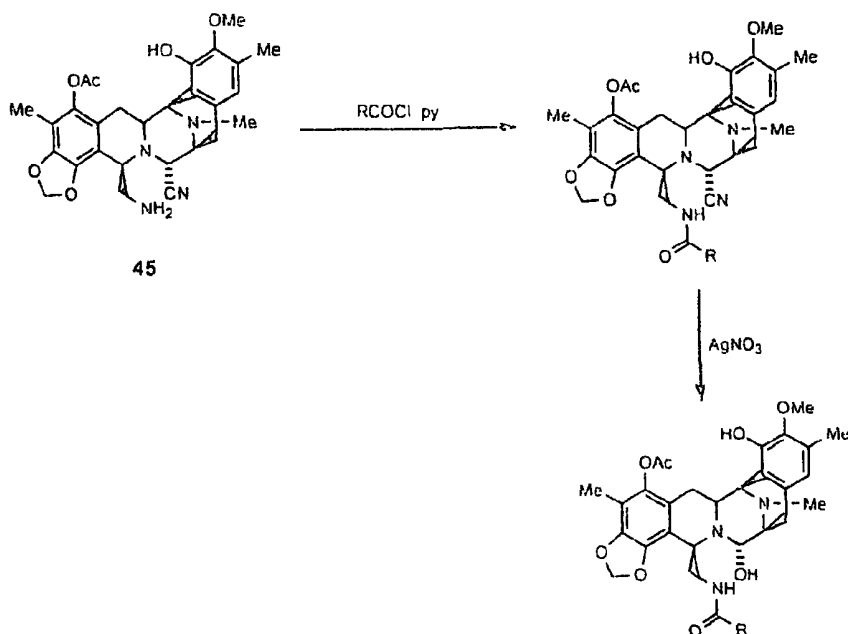
10



Andre anvendelige amidderivat-mellomprodukter fremstilles med

- 15 utgangspunkt i det allerede beskrevne mellomprodukt 45 ved bruk av det neste reaksjonsskjema:

20

Reaksjonsskjema IX

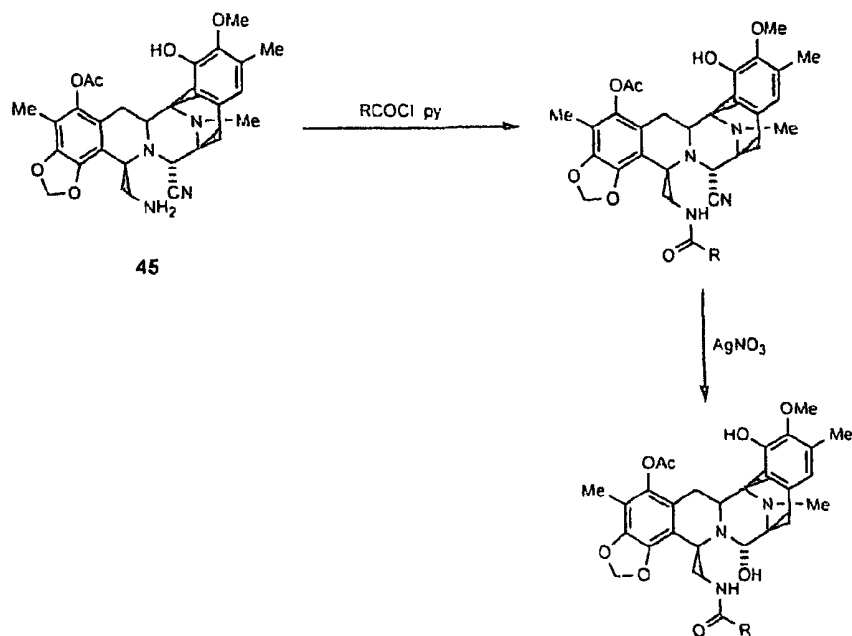
Det andre trinn er valgfritt. Denne fremgangsmåte utgjør en viktig del, spesielt når gruppen R er en gruppe R^a som tidligere definert. Videre kan Reaksjonsskjema VIII lett utvides til å muliggjøre fremstilling av forbindelser med formel (XXIII), ved innlemmelse i utgangsmaterialet av en annen gruppe i 5-stillingen, enten en gruppe som ønskes i produktet, eller en gruppe som kan fjernes eller på annen måte modifiseres for dannelsen av den ønskede gruppe.

Ut fra forbindelse 45 kan det fremstilles en gruppe av analoger ved hjelp av den følgende sekvens:

- acylering av aminogruppen i forbindelsen med formel 45 med et bredt utvalg av acylderivater for dannelsen av de tilsvarende amider, idet foretrukne acylgrupper er acetyl, cinnamoylklorid, p-trifluorcinnamoylklorid, isovalerylkloridfenylisotiocyanat eller aminosyrer, eller de øvrige eksempler som tidligere er gitt for grupper R^aCO- ;
- overføring av gruppen CN til en gruppe OH ved omsetning med sølvnitrat i en blanding av AcN og H_2O .

Andre anvendelige amidderivat-mellomprodukter fremstilles ut fra det allerede beskrevne Mellomprodukt 43 ved bruk av det neste skjema:

Reaksjonsskjema X

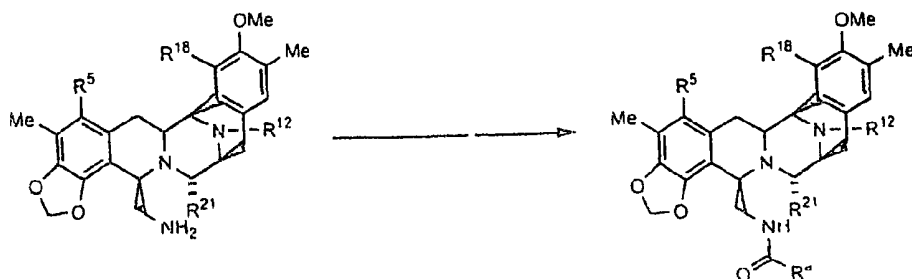


Ut fra forbindelse 43 kan det fremstilles en annen gruppe av interessante derivater ved bruk av den følgende sekvens:

(a) Acylering av aminogruppen i forbindelsen med formel 43 ved hjelp av et bredt utvalg av acylderivater for fremstilling av de tilsvarende amider, idet foretrukne acylgrupper er acetyl, cinnamoylchlorid, p-trifluorcinnamoylchlorid, isovalerylchlorid eller aminosyrer, eller de øvrige eksempler på grupper $R^a\text{CO}-$ som er gitt i det ovenstående.

(b) Overføring av gruppen CN til en gruppe OH ved omsetning med sølvnitrat i en blanding av AcN og H_2O .

I forhold til de aktive forbindelser er en viktig fremgangsmåte den følgende:



hvor R^5 i sluttproduktet er som definert for forbindelsen (XXII) og kan ha en annen betydning i utgangsmaterialet, idet det skjer en overføring til den førstnevnte betydning som en del av prosessen.

R^{18} er en hydroksygruppe i sluttproduktet, men kan være en beskyttet hydroksygruppe i utgangsmaterialet og overføres til førstnevnte som en del av prosessen,

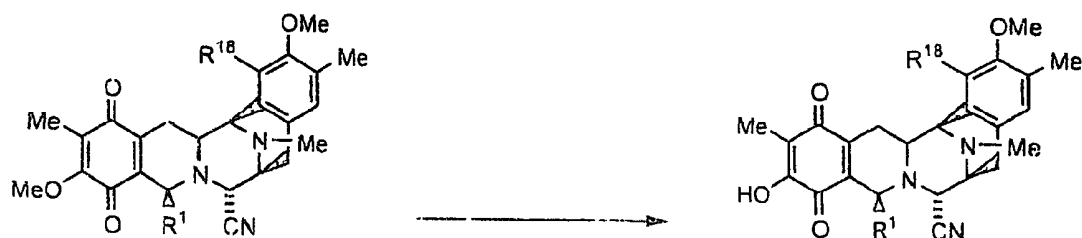
R^{12} i sluttproduktet kan være den samme som i utgangsmaterialet, eller den kan overføres som en del av fremgangsmåten,

5 R^{21} i sluttproduktet er som angitt, og kan - dersom den er en hydroksygruppe - dannes ut fra en cyangruppe som en del av fremgangsmåten,

R^a er som angitt og kan ytterligere acyleres som en del av fremgangsmåten, slik at det fås et sluttprodukt med en acylert gruppe R^a som redegjort for.

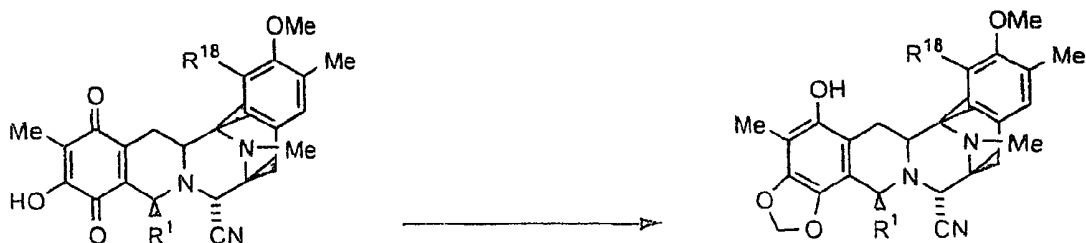
R^5 er fortrinnsvis oksyacetyl eller en annen liten oksyacylgruppe i utgangs-
10 materialet og endres ikke under reaksjonen. R^{18} er fortrinnsvis en hydroksygruppe i utgangsmaterialet og endres ikke under reaksjonen. R^{12} er fortrinnsvis $-NCH_3$ i utgangsmaterialet og endres ikke under reaksjonen. R^{21} i sluttproduktet er som angitt og kan - dersom den er en hydroksygruppe - dannes ut fra en cyangruppe som en del av fremgangsmåten. R^a i sluttproduktet er fortrinnsvis som angitt i forbindelse med forbindelsen
15 med formel (XXIII).

En annen viktig fremgangsmåte inkluderer reaksjonen:



20

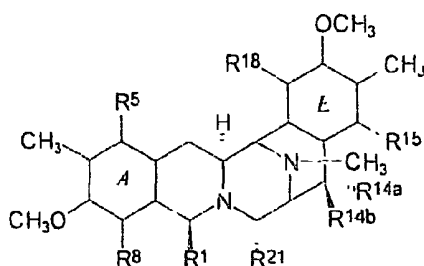
Ytterligere en viktig fremgangsmåte innbefatter reaksjonen:



25

En annen viktig fremgangsmåte inkluderer reaksjonen hvor en gruppe R^1 som er aminometylen, overføres til en hydroksymetylenengruppe.

Ytterligere en viktig fremgangsmåte inkluderer en reaksjon for fremstilling av en 21-cyanforbindelse med formel (XVI), hvilken omfatter omsetning av en forbindelse med formel (XV):



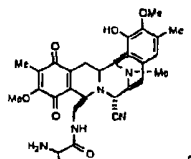
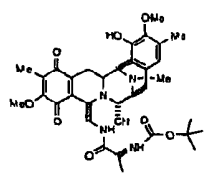
hvor R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} og R^{18} er som tidligere angitt, og R^{21} er en hydroksygruppe, med en kilde for cyanidion, for dannelse av den ønskede 21-cyanforbindelse.

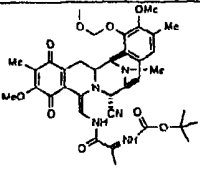
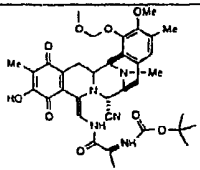
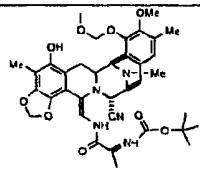
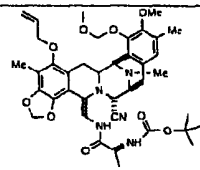
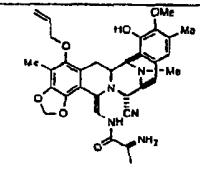
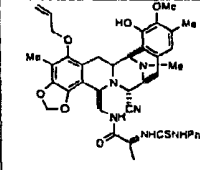
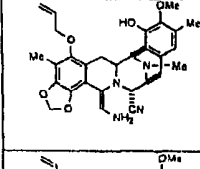
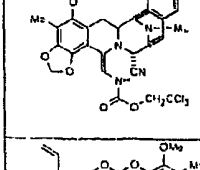
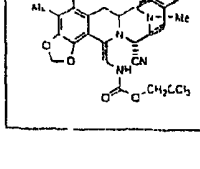
I tillegg hertil tas det også sikte på fremgangsmåter hvor det brukes andre nukleofilholdige forbindelser, for fremstilling av lignende forbindelser med formel (XVI), hvor 21-stillingen beskyttes ved hjelp av en annen nukleofil gruppe, en 21-Nuc-gruppe. Eksempelvis kan en 21-Nuc-forbindelse med formel (XVI) med en alkylaminosubstituent i 21-stillingen fremstilles ved omsetning av forbindelsen med formel (XV) hvor R^{21} er en hydroksygruppe, med et egnet alkylamin. En 21-Nuc-forbindelse med formel (XVI) med en alkyltiosubstituent i 21-stillingen kan også fremstilles ved omsetning av forbindelsen med formel (XV), hvor R^{21} er en hydroksygruppe, med en egnet alkantiol. Alternativt kan en 21-Nuc-forbindelse med formel (XVI) med en α -karbonylalkylsubstituent i 21-stillingen fremstilles ved omsetning av forbindelsen med formel (XV), hvor R^{21} er en hydroksygruppe, med en egnet karbonylforbindelse, vanligvis i nærvær av en base. Andre synteseveier er tilgjengelige for andre 21-Nuc-forbindelser.

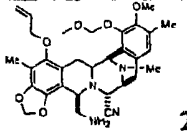
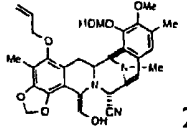
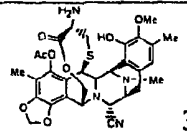
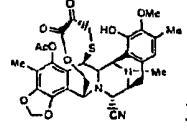
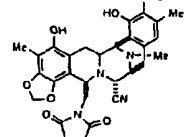
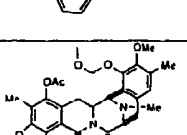
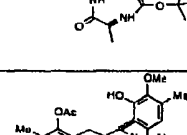
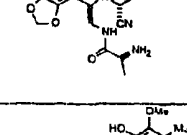
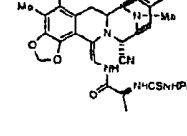
En annen viktig reaksjon innebærer behandling av et 21-cyanprodukt ifølge oppfinnelsen for dannelse av en 21-hydroksyforbindelse. Slike forbindelser oppviser interessante egenskaper *in vivo*.

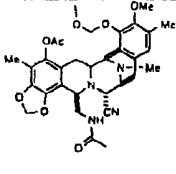
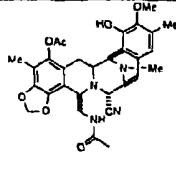
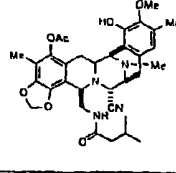
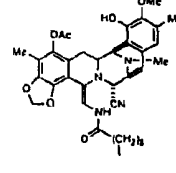
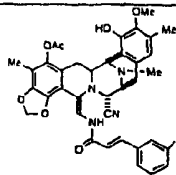
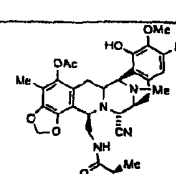
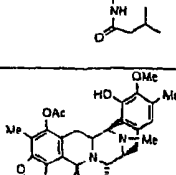
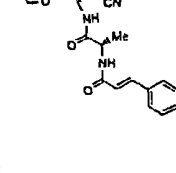
For å unngå enhver tvil skal det bemerkes at den stereokjemi som er angitt i dette patentskrift, er basert på oppfinnernes forståelse av den korrekte stereokjemi for naturlig forekommende produkter. I den grad en feil skulle bli oppdaget i den tillagte stereokjemi, må den behørig rettelse foretas i formlene gjennom hele patentskriftet. Videre er det å merke at i den grad syntesene lar seg modifisere, strekker oppfinnelsen seg også til stereoisomerer.

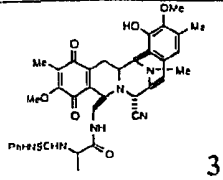
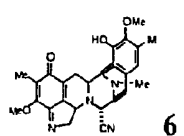
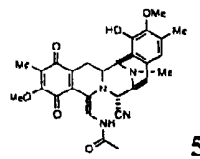
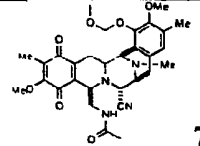
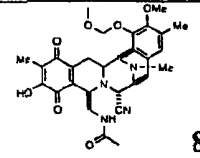
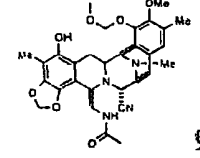
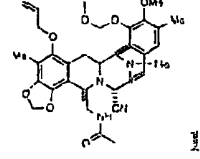
CYTOTOKSISK AKTIVITET

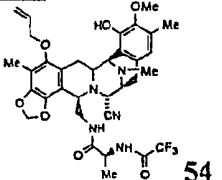
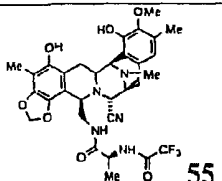
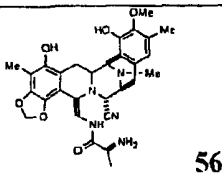
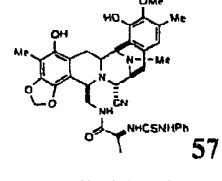
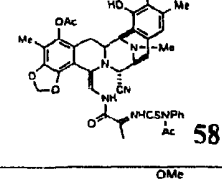
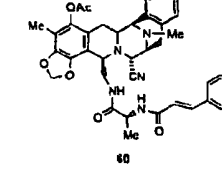
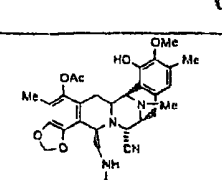
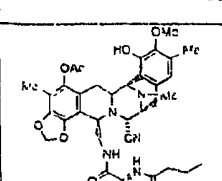
Forbindelse	IC ₅₀ (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 14	0.15	>0.15	0.15	>0.15		

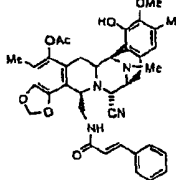
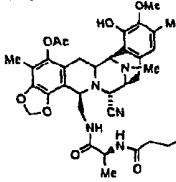
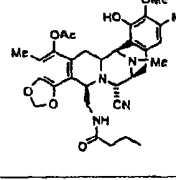
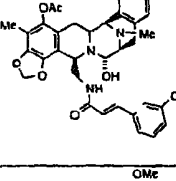
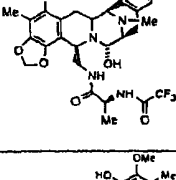
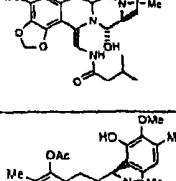
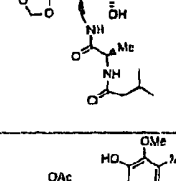
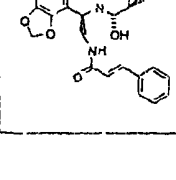
 15	1.44	1.44	1.44	1.44		
 16	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
 17	1.4	1.4	1.4	1.4		
 18	0.01	0.01	0.01	0.01		
 19	0.08	0.16	0.01	0.16		
 20	0.01	0.01	0.01	0.01		
 21	0.019	0.019	0.019	0.019		
 22	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
 23	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13

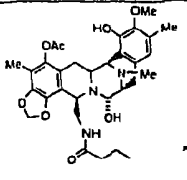
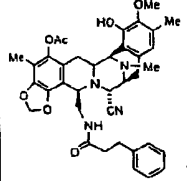
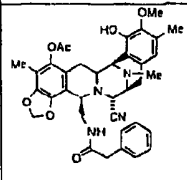
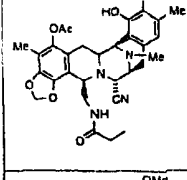
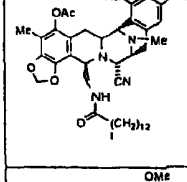
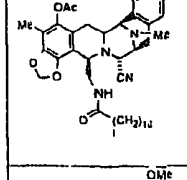
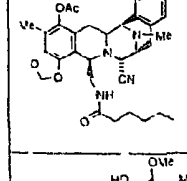
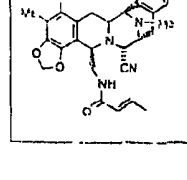
 24	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
 25	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
 35	0.008	0.008	0.008	0.008		
 36	0.01	0.01	0.01	0.01		
 28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 42	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13
 43	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
 44	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 45	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

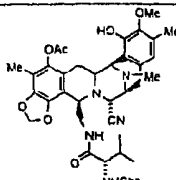
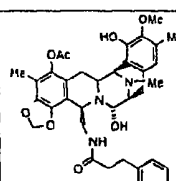
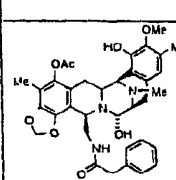
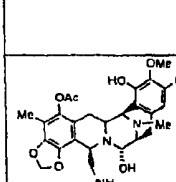
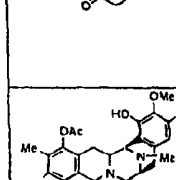
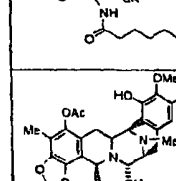
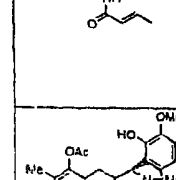
 46	0.016	0.016	0.016	0.016		0.016
 47	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 48	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
 49	0.007	0.007	0.007	0.007		0.007
 50	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 51	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 52	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 53	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

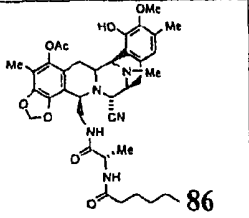
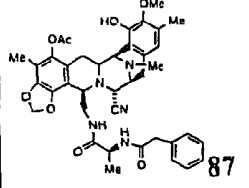
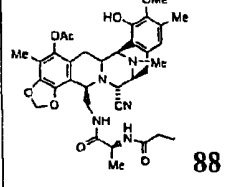
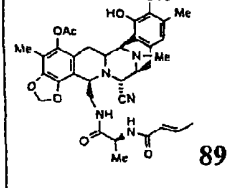
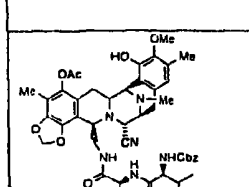
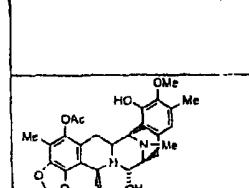
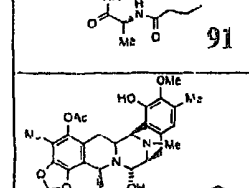
 3	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
 6	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
 5	0.005	0.005	0.005	0.005		
 7	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
 8	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	
 9	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77		>1.77
 10	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65		>1.65

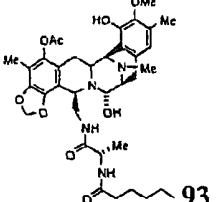
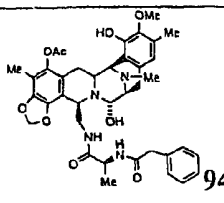
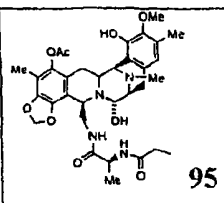
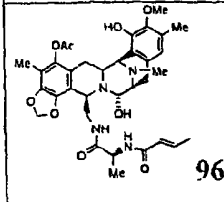
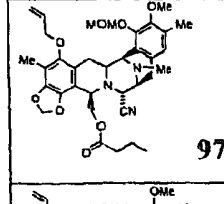
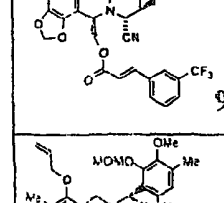
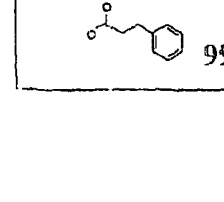
 54	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 55	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 56	0.18	0.9	0.18	0.8		0.9
 57	0.14	0.14	0.14	0.14		0.14
 58	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 60	0.001	0.001	0.0001	0.001		0.0005
 61	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 62	0.001	0.001		0.0005		0.001

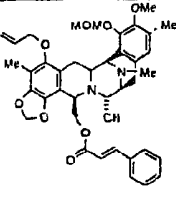
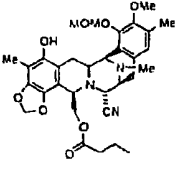
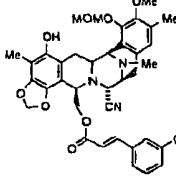
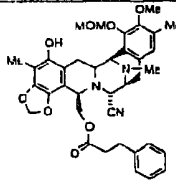
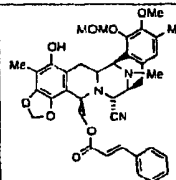
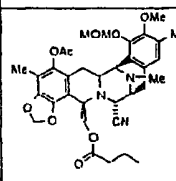
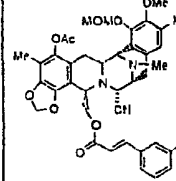
 63	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 64	0.001	0.001		0.001		0.001
 65	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 66	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 67	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 68	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
 69	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 70	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

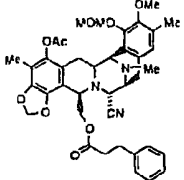
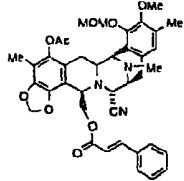
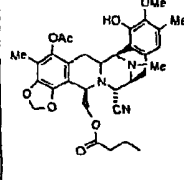
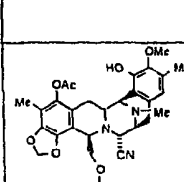
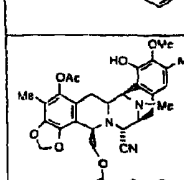
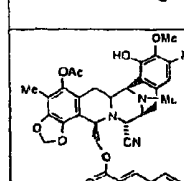
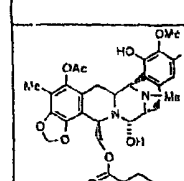
 71	0.0008	0.0008	0.0001	0.0008		0.0001
 72	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 73	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 74	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 75	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 76	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 77	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 78	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001		0.0008

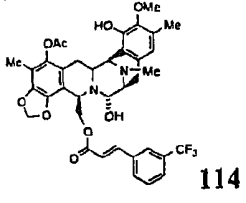
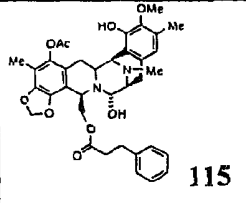
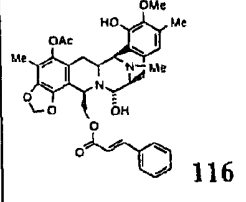
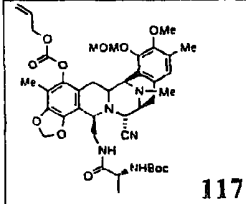
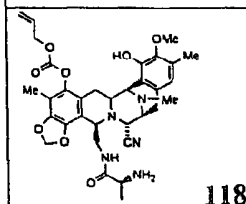
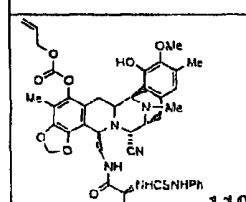
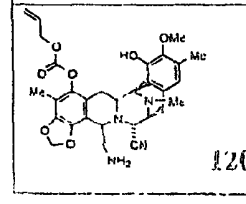
 79	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 80	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 81	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
 82	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 83	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 84	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001		0.0008
 85	0.0006	0.001	0.0006	0.001		0.0006

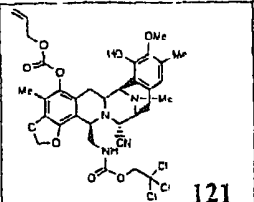
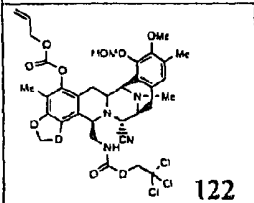
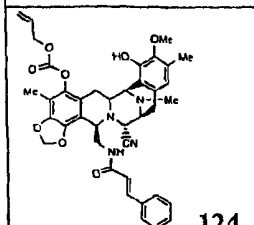
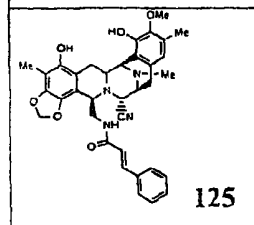
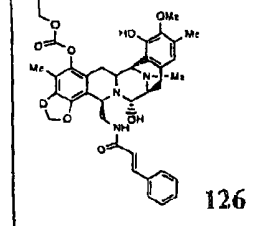
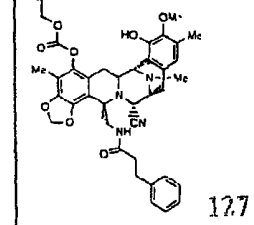
 86	0.001	0 001	0.001	0.001	0 001	0.001
 87	0.0001	0.0001	0.0001	0 0001		0.0001
 88	0.0007	0 0007	0.0007	0.0007		0.0007
 89	0 001	0 007	0.001	0 001		0.007
 90	0 01	0.01	0.01	0.01		0.01
 91	0.001	0 001	0.001	0.001		0.001
 92	0 0001	0 0001	0.0001	0 0001		0.0001

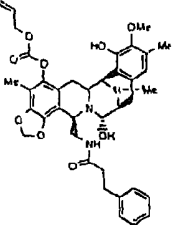
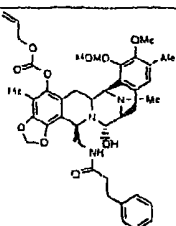
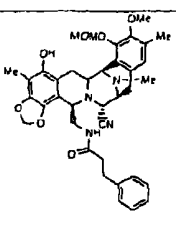
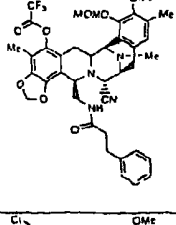
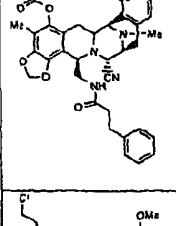
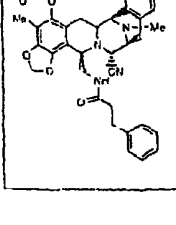
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.007	0.001	0.001		0.007
	>1	>1	>1	>1		>1
	>1	>1	>1	>1		>1
	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7

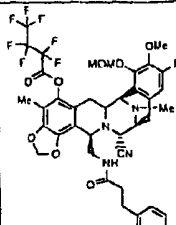
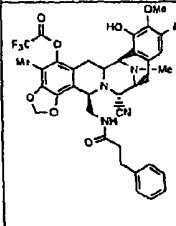
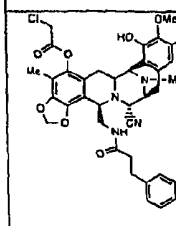
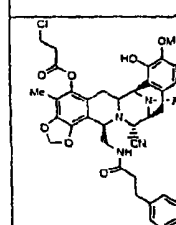
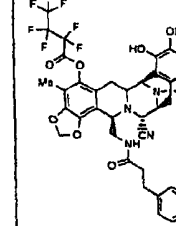
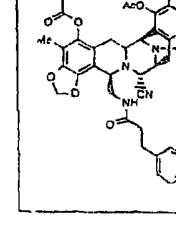
 100	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 101	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 102	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 103	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 104	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 105	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
 106	0.6	0.6	0.6	0.6		0.6

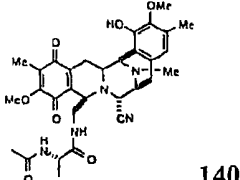
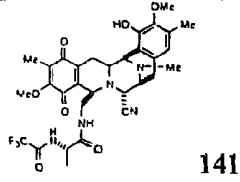
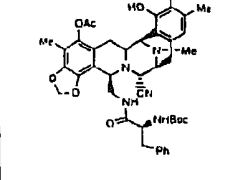
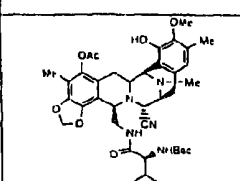
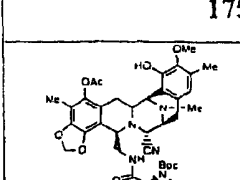
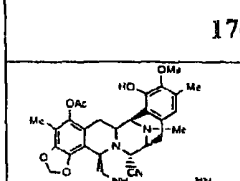
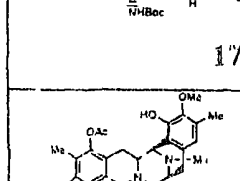
 107	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
 108	0.01	0.07	0.07	0.07	0.07
 109	0.0001	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008
 110	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 111	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 112	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007	0.0007
 113	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

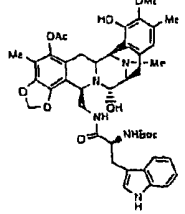
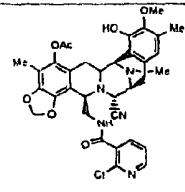
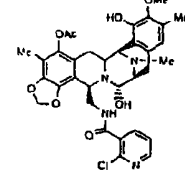
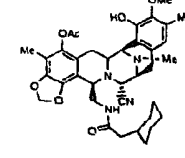
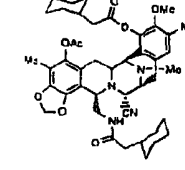
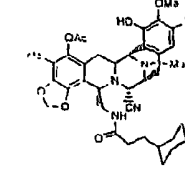
 114	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 115	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 116	0.0001	0.0007	0.0007	0.0007		0.0007
 117	0.06	0.06	0.06	0.06		0.06
 118	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 119	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 120	0.06	0.06	0.06	0.06		0.06

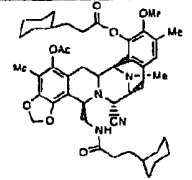
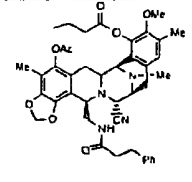
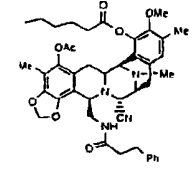
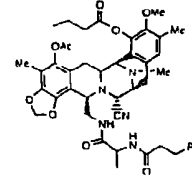
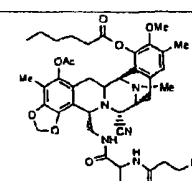
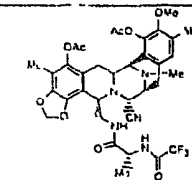
 121	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
 122	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
 124	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 125	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 126	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 127	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

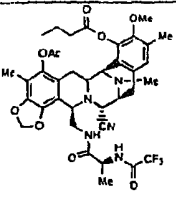
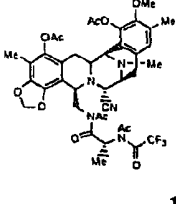
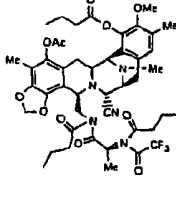
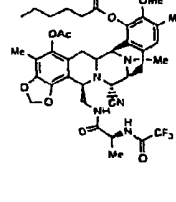
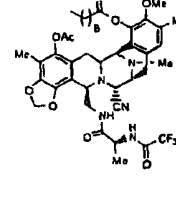
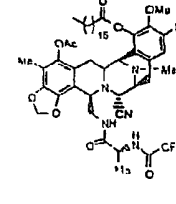
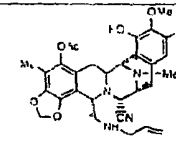
 128	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
 129	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
 130	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
 131	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
 132	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
 133	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

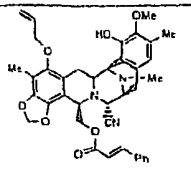
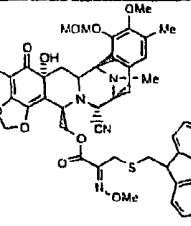
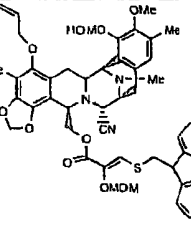
 134	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
 135	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 136	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 137	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 138	0.006	0.006	0.006	0.006		0.006
 139	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01

 140	0.08	0.08	0.08	0.08		0.08
 141	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
 174		0.0013	0.0013			
 175		0.007	0.007			
 176		0.014	0.014			
 177		>1	>1			
 178		0.00012	0.00012			

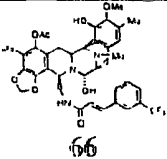
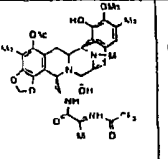
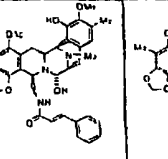
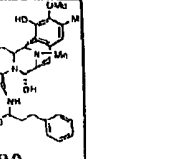
 179		0.012	0.012			
 180		0.00015	0.00015			
 181		0.00015	0.00015			
 182		0.0015	0.0015			
 183		0.013	0.013			
 184		0.0015	0.0015			

 185		0.12	0.12			
 186		0.0014	0.0014			
 187		0.013	0.013			
 188		0.012	0.012			
 189		0.06	0.06			
 190		0.013	0.013			

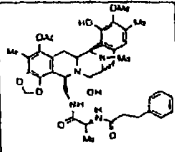
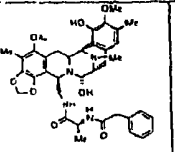
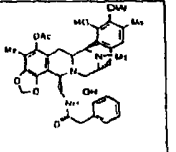
 191		0.13	0.13			
 192		0.12	0.12			
 193		0.11	0.11			
 194		0.012	0.012			
 195		0.012	0.012			
 196		0.1	0.1			
		0.0018	0.0018			

	197					
5			0.0015	0.0015		
	198					
10			>1	>1		
	199					
15			0.056	0.056		
20	202					

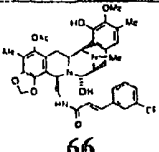
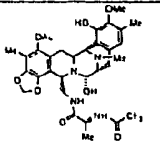
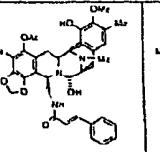
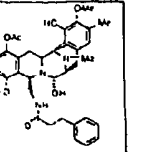
CYTOTOKSISK AKTIVITET (M)

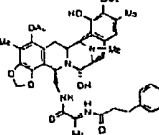
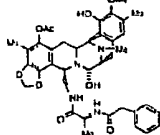
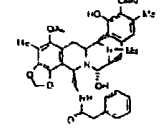
Faste tumor	Cellelinje				
Blære	5637	6.02E-10	3.42E-10	1.91E-10	2.04E-11
Bryst	MX 1	1.65E-06	NA	2.38E-09	NA
Tykk tarm	HT-29	7.84E-10	1.97E-08	2.12E-09	8.44E-12
Mage	Hs746t	7.90E-12	2.18E-09	7.10E-11	2.21E-09
Lever	SK-HEP-1	1.79E-12	6.01E-11	3.15E-09	9.91E-11
NSCL	A549	3.25E-09	7.68E-06	NA	NA
Eggstokk	SK-OV-3	4.39E-11	1.02E-07	8.74E-09	NA
Bukspyttkjertel	PANC 1	7.22E-11	4.17E-09	1.29E-10	1.19E-10

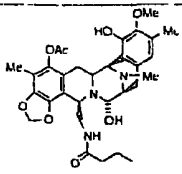
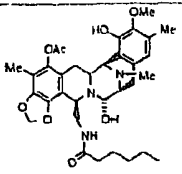
Svelg	FADU	5.41E-11	1.58E-09	3.71E-10	5.98E-09
Prostata	PC3	6.65E-09	2.15E-09	4.70E-09	1.52E-10
Prostata	DU-145	5.73E-10	1.83E-07	2.22E-09	NA
Prostata	LNCAP	5.45E-10	2.17E-10	3.94E-11	
Nyre	786-O	6.58E-12	1.59E-09	1.72E-09	1.03E-10
SCL	NCI-H187	7.14E-14	9.57E-10	7.78E-14	
Retinoblastom	Y-79	7.14E-14	7.36E-10	8.85E-11	
Melanom	Mel-28	2.60E-10	3.17E-09	2.18E-09	1.23E-10
Fibrosarkom	SW-694	9.91E-10	NA	1.39E-06	NA
Kondrosarkom	CHSA	3.24E-10	6.77E-09	1.39E-09	2.30E-10
Osteosarkom	OSA-FH	1.94E-09	1.39E-09	1.09E-09	1.11E-10

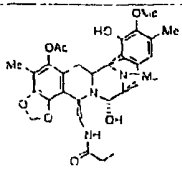
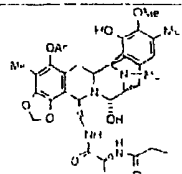
Faste tumorer	Celle- linje	 92		
		 94		
		 81		
Blære	5637	1.65E-10	7.85E-10	3.18E-09
Bryst	MX-1	NA	2.85E-06	NA
Tykketarm	HT-29	7.43E-10	1.2E-10	NA
Mage	Hs746t	9.35E-10	6.25E-09	1.37E-07
Lever	SK-HEP-1	1.40E-09	9.03E-10	9.50E-09
NSCL	A549	NA	NA	NA
Eggstokk	SK-OV-3	NA	NA	
Bukspytt- kjertel	PANC-1	8.93E-10	2.58E-9	1.03E-08
Svelg	FADU	8.41E-10	3.77E-08	1.14E-09
Prostata	PC3	8.13E-10		9.34E-09
Prostata	DU-145	NA	NA	NA
Prostata	LNCAP		NA	
Nyre	786-O	7.88E-10	2.90E-09	1.00E-08
SCL	NCI-H187		2.07E-12	
Retinoblastom	Y-79		1.31E-11	7.78E-09

Melanom	Mel-28	1.08E-09	1.13E-09	4.48E-09
Fibrosarkom	SW-694	NA		
Kondrosarkom	CHSA	1.08E-09	2.25E-09	1.09E-08
Osteosarkom	OSA-FH	8.84E-10	1.35E-08	9.50E-09

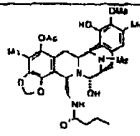
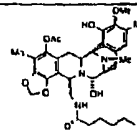
Leukemier & Lymfomer	Celle- linje	 66	 67	 70	 80
ALL Promyelocytisk leukemi	HL60				9.38E-09
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	6.13E-10	2.8E-09	5.66E-10	1.55E-14
CML Kronisk myelogene	K 562				2.33E-07
Leukemi Håret B-celle	Mo-B				
Lymfom-T- celle	H9				1.99E-11
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78	5.50E-11	2.57E-10	4.62E-9	6.21E-11
Lymfom udifferentiert	MC116	2.15E-10	2.65E-10	3.8E-09	NA
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS				7.77E-13
Lymfom Histiocytisk	U-937	1.77E-10	5.27E-11	3.28E-11	3.06E-11

Leukemier & Lymfomer	Celle- linje	 92	 94	 81
AIL Promyelocytisk leukemi	HL60	5.92E-09	1.23E-10	3.97E-10
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	7.53E-12	8.85E-10	2.54E-09
CML Kronisk myelogene	K562	1.09E-08	4.45E-08	
Leukemi Håret B-celle	Mo-B			
Lymfom-T- celle	H9	4.48E-09	1.14E-08	
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78	9.9E-10	1.06E-08	7.46E-09
Lymfom udifferensiert	MC116	NA	1.41E-09	1.13E-08
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS	5.26E-11	8.85E-10	7.15E-09
Lymfom Histiocytisk	U-937	5.15E-10		

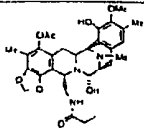
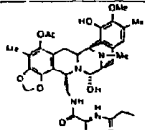
Faste tumorer	Celle- linje		
		71	93
Blære	5637	2.81E-09	2.84E-10
Bryst	MX-1	2.50E-06	NA
Tykkertarm	HT-29	NA	8.97E-09
Mage	Hs746t	2.97E-08	9.19E-09
Lever	SK-HEP-1	5.07E-09	1.08E-09
NSCL	A549	NA	9.41E-09
Eggstokk	SK-OV-3	2.21E-07	NA
Bukspytt- kjertel	PANC-1	2.90E-09	1.00E-09
Svelg	FADU	7.94E-09	1.39E-08
Prostata	PC3	1.46E-08	9.32E-10
Prostata	DU-145	NA	NA
Prostata	LNCAP	5.39E-09	
Nyre	786-O	6.55E-09	1.72E-09
SCL	NCI-H187	3.98E-11	
Retinoblastom	Y-79	3.14E-09	
Melanom	Mel-28	3.05E-08	1.15E-09
Fibrosarkom	SW-694	NA	NA
Kondrosarkom	CHSA	1.73E-08	2.10E-09
Osteosarkom	OSA-FH	8.56E-08	1.30E-09

Faste tumorer	Celle- linje		
		82	95
Blære	5637	9.91E-10	1.17E-09
Bryst	MX-1	NA	1.92E-09

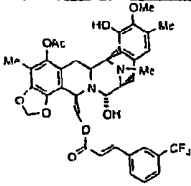
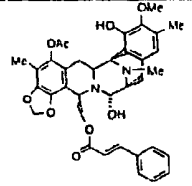
Tykketarm	HT-29	NA	NA
Mage	Hs746t	1.36E-09	8.15E-09
Lever	SK-HEP-1	1.17E-09	6.21E-09
NSCL	A549	NA	NA
Eggstokk	SK-OV-3	2.90E-08	NA
Bukspytt- kjertel	PANC-1	1.37E-09	8.61E-09
Svelg	FADU	3.05E-08	4.38E-08
Prostata	PC3		
Prostata	DU-145	NA	NA
Prostata	LNCAP	2.38E-08	1.77E-08
Nyre	786-O	2.27E-09	1.54E-08
SCL	NCI-H187	2.41E-11	9.89E-11
Retinoblastom	Y-79	3.08E-10	7.45E-10
Melanom	Mel-28	2.85E-09	1.42E-08
Fibrosarkom	SW-694		
Kondrosarkom	CHSA	1.63E-09	2.91E-08
Osteosarkom	OSA-FH	4.37E-09	1.15E-08

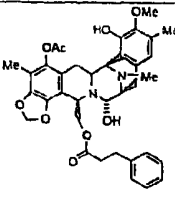
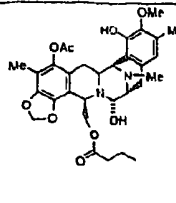
Leukemier & Lymfomer	Celle- linje	 71	 93
ALL Promyelocytisk leukemi	HL60		1.50E-08
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	1.62E-09	3.87E-09
CML Kronisk	K562		6.89E-08

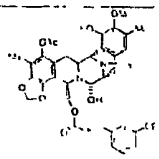
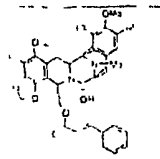
myelogene			
Lymfom-T- celle	H9		1.08E-08
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78	7.33E-09	1.97E-09
Lymfom udifferensiert	MC116	1.62E-08	3.81E-09
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS		1.1E-09
Lymfom Histiocytisk	U-937	1.92E-09	1.08E-09

Leukemier & Lymfomer	Celle- linje	 82	 95
ALL Promyelocytisk leukemi	HL60	4.93E-10	7.36E-09
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	9.86E-10	9.86E-10
CML Kronisk myelogene	K562	1.87E-08	1.18E-08
Lymfom-T- celle	H9	1.20E-08	2.43E-08
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78		
Lymfom udifferensiert	MC116	1.04E-09	1.49E-09
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS		5.01E-09

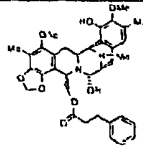
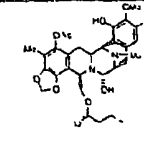
Lymfom	U-937		
Histiocytisk			

Faste tumorer	Celle- linje		
		114	116
Blære	5637	1.14E-08	1.71E-08
Bryst	MX-1	2.81E-08	7.25E-13
Tykk-tarm	HT-29	4.08E-07	2.96E-07
Mage	Hs746t	3.57E-08	1.24E-09
Lever	SK-HEP-1	1.63E-08	1.94E-09
NSCL	A549	2.81E-06	1.56E-05
Eggstokk	SK-OV-3	7.03E-06	7.78E-08
Bukspytt- kjertel	PANC-1	1.03E-08	9.47E-09
Svelg	FADU	4.59E-07	2.46E-08
Prostata	PC3	7.88E-08	
Prostata	DU-145	7.03E-08	1.56E-06
Prostata	LNCAP	5.98E-07	6.83E-08
Nyre	786-O	1.46E-08	5.26E-12
SCL	NCI-H187	8.02E-10	7.78E-14
Retinoblastom	Y-79	8.85E-10	7.78E-14
Melanom	Mel-28	1.76E-08	5.89E-08
Fibrosarkom	SW-694	3.38E-06	6.69E-06
Kondrosarkom	CHSA	2.53E-08	4.49E-08
Osteosarkom	OSA-FH	6.34E-08	5.26E-07

Faste tumorer	Celle- linje		
		115	113
Blære	5637	7.88E-10	3.02E-08
Bryst	MX-1	NA	4.75E-08
Tykkttarm	HT-29	8.99E-09	1.34E-08
Mage	Hs746t	2.95E-08	7.05E-07
Lever	SK-HEP-1	1.29E-09	6.12E-08
NSCL	A549	8.22E-06	8.49E-09
Eggstokk	SK-OV-3		3.55E-08
Bukspytt- kjertel	PANC-1	5.68E-10	1.28E-08
Svelg	FADU	5.40E-11	2.47E-08
Prostata	PC3	7.71E-10	6.18E-10
Prostata	DU-145	NA	1.17E-08
Prostata	LNCAP		3.29E-07
Nyre	786-O	9.23E-10	1.13E-08
SCL	NCI-H187		2.33E-10
Retinoblastom	Y-79	1.03E-08	2.64E-09
Melanom	Mel-28	2.23E-08	1.25E-08
Fibrosarkom	SW-694	8.53E-06	NA
Kondrosarkom	CHSA	1.55E-05	2.95E-08
Osteosarkom	OSA-FH	1.29E-09	5.01E-08

Leukemier & Lymfomer	Celle- linje		
		114	116

ALL Promyelocytisk leukemi	HL60		1.34E-08
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	1.44E-08	2.48E-09
CML Kronisk myelogene	K562	1.56E-07	6.13E-08
Lymfom-T- celle	H9	1.56E-07	1.91E-08
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78	6.47E-08	7.31E-09
Lymfom udifferensiert	MC116	1.69E-08	6.38E-09
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS	8.86E-09	7.15E-10
Lymfom Histiocytisk	U-937	7.6E-08	

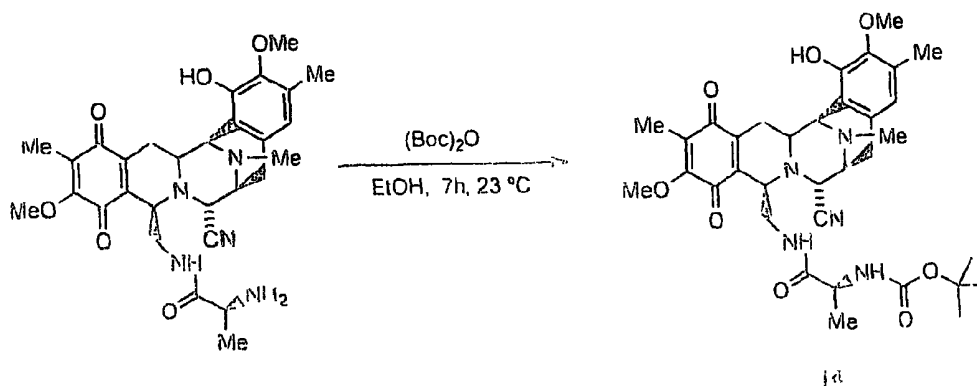
Leukemier & Lymfomer	Celle linje	 115	 113
ALL Promyelocytisk leukemi	HL60	3.1E-09	
ALL Akutt lymfoblast	Molt 3	8.69E-11	4.63E-08

CML Kronisk myelogene	K562		2.11E-08
Lymfom-T- celle	H9	2.17E-08	6.76E-08
Lymfom Kutan T-celle	Hut 78	4.81E-08	2.06E-08
Lymfom undifferensiert	MC116	5.27E-11	1.51E-08
Lymfom Burkitts B-celle	RAMOS	1.86E-09	9.09E-09
Lymfom Histiocytisk	U-937		1.03E-08

EKSEMPLER PÅ OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse illustreres i de følgende eksempler.

Eksempel 1



Til en oppløsning av **2** (21,53 g, 39,17 ml) i 200 ml etanol ble tert.-butoksykarbonylanhydrid (7,7 g, 35,25 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 7 timer ved 23 °C. Deretter ble reaksjonsblandingen inndampet i vakuum, og residuet ble
 5 rensset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 6:4), hvorved det ble oppnådd 20,6 g **14** (81%) som et gult, fast stoff.

Rf: 0,52 (etylacetat:CHCl₃ 5:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,26 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J =
 10 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,34 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18-3,00 (m, 5H), 2,44 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,86 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,5, 180,8, 172,7, 155,9, 154,5, 147,3, 143,3, 141,5, 135,3, 130,4, 129,2, 127,5, 120,2, 117,4, 116,9, 80,2, 60,7, 60,3, 58,5, 55,9, 55,8, 54,9, 54,4, 50,0, 41,6, 40,3, 28,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

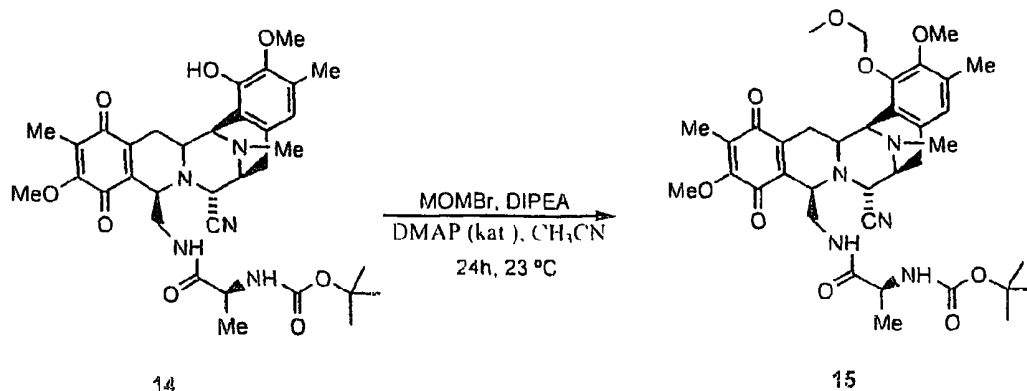
ESI-MS m/z: Beregn for C₃₄H₄₃N₅O₈: 649,7. Funnet (M+H)⁺: 650,3.

20

Eksempel 2

25

30



Til en omrørt oppløsning av **14** (20,6 g, 31,75 ml) i
 35 CH₃CN (159 ml) ble diisopropyletylamin (82,96 ml, 476,2 ml), metoksymetylenbromid (25,9 ml, 317,5 ml) og dimetylaminopyridin (155 µg, 1,27 ml) tilsatt ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med vandig 0,1 N HCl (750 ml) (pH = 5) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). Den

organiske fase ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:etylacetat 4:1 til heksan:etylacetat 3:2), hvorved det ble oppnådd 17,6 g **15** (83%) som et gult, fast stoff.

Rf: 0,38 (heksan:etylacetat 3:7).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,46 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,93 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

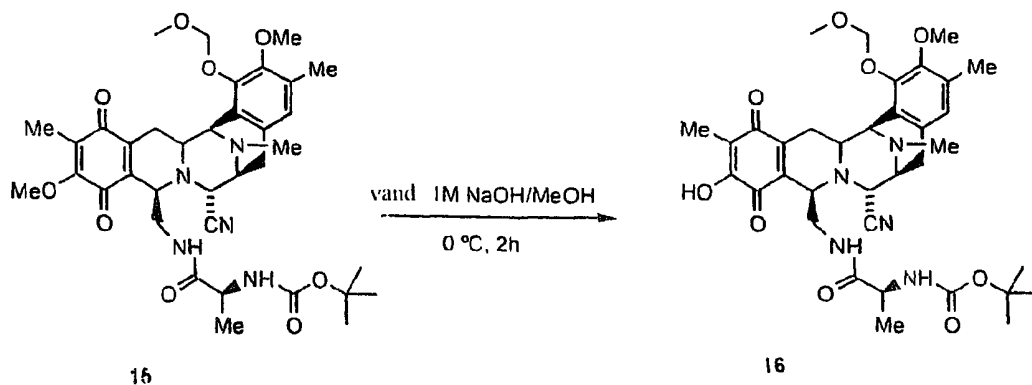
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,4, 180,9, 172,4, 155,9, 154,5, 149,0, 148,4, 141,6, 135,1, 131,0, 129,9, 127,6, 124,4, 123,7, 117,3, 99,1, 79,3, 60,7, 59,7, 58,4, 57,5, 56,2, 55,9, 55,0, 54,2, 50,0, 41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₆H₄₇N₅O₉: 693,8. Funnet (M+H)⁺: 694,3.

Eksempel 3

20

25



30

35

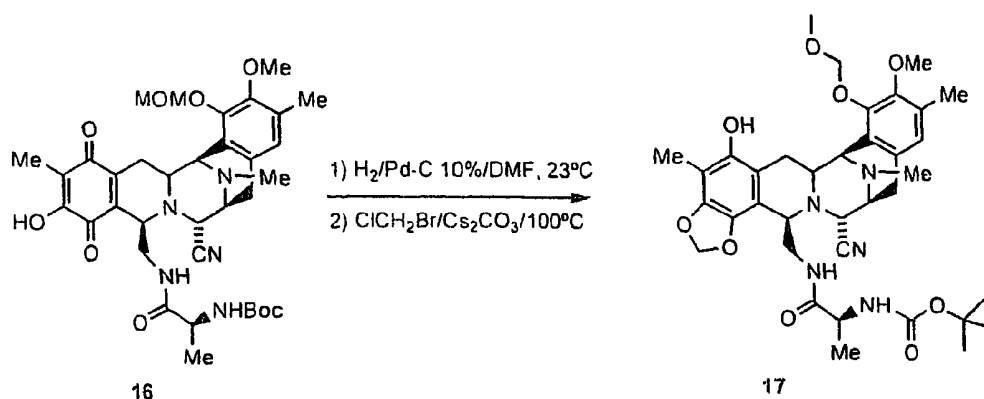
Til en kolbe inneholdende 8 g **15** (1,5 ml) i 1,6 l metanol, ble 3,2 l av en vandig oppløsning av 1 M natriumhydroksid tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved denne temperatur, hvorefter reaksjonen ble stoppet med 6 M HCl til pH = 5. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 1 l), og de sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra CHCl₃ til CHCl₃:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 5,3 mg **16** (68%) Rf: 0,48 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-C18).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,49 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,00 (br d, J = 6,6 Hz, 3H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 184,9, 180,9, 172,6, 154,7, 151,3, 149,1, 148,6, 144,7, 132,9, 131,3, 129,8, 124,5, 123,7, 117,3, 116,8, 99,1, 79,4, 59,8, 58,6, 57,7, 56,2, 55,6, 54,9, 54,5, 50,1, 41,6, 40,1, 28,0, 25,3, 24,4, 18,1, 15,7, 8,0.
 ES1-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9$: 679,7. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 680,3.

Eksempel 4

15

20



25

30

35

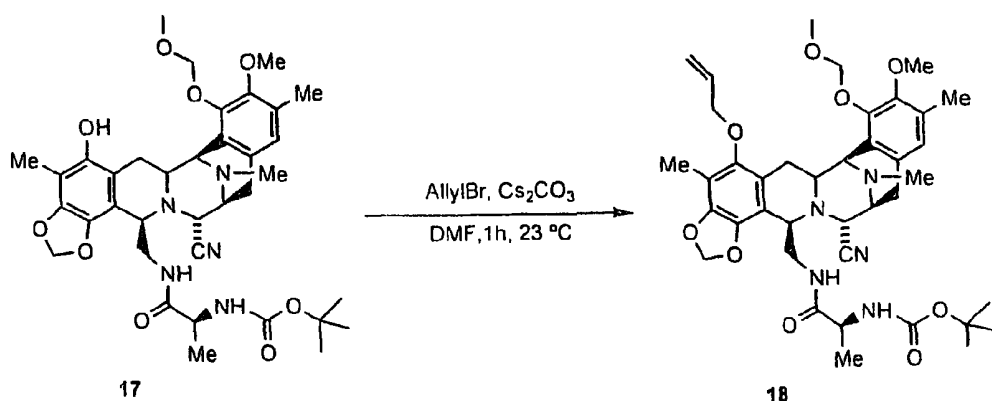
Til en avgasset oppløsning av forbindelse **16** (1,8 g, 2,64 ml) i DMF (221 ml) ble 10% Pd/C (360 mg) tilsatt, og det hele ble omrørt under H_2 (ved atmosfæretrykk) i 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt under argon-atmosfære til en kolbe som inneholdt Cs_2CO_3 (2,58 g, 7,92 ml). Deretter ble 3,40 ml (52,8 ml) bromklormetan tilsatt, og løret ble forseglet og ristet ved 100°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert gjennom en celittpute og ble vasket med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble konsentrert og tørket over natriumsulfat, hvorved forbindelsen **17** ble oppnådd som en brun olje som ble benyttet i neste trinn uten ytterligere rensing. Rf: 0,36 (heksan etylacetat 1.5, SiO_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,05 (bs, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,40 (bs, 1H), 5,31-5,24 (m, 2H), 4,67 (d, J =

8,1 Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,07 (bs, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,64-2,96 (m, 5H), 2,65 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 162,6, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 130,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,8, 76,6, 59,8, 59,2, 57,7, 57,0, 56,7, 55,8, 55,2, 49,5, 41,6, 40,1, 36,5, 31,9, 31,6, 29,7, 28,2, 26,3, 25,0, 22,6, 18,2, 15,8, 14,1, 8,8. ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 693,34. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 694,3.

Eksempel 5



Til en kolbe inneholdende en oppløsning av 17 (1,83 g, 2,65 ml) i DMF (13 ml) ble Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,97 ml) og allylbromid (1,15 ml, 13,28 ml) tilsatt ved 0 °C. Den resulterende blanding ble omrørt ved 23 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute og ble vasket med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble tørket og konsentrert over natriumsulfat. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , CHCl_3 :etylacetat 1:4), hvorved det ble oppnådd 1,08 mg 18 (56%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,36 (CHCl_3 :etylacetat 1:3).

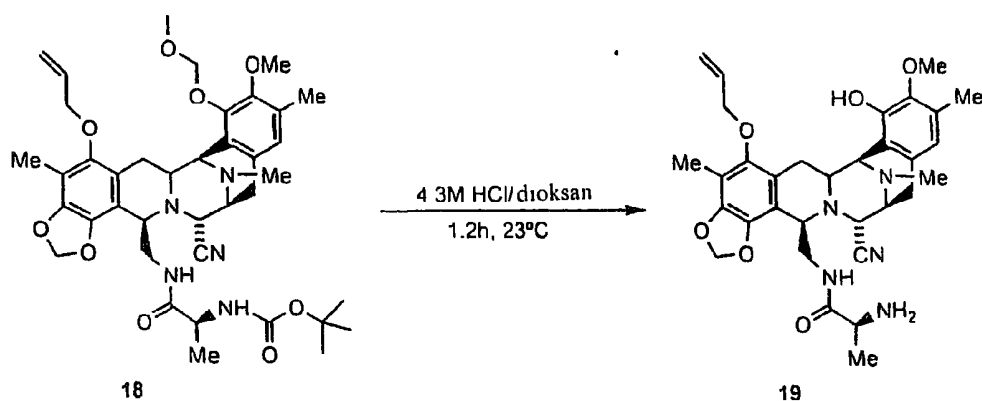
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,27-6,02 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,37 (dd, $J_1 = 1,01$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 5,40 (bs, 1H), 5,25 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56-3,35 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H),

3,05-2,96 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

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

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$: 733,4. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 734,4.

Eksempel 6



Til en oppløsning av **18** (0,1 g, 0,137 ml) i dioksan (2 ml) ble 4,2 M HCl/dioksan (1,46 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1,2 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (60 ml), og det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat (2 x 70 ml). De organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved det ble oppnådd 267 mg **19** (95%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende reaksjoner uten noen ytterligere rensing.

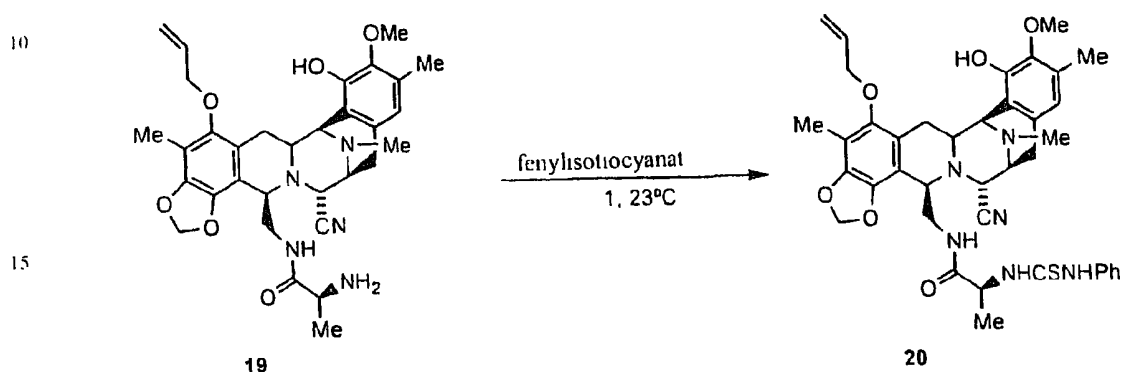
Rf: 0,17 (etylacetat:metanol 10:1, SiO_2)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,34 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 17,4$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,18-3,76 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H).

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

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6$: 589. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 590.

Eksempel 7



Til en oppløsning av **19** (250 mg, 0,42 ml) i CH_2Cl_2 (1,5 ml) ble fenylisotiocyanat (0,3 ml, 2,51 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble inndampet i vakuum, og residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan til 5:1 heksan:etylacetat), hvorved det ble oppnådd 270 mg **20** (87%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,56 (CHCl_3 :etylacetat 1:4).

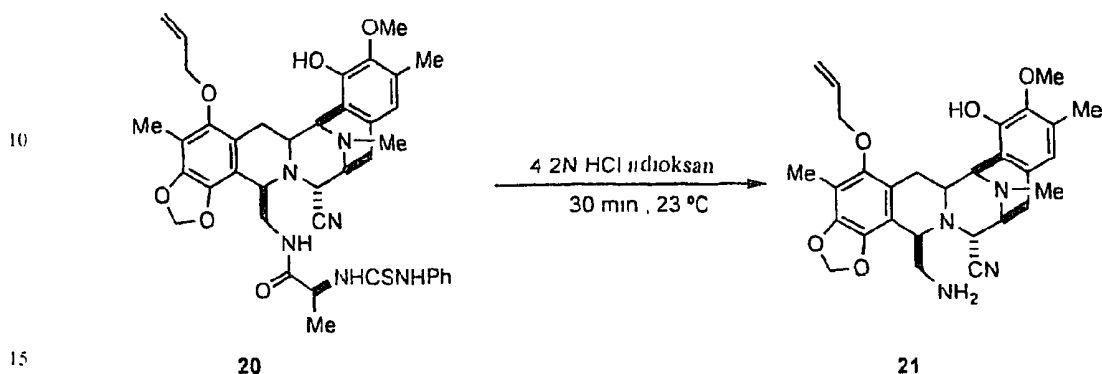
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (bs, 1H), 7,45-6,97 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,40 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,38 (bs, 1H), 5,23 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,17 (m, 4H), 2,90 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,57 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 16,5$ Hz, 1H), 0,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,0, 71,0,

60,6, 59,0, 57,0, 56,2, 56,1, 55,0, 53,3, 41,4, 39,7, 26,3, 24,8, 18,3, 15,5, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{39}H_{44}N_6O_6S$: 724,8. Funnet $(M+H)^+$: 725,3

5 Eksempel 8



Til en oppløsning av **20** (270 mg, 0,37 ml) i dioksan (1 ml) ble 4,2 N HCl/dioksan (3,5 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 30 minutter. Deretter ble 20 ml etylacetat og 20 ml H_2O tilsatt, og det organiske sjikt ble dekantert. Den vandige fase ble gjort basisk med mettet, vandig natriumbikarbonat (60 ml) (pH = 8) ved 0 °C og deretter ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). De sammenslåtte, organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , etylacetat:metanol 5:1), hvorved det ble oppnådd 158 mg **21** (82%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,3 (etylacetat:metanol 1:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,45 (s, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,38 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,98 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,02 (m, 5H), 2,72-2,71 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

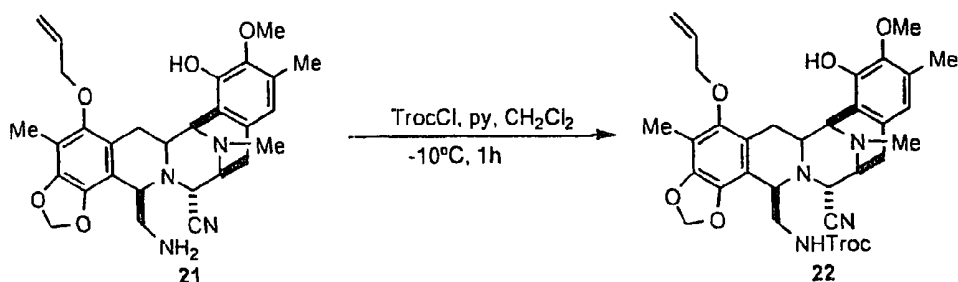
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148,4, 146,7, 144,4, 142,8, 138,3, 133,8, 130,5, 128,8, 121,5, 120,8, 118,0, 117,5, 116,9, 113,6, 112,2, 101,1, 74,3, 60,7, 59,9, 58,8, 56,6, 56,5, 55,3, 44,2, 41,8, 29,7, 26,5, 25,7, 15,7, 9,1.

ESI-MS m/z. Beregn. for $C_{29}H_{34}N_4O_5$: 518,3. Funnet (M+H)⁺ 519,2.

Eksempel 9

5

10



Til en oppløsning av **21** (0,64 g, 1,22 ml) i CH_2Cl_2 (6,13 ml) ble pyridin (0,104 ml, 1,28 ml) og 2,2,2-trikloretyl-klorformiat (0,177 ml, 1,28 ml) tilsatt ved -10 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 1 time, hvorefter reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 10 ml 0,1 N HCl, og blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 0,84 g **22** (98%) som et hvitt, fast skum Rf. 0,57 (etylacetat:metanol 5:1)

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (s, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,37 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,26 (dq, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 4H), 4,19 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37-3,18 (m, 5H), 3,04 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154,3, 148,5, 146,7, 144,5, 142,8, 139,0, 133,8, 130,7, 128,7, 121,3, 120,8, 117,8, 117,7, 116,8, 112,7, 101,2, 77,2, 74,3, 60,7, 59,9, 57,0, 56,4, 55,3, 43,3, 41,7, 31,6, 26,4, 25,3, 22,6, 15,9, 14,1, 9,4

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{32}H_{35}Cl_3N_4O_7$: 694,17 Funnet (M+H)⁺ 695,2

Eksempel 10



10

Til en oppløsning av **22** (0,32 g, 0,46 ml) i CH₃CN (2,33 ml) ble diisopropyletylamin (1,62 ml, 9,34 ml), brommetylmetyler (0,57 ml, 7,0 ml) og dimetylaminopyridin (6 mg, 0,046 ml) tilsatt ved 0 °C. Blandingen ble oppvarmet ved 30 °C i 10 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med 30 ml diklormetan og hellet over i 10 ml av en vandig oppløsning av HCl ved pH = 5. Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd et residuum som ble rensset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 0,304 g **23** (88%) som et hvitt, fast skum.

20

Rf: 0,62 (heksan:etylacetat 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,61 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38-3,21 (m, 5H), 3,05 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

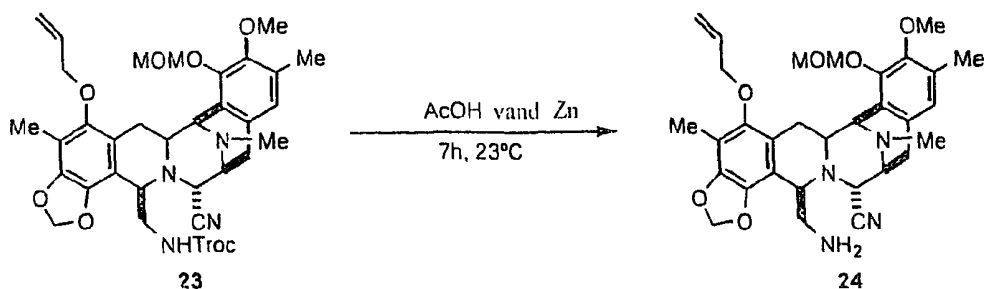
30

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154,3, 148,6, 148,4, 144,5, 139,0, 133,6, 130,6, 130,1, 125,0, 124,7, 124,0, 121,1, 117,7, 112,6, 101,2, 99,2, 77,2, 74,4, 74,1, 59,8, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 56,68, 55,3, 43,2, 41,5, 26,4, 25,2, 15,9, 9,3

40

ESI-MS m/z Beregn. for C₃₄H₃₂Cl₄N₄O₈ 738,20. Funnet (M+H)⁺ 739,4

Eksempel 11



Til en suspensjon av **23** (0,304 g, 0,41 ml) i 4 ml 90% vandig eddiksyre ble pulverisert sink (0,2 g, 6,17 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 7 timer ved 23 °C. Blandingen ble filtrert gjennom en celittpute og ble vasket med CH₂Cl₂. Det organiske sjikt ble vasket med vandig, mettet natriumbikarbonat-oppløsning (pH = 9) (15 ml) og tørket over natriumsulfat. Opp-løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 0,191 g **24** (83%) som et hvitt, fast stoff.

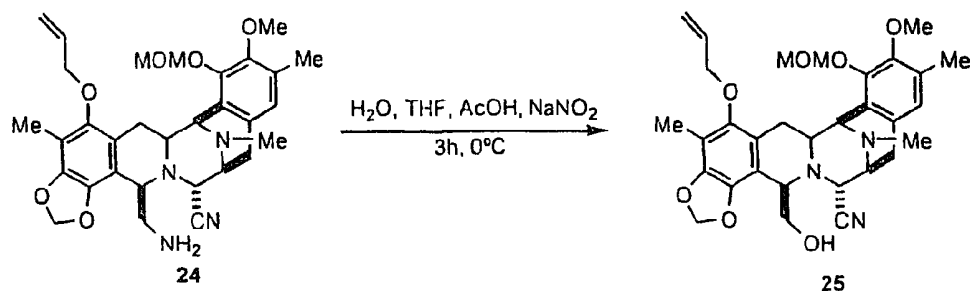
20 Rf: 0,3 (etylacetat:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,25 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,22-4,09 (m, 3H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37-3,17 (m, 3H), 3,07 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H)

30 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148,5, 148,2, 144,3, 138,7, 133,7, 130,7, 129,9, 125,0, 123,9, 121,3, 117,9, 117,5, 113,6, 112,0, 101,0, 99,2, 74,0, 59,8, 59,7, 58,8, 57,6, 57,0, 56,2, 55,2, 44,2, 41,5, 31,5, 26,4, 25,6, 22,5, 16,7, 14,0, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₁H₃₈N₄O₆: 562,66. Funnet (M+H)⁺: 563,1.

Eksempel 12



Til en oppløsning av **24** (20 mg, 0,035 ml) i H₂O (0,7 ml) og THF (0,7 ml) ble NaNO₂ (12 mg, 0,17 ml) og 90% vandig AcOH (0,06 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 3 timer. Etter fortynning med 5 ml CH₂Cl₂ ble det organiske sjikt vasket med 1 ml vann, tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 9,8 mg **25** (50%) som et hvitt, fast stoff.

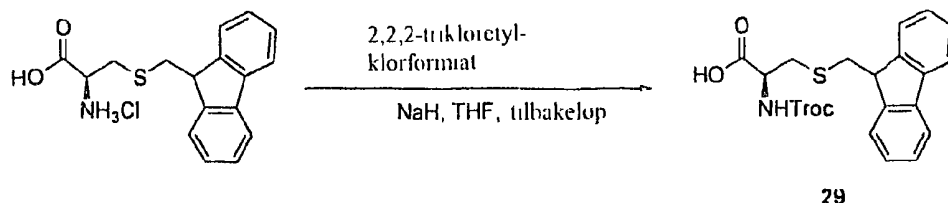
Rf: 0,34 (heksan:etylacetat 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,42 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,28 (dq, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26-4,09 (m, 3H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,32 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H), 3,12 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₁H₂₇N₃O₇. 563,64. Funnet (M+H)⁺. 564,1.

Eksempel 13



10 Utgangsmaterialet (2,0 g, 5,90 ml) ble tilsatt til en suspensjon av natriumhydrid (354 mg, 8,86 ml) i THF (40 ml) ved 23 °C, hvorefter suspensjonen ble behandlet med allylchloroformiat (1,135 ml, 8,25 ml) ved 23 °C og deretter kokt med tilbakesløpskjøling i 3 timer. Suspensjonen ble kjølt og filtrert, og det

15 faste stoff ble vasket med 100 ml etylacetat, mens filtratet ble konsentrert. Det oljeaktige råprodukt ble malt med 100 ml heksan og ble holdt ved 4 °C natten over. Deretter ble oppløsningsmidlet dekantert, og den lysegule oppslemming ble behandlet med 20 ml CH₂Cl₂ og utfelt med 100 ml heksan. Etter 10 minutter ble oppløs-

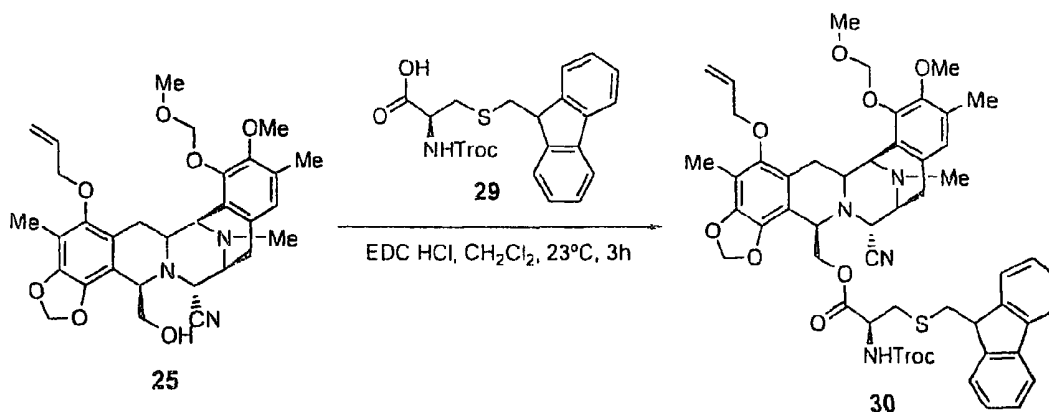
20 ningsmidlet på ny dekantert. Operasjonen ble gjentatt inntil det ble oppnådd et hvitt, fast stoff. Det hvite, faste stoff ble frafiltrert og tørket, hvorved det ble oppnådd 1,80 g av forbindelse 29 (65%) som et hvitt, fast stoff.

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 6,0 Hz, J = 2,7 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz, 2H).

30 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173,6, 152,7, 144,0, 139,7, 137,8, 126,0, 125,6, 123,4, 118,3, 73,4, 52,4, 45,5, 35,8, 33,7.

ESI-MS m/z: Beregn for C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S: 474,8. Funnet (M+Na)⁺: 497,8

Eksempel 14



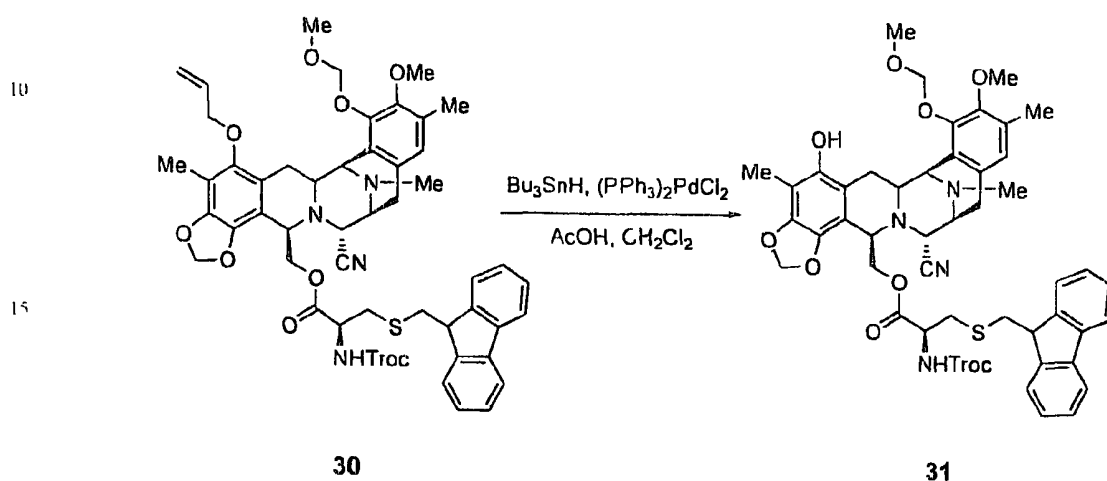
- En blanding av forbindelse **25** (585 mg, 1,03 ml) og forbindelse **29** (1,47 mg, 3,11 ml) ble azeotropbehandlet med vannfritt toluen (3 x 10 ml). Til en oppløsning av **25** og **29** i vannfritt CH_2Cl_2 (40 ml) ble det tilsatt DMAP (633 mg, 5,18 ml) og EDC HCl (994 mg, 5,18 ml) ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 3 timer. Blandingen ble fordelt med en mettet, vandig oppløsning av natriumbikarbonat (50 ml), og sjiktene ble skilt fra hverandre. Det vandige sjikt ble vasket med 50 ml CH_2Cl_2 . De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det urene produkt ble rensert ved flashkolonnekromatografering (etylacetat/heksan 1:3), hvorved det ble oppnådd 1,00 g **30** (95%) som et blekt kremgult, fast stoff.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,29 (dq, J = 10,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,73 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36-3,96 (m, 9H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (dd, J = 16,0 Hz, J = 11,9 Hz, 1H).
- ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169,7, 154,0, 148,8, 148,4, 145,7, 144,5, 140,9, 139,0, 133,7, 130,9, 130,6, 127,6, 127,0, 124,8, 124,6, 124,1, 120,8, 119,9, 118,2, 117,7, 117,3, 112,7, 112,1, 101,3, 99,2, 74,7, 73,9, 64,4, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 55,4,

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

ESI-MS m/z: Beregn for $C_{51}H_{53}Cl_3N_4O_{10}S$: 1020,4. Funnet $(M+H)^+$: 1021,2.

5

Eksempel 15



20

Til en oppløsning av **30** (845 mg, 0,82 ml), eddiksyre (500 mg, 8,28 ml) og $(PPh_3)_2PdCl_2$ (29 mg, 0,04 ml) i 20 ml vann-fritt CH_2Cl_2 ved 23 °C ble det dryppet Bu_3SnH (650 mg, 2,23 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 15 min-
 25 utter, inntil bobling. Råproduktet ble tilsatt 50 ml vann, og det ble foretatt ekstraksjon med CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). De organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Råproduktet ble renset ved flashkolonnekromatografering (etyl-acetat/heksan med en gradient fra 1:5 til 1:3), hvorved det ble
 30 oppnådd 730 mg av forbindelse **31** (90%) som et blekt kremgult, fast stoff.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,0, 1H), 4,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,51 (dd, J =

5

20

25

15



Til en oppløsning av **31** (310 mg, 0,32 ml) i vannfritt CH_2Cl_2 (15 ml) ved -10°C ble det tilsatt en oppløsning av benzen-seleninanhydrid 70% (165 mg, 0,32 ml) i vannfritt CH_2Cl_2 (7 ml), ved hjelp av en kanyle, mens temperaturen ble holdt ved -10°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 5 minutter. En merter oppløsning av natriumbikarbonat (30 ml) ble tilsatt ved denne temperatur. Det vandige sjikt ble vasket med ytterligere mengder CH_2Cl_2 (40 ml). De organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Råproduktet ble rensert ved flashkolonne kromatografering (etylacetat/heksan med en gradient fra 1 : 11 til 1 : 1), hvorved det ble oppnådd 287 mg av forbindelse **32** (91%, HPLC: 91,3%) som et blekt kremgult, fast stoff og som en blanding av to isomerer (65:35) som ble benyttet i det neste trinn.

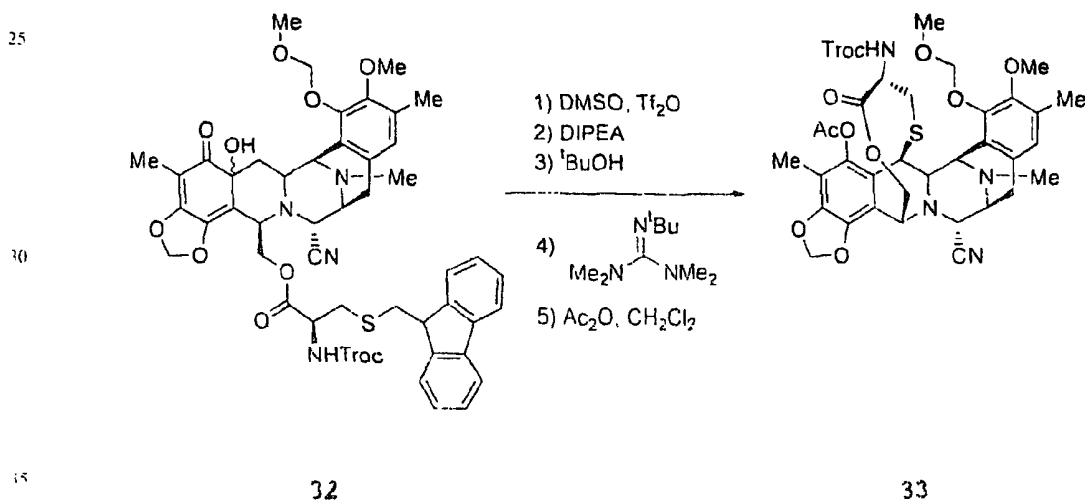
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (blanding av isomerer) 7,76 (m, 4H), 7,65 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 6H), 5,09 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,80-4,63 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,16-3,90 (m, 10H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,33-2,83 (m, 14H), 2,45-2,18 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 1,67 (m, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (blanding av isomerer) 168,6, 168,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,7, 137,1, 129,8, 129,3, 128,4, 128,7, 126,5, 125,5, 123,7, 123,6, 123,5, 123,4, 122,2, 121,3, 118,3, 115,8, 115,5, 110,2, 106,9, 103,5, 103,2, 100,1, 99,6, 97,9, 97,7, 93,8, 73,4, 70,9, 69,2, 64,9, 62,5, 59,3, 58,9, 58,4, 56,7, 56,3, 56,2, 55,4, 55,2, 55,1, 54,9, 54,7, 54,3, 54,1, 53,8, 52,8, 45,5, 40,5, 40,0, 39,8, 35,8, 35,3, 33,9, 33,7, 30,1, 28,8, 24,2, 24,1, 21,2, 14,5, 14,4, 12,7, 6,0, 5,7.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 996,3. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$:

997,2.

Eksempel 17



Reaksjonskolben ble flammebehandlet to ganger, renses i vakuum og under argonatmosfære flere ganger og holdt under argon

atmosfære under reaksjonen. Til en oppløsning av DMSO (39,1 ml, 0,55 ml, 5 ekvivalenter) i vannfritt CH_2Cl_2 (4,5 ml) ble det dryppet tiiflinsyreanhydrid (37,3 ml, 0,22 ml, 2 ekvivalenter) ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i 20 minutter, hvorefter en oppløsning av **32** (110 mg, 0,11 ml, HPLC: 91,3%) i vannfritt CH_2Cl_2 (1 ml for hovedtilsetningen og 0,5 ml for vasking) ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ble tilsatt med en kanyle. Under tilsetningen ble temperaturen holdt ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i begge kolber, og fargen skiftet fra gult til brunt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i 35 minutter. I dette tidsrom skiftet oppløsningen farge fra gult til mørk grønt. Etter dette tidsrom ble $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (153 ml, 0,88 ml, 8 ekvivalenter) tildryppet, og reaksjonsblandingen ble holdt ved $0\text{ }^\circ\text{C}$ i 45 minutter, hvorunder oppløsningens farge skiftet til brunt. Deretter ble t-butanol (41,6 ml, 0,44 ml, 4 ekvivalenter) og 2- t butyl-1,1,3,3-tetrametylguanidin (132,8 ml, 0,77 ml, 7 ekvivalenter) tildryppet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved $23\text{ }^\circ\text{C}$ i 40 minutter. Deretter ble eddiksyreanhydrid (104,3 ml, 1,10 ml, 10 ekvivalenter) tildryppet, og reaksjonen ble holdt ved $23\text{ }^\circ\text{C}$ i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med 20 ml CH_2Cl_2 og vasket med vandig, mettet oppløsning av NH_4Cl (50 ml), natriumbikarbonat (50 ml) og natriumklorid (50 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografering (elueringsmiddel: etylacetat/heksan med en gradient fra 1:3 til 1:2), hvorved det ble oppnådd 54 mg av forbindelse **33** (58%) som et blekgult, fast stoff.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 5,8\text{ Hz}$, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$, 1H), 4,63 (d, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,5, 167,2, 152,7, 148,1, 147,1, 144,5, 139,6, 139,1, 130,5, 129,0, 123,7, 123,5, 123,3, 118,8, 116,5, 112,1, 100,6, 97,8, 73,3, 60,5, 59,4, 59,2, 58,3, 57,6, 57,4, 56,1, 53,3, 53,1, 40,6, 40,0, 31,0, 22,2, 18,9, 14,4, 8,1.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{46}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 842,1. Funnet ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 843,1



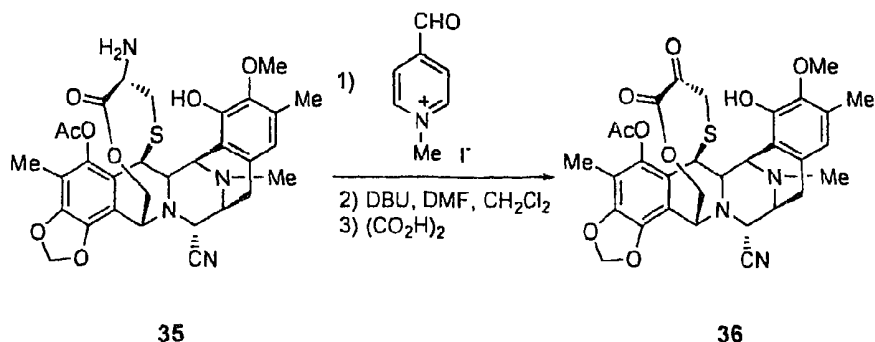
Til en oppløsning av **33** (12 mg, 0,014 ml) i tørt
15 diklormetan (1,2 ml) og acetonitril av HPLC-kvalitet (1,2 ml) ble
det ved 23 °C tilsatt natriumjodid (21 mg, 0,14 ml) og friskt
destillert (over kalsiumhydrid ved atmosfæretrykk) trimetyl-
silylklorid (15,4 mg, 0,14 ml). Reaksjonsblandingens farge
skiftet til oransje. Etter 15 minutter ble oppløsningen fortynnet
20 med 10 ml diklormetan, og den ble så vasket med en fersk, vandig,
mettet oppløsning av Na₂S₂O₄ (3 x 10 ml). Det organiske sjikt ble
tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Det ble
oppnådd 13 mg av forbindelse **34** (kvantitativt utbytte) som et
blekgult, fast stoff som ble benyttet uten ytterligere rensing
25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s,
1H), 5,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (d,
J = 11,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J =
13,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,18 (m,
2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,91
30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H)
ES1-MS m/z: Beregn for C₃₁H₃₅N₃O₁₀S: 798,1. Funnet (M+H)⁺ 799,1



25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (s, 1H), 6,03 (dd, J = 1,3 Hz, J =
26,5 Hz, 2H), 5,75 (bs, 1H), 5,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (m,
1H), 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J =
1,9 Hz, J = 11,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (t, J
= 6,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 3H),
30 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

15 ESI-MS m/z : Beregn. for $C_{31}H_{33}N_4O_8S$: 622,1 Funnet $(M+H)^+$: 623,2.

Eksempel 20



En oppløsning av N-metylpyridin-4-karboksaldehydjodid
 15 (378 mg, 1,5 mmol) i vannfritt DMF (5,8 ml) ble behandlet med
 vannfritt toluen (2 x 10 ml) for å fjerne vannet ved azeotropisk
 fjerning av toluenet. En oppløsning av **35** (134 mg, 0,21 mmol),
 som på forhånd var blitt behandlet med vannfritt toluen (2 x
 10 ml), i vannfritt CH₂Cl₂ (destillert over CaH₂, 7,2 ml) ble med
 20 en kanyle tilsatt ved 23 °C til denne oransjefargede oppløsning.
 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Deretter ble
 DBU (32,2 µl, 0,21 mmol) tildryppet ved 23 °C, og blandingen ble
 omrørt i 15 minutter ved 23 °C. En fersk, vandig, mettet oppløs-
 ning av oksalsyde (5,8 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen,
 25 og denne ble omrørt i 30 minutter ved 23 °C. Deretter ble reak-
 sjonsblandingen kjølt til 0 °C, og NaHCO₃ ble tilsatt porsjonsvis,
 etterfulgt av en vandig, mettet oppløsning av NaHCO₃. Blandingen
 ble ekstrahert med Et₂O. Det ble så tilsatt K₂CO₃ til det vandige
 sjikt, og det ble foretatt ekstraksjon med Et₂O. De sammenslåtte,
 30 organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, og oppløsningsmidlet ble
 fjernet under redusert trykk. Det urene produkt ble rensert ved
 flashkolonnekromatografering (AcOEt/heksan fra 1/3 til 1/1),
 hvorved det ble oppnådd 77 mg av forbindelse **36** (57%) som et
 blekgult, fast stoff.

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, 1H), 6,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H),
 6,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,70 (bs, 1H), 5,09 (d, J = 11,3 Hz,
 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21
 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H),

3,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,88-2,54 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 186,7, 168,5, 160,5, 147,1, 146,4, 142,9, 141,6, 140,7, 130,4, 129,8, 121,7 (2C), 120,0, 117,8, 117,1, 113,5, 102,2, 61,7, 61,4, 60,3, 59,8, 58,9, 54,6, 41,6, 36,9, 29,7, 24,1, 20,3, 15,8, 14,1, 9,6.

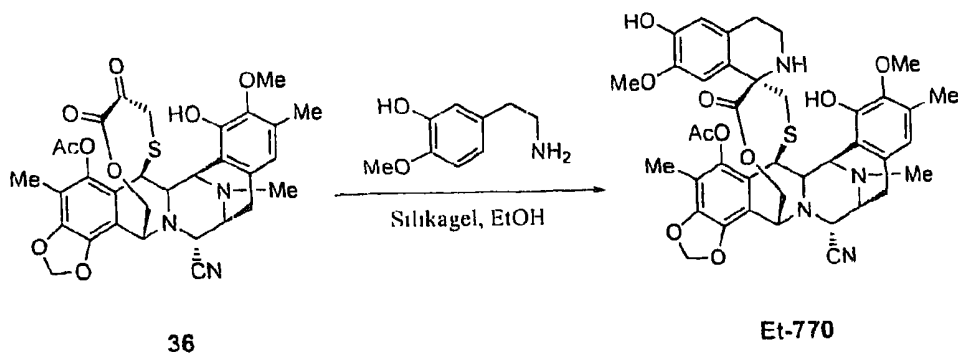
ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 621,7. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 622,2.

Eksempel 21

10

15

20



25

30

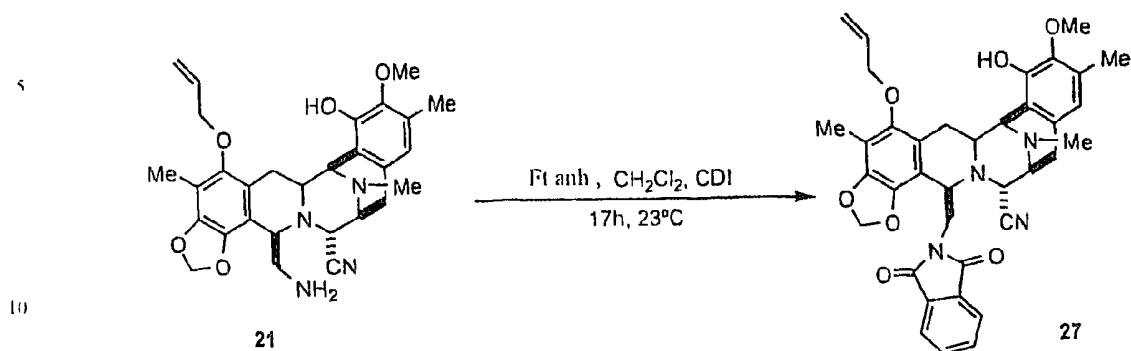
35

Til en oppløsning av **36** (49 mg, 0,08 ml) og 2-[3-hydroksy-4-metoksyfenyl]etylamin (46,2 mg, 0,27 ml) i etanol (2,5 ml) ble det tilsatt silikagel (105 mg) ved 23 °C. Reaksjonsblandingens ble omrørt ved 23 °C i 14 timer. Den ble fortynnet med heksan og hellet over i en kromatograferingskolonne (etylacetat/heksan fra 1:3 til 1:1), hvorved det ble oppnådd 55 mg **Et-770** (90%) som et blekgult, fast stoff

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,32 (bs, 1H), 4,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,10 (ddd, $J = 4,0$ Hz, $J = 10,0$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,04 (s, 3H)

ESI-MS m/z . Beregn. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 770,7. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 771,2

Eksempel 22



Til en oppløsning av **21** (22 mg, 0,042 ml) i CH_2Cl_2 (0,8 ml) ble det tilsatt ftalsyreanhydrid (6,44 mg, 0,042 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 23 °C. Deretter ble det tilsatt karbonyldiimidazol (1 mg, 0,006 ml), og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 7 timer. Det ble så tilsatt karbonyldiimidazol (5,86 mg, 0,035 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i ytterligere 17 timer. Oppløsningen ble fortynnet med 15 ml CH_2Cl_2 og ble vasket med 15 ml 0,1 N HCl. Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 26,4 mg **27** (96%) som et hvitt, fast stoff.

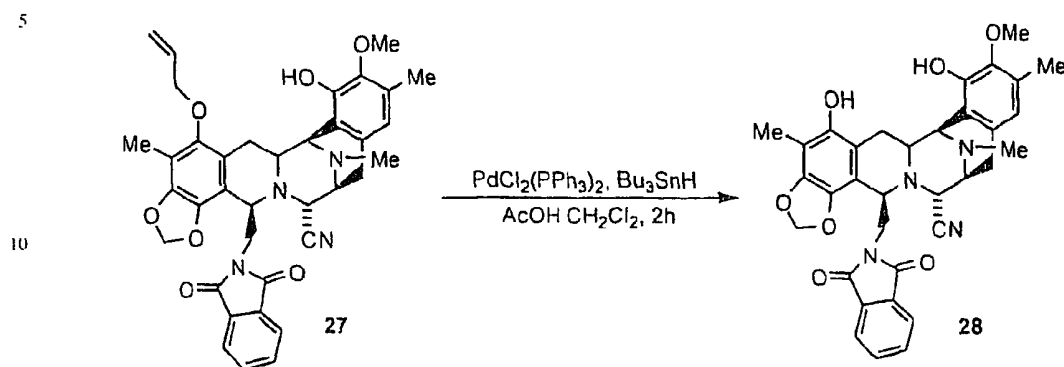
Rf: 0,58 (etylacetat)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,73-7,64 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz), 5,23 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 3H), 4,08 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 3,55 (m, 2H), 3,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,05 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167,7, 148,9, 146,4, 144,2, 142,6, 139,5, 134,0, 133,5, 132,0, 131,0, 128,3, 123,0, 121,3, 120,9, 118,1, 117,5, 116,8, 113,6, 112,4, 100,8, 74,5, 60,6, 60,5, 57,7, 56,6, 55,6, 55,5, 42,3, 41,1, 26,6, 25,5, 15,9, 9,46.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{37}H_{35}N_4O_7$: 648,79. Funnet $(M+H)^+$: 649,3.

Eksempel 23



15 Til en oppløsning av **27** (26 mg, 0,041 ml) i CH_2Cl_2 (11 ml) ble eddiksyre (11 ml), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2,36 mg) og Bu_3SnH (28 ml, 0,10 ml) tilsatt ved 23 °C. Etter omrøring ved denne temperatur i 2 timer ble reaksjonsblandingen hellet over i en flashkromatograferingskolonne (SiO_2 , gradient fra heksan til

20 heksan:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 24,7 mg **28** (99%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,33 (heksan:etylacetat 2:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,82 (bs, 1H), 5,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,0 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,10-4,09 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz).

25

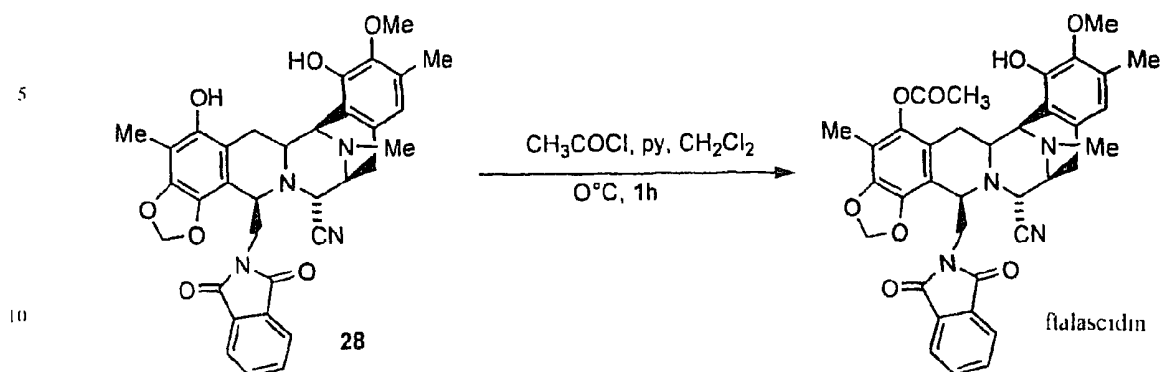
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167,8, 146,4, 145,1, 143,9, 142,7, 137,1, 133,5, 131,9, 130,8, 128,4, 122,9, 120,8, 118,0, 116,8, 114,0, 113,4, 106,4, 100,4, 60,6, 60,5, 57,8, 56,6, 55,5, 55,2, 42,6, 41,5, 25,6, 25,5, 15,8, 8,9.

30

ESI-MS m/z Beregn for $C_{31}H_{33}N_4O_7$: 608,6 Funnet $(M+H)^+$: 609,2.

35

Eksempel 24



Til en oppløsning av **28** (357 mg, 0,058 ml) i CH_2Cl_2 (3 ml) ble acetylklorid (41,58 ml, 0,58 ml) og pyridin (47,3 ml, 0,58 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (15 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 60:40), hvorved det ble oppnådd 354 mg ftalascidin (94%) som et hvitt, fast stoff.

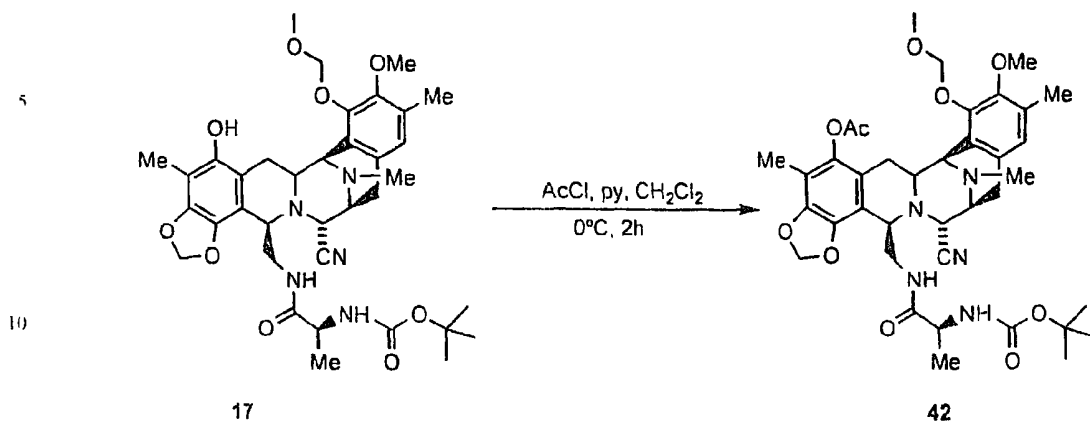
Rf: 0,37 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 7:3, RP-18).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,68 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,64-3,62 (m, 5H), 3,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,73 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H).

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

ESI-MS m/z. Beregn. for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$: 650 Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 651,2.

Eksempel 25



15 Til en oppløsning av 17 (300 mg, 0,432 ml) i CH_2Cl_2 (2 ml) ble acetylklorid (30,7 ml, 0,432 ml) og pyridin (34,9 ml, 0,432 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved denne temperatur, hvorefter oppløsningen ble for-

20 tynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (15 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 318 mg 42 (100%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende reaksjoner uten ytterligere rensing.

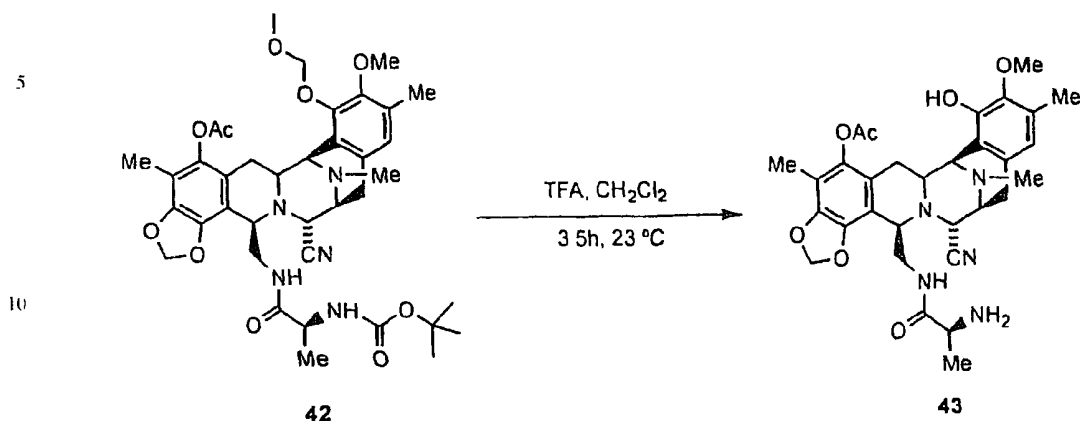
Rf: 0,5 (etylacetat:metanol 5:1).

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,75-2,70 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,70 (dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,59 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

30 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3). δ 172,0, 168,3, 162,3, 148,2, 144,4, 140,4, 140,2, 130,9, 130,5, 125,3, 123,4, 120,8, 117,6, 112,7, 111,7, 101,4, 99,1, 79,2, 59,5, 58,8, 57,5, 57,4, 56,4, 55,5, 55,0, 41,3, 39,0, 28,2, 26,4, 24,6, 19,9, 18,4, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 735,82. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 736,3

Eksempel 26



15 Til en oppløsning av **42** (318 mg, 0,432 ml) i CH₂Cl₂ (2,16 ml) ble trifluoreddiksyre (1,33 ml, 17,30 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (60 ml), og blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 70 ml). De

20 sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, etylacetat:metanol 20:1), hvorved det ble oppnådd 154 mg **43** (60%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,22 (etylacetat:metanol 5:1).

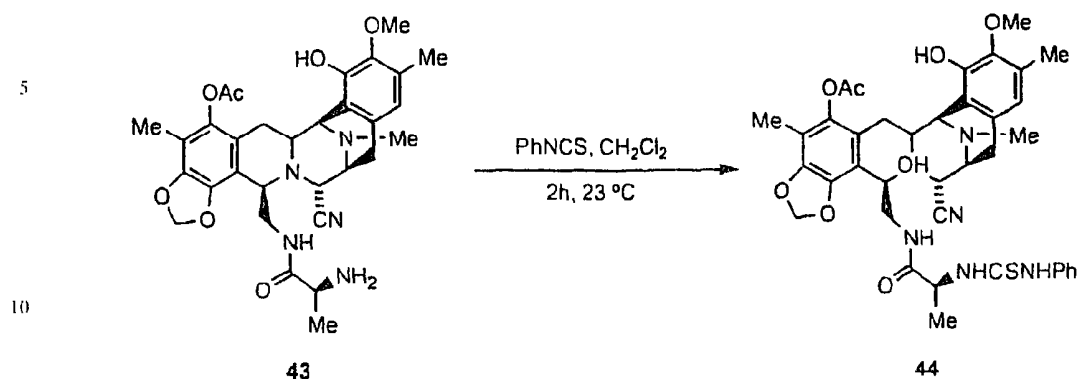
25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,47 (s, 1H), 6,22 (bs, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,08-4,06 (m, 2H), 4,01 (bs, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,58 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H),

30 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,77 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174,8, 169,0, 146,8, 144,4, 142,8, 140,5, 140,2, 131,1, 128,8, 120,8, 120,5, 117,1, 112,9, 111,6, 101,5, 60,3, 59,0, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 50,2, 41,6, 39,5,

35 26,8, 26,3, 24,9, 20,2, 15,4, 9,2.

ESI-MS m/z Beregn. for C₃₁H₃₇N₅O₇: 591,65 Funnet (M+H)⁺. 592,3

Eksempel 27

Til en oppløsning av **43** (154 mg, 0,26 ml) i CH_2Cl_2
 15 (1,3 ml) ble fenylisotiocyanat (186 ml, 1,56 ml) tilsatt, og
 blandingen ble omrørt ved 23 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen
 ble inndampet i vakuum, og residuet ble renset ved flashkolonne-
 kromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan til heksan:etylacetat
 1:1), hvorved det ble oppnådd 120 mg **44** (63%) som et hvitt, fast
 20 stoff.

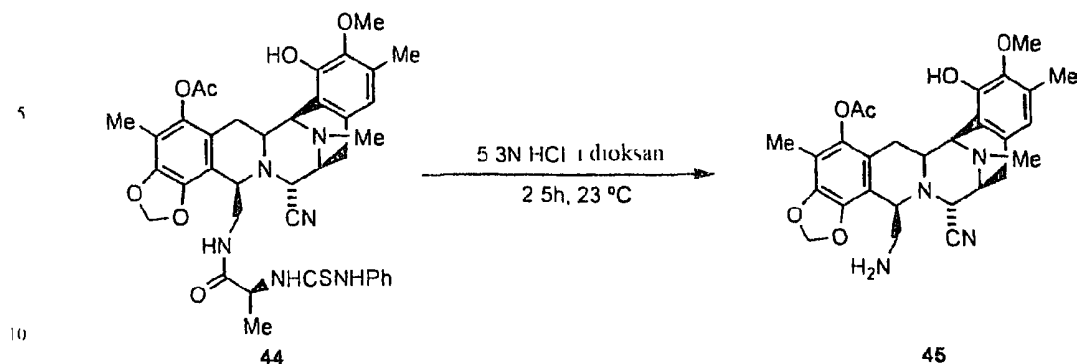
Rf: 0,41 (etylacetat:metanol 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,31-
 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H),
 5,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,52 (bs, 1H), 4,54 (t, $J = 6,6$ Hz,
 25 1H), 4,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,80
 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (bs, 1H), 3,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),
 3,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,82-2,61 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20
 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 =$
 15,9 Hz, 1H), 0,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

30 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178,5, 171,9, 168,7, 146,7, 144,5,
 142,6, 140,6, 140,3, 136,3, 131,0, 129,9, 128,9, 126,7, 124,4,
 120,9, 120,6, 117,7, 116,6, 112,7, 111,9, 101,4, 60,4, 58,7,
 57,5, 56,1, 55,7, 55,1, 53,3, 41,4, 38,8, 26,3, 24,4, 20,2, 18,1,
 15,3, 9,2

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

Eksempel 28



Til en oppløsning av **44** (120 mg, 0,165 ml) i dioksan (0,9 ml) ble 5,3 N HCl/dioksan (1,8 ml) tilsatt, og reaksjons-
 blandingen ble omrørt ved 23 °C i 2,5 timer. Deretter ble CH₂Cl₂ (10 ml) og H₂O (5 ml) tilsatt til denne reaksjonsblanding, og det organiske sjikt ble dekantert. Den vandige fase ble gjort basisk med mettet, vandig natriumbikarbonat (20 ml) (pH = 8) ved 0 °C og deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). De sammenslåtte,

organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved det ble oppnådd 75 mg **45** (87%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende reaksjoner uten ytterligere rensing.

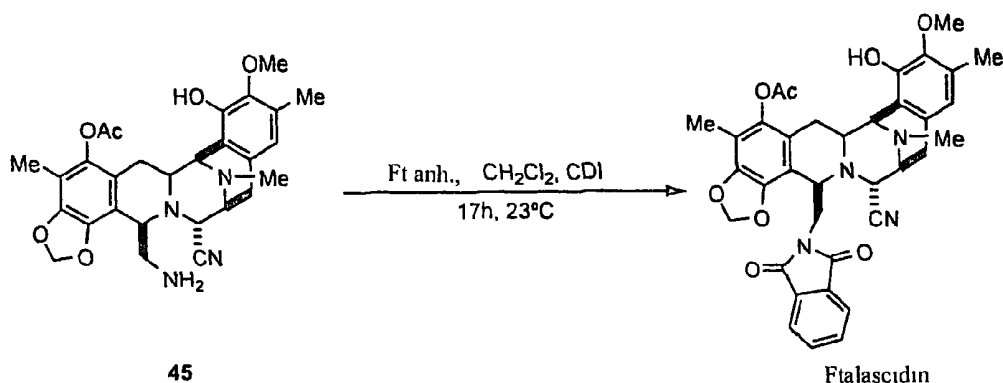
Rf: 0,23 (etylacetat:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (s, 1H), 5,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,05 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1H), 2,80-2,73 (m, 3H), 2,46 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168,7, 146,7, 144,4, 142,9, 140,4, 130,4, 128,9, 121,1, 120,8, 117,8, 116,8, 113,6, 111,5, 101,4, 67,6, 60,5, 59,8, 58,4, 56,6, 55,8, 55,3, 43,6, 41,8, 31,3, 25,6, 20,2, 15,6, 9,2

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₈H₃₁N₄O₆: 520,58. Funnet (M+H)⁺ 521,3

Eksempel 29



Til en oppløsning av **45** (10 mg, 0,02 ml) i CH₂Cl₂ (0,4 ml) ble det tilsatt ftalsyreanhydrid (2,84 mg, 0,02 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 23 °C. Det ble så tilsatt karbonyldiimidazol (0,5 mg, 0,003 ml), og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 7 timer. Deretter ble på ny karbonyldiimidazol (2,61 mg, 0,016 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i ytterligere 17 timer. Oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (RP-18, CH₃CN:H₂O 60:40), hvorved det ble oppnådd 11,7 mg ftalascidin (93%) som et hvitt, fast stoff.

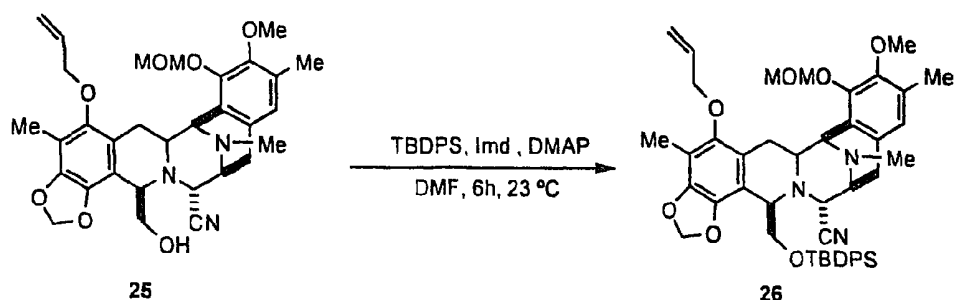
Rf: 0,37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72-7,68 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 4,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,64-3,62 (m, 5H), 3,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,02 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,76 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,73 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168,5, 167,6, 146,2, 144,2, 142,5, 141,0, 140,5, 133,4, 131,8, 130,7, 128,2, 120,9, 120,8, 117,9, 116,4, 113,6, 101,1, 60,4, 60,0, 57,0, 56,3, 55,6, 55,4, 41,6, 41,5, 26,5, 25,2, 20,2, 15,7, 9,4.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₆H₃₄N₄O₈: 650. Funnet (M+H)⁺: 651,2.

Eksempel 30



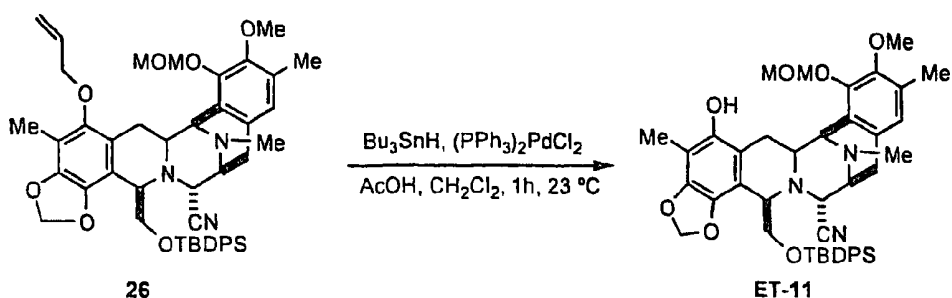
Til en oppløsning av **25** (18 mg, 0,032 ml) i DMF (0,05 ml, ble kat. DMAP (0,5 mg, 0,004 ml), imidazol (5 mg, 0,08 ml) og tert.-butyldifenylsilylchlorid (12,5 ml, 0,048 ml) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer ved 23 °C. Vann (10 ml) ble tilsatt ved 0 °C, og den vandige fase ble ekstrahert med heksan:etylacetat 1:10 (2 x 10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 3:1), hvorved det ble oppnådd 27 mg **26** (88%) som et hvitt, fast stoff. Rf: 0,29 (heksan:etylacetat 3:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,58 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 6,19-6,02 (m, 1H), 5,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,40 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 10,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 9,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,21 (m, 4H), 3,10 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,89 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148,5, 148,3, 148,1, 144,0, 139,0, 135,6, 135,4, 133,8, 133,1, 132,6, 130,5, 130,3, 129,6, 129,4, 127,5, 127,4, 125,1, 124,3, 121,6, 118,5, 117,5, 112,9, 111,7, 100,8, 99,2, 74,0, 67,7, 61,5, 59,6, 59,0, 57,7, 57,1, 55,4, 41,6, 29,6, 26,6, 25,5, 18,8, 15,8, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₇H₅₅N₃O₇Si: 801,3. Funnet (M+H)⁺: 802,3.

Eksempel 31



Til en oppløsning av **26** (7 mg, 0,087 ml) i CH_2Cl_2 (0,15 ml) ble eddiksyre (2,5 ml, 0,044 ml), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0,5 mg, $6,96 \times 10^{-4}$ ml) og Bu_3SnH (3,5 ml, 0,013 ml) tilsatt ved 23 °C. Reak-

15 sjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 1 time. Oppløsningen ble fortynnet med en blanding av heksan og etylacetat 5:1 (0,5 ml) og hellet på en flashkromatograferingskolonne (SiO_2 , heksan:etylacetat med en gradient fra 5:1 til 1:1), hvorved det ble oppnådd 5 mg **ET-11** (75%) som et hvitt, fast stoff.

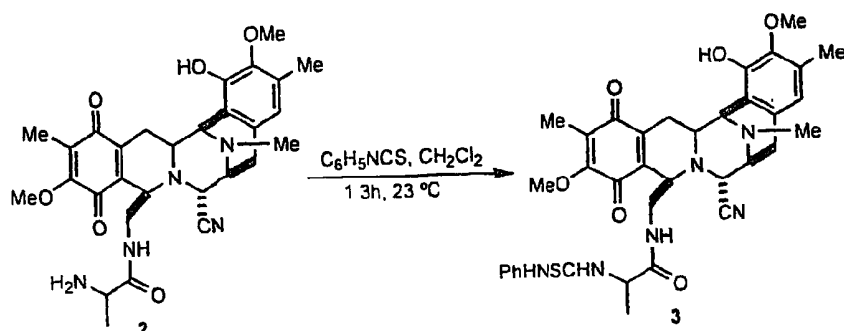
20 Rf: 0,36 (heksan:etylacetat 1:5, silika).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 8H), 6,67 (s, 1H), 5,72 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 5,75$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H), 3,38-3,26 (m, 3H), 3,11 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 15,7$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 17,9$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (dd, $J_1 = 12,1$ Hz, $J_2 = 15,7$ Hz, 1H), 0,9 (s, 9H).

30 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 118,6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 68,5, 61,5, 59,7, 58,8, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 18,9, 15,8, 14,2, 8,7.

35 ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}$: 761. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 762.

Eksempel 32



En oppløsning av **2** (3,0 g, 5,46 ml) og fenylisotio-
cyanat (3,92 ml, 32,76 ml) i CH_2Cl_2 (27 ml) ble omrørt ved 23°C i
1,5 time. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom CH_2Cl_2 (10 ml) og
 H_2O (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat,
filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved flashkolonnekro-
matografering (SiO_2 , med en gradient fra heksan til 2:3 hek-
san:etylacetat), hvorved det ble oppnådd 3,29 g **3** (88%) som et
gult, fast stoff.

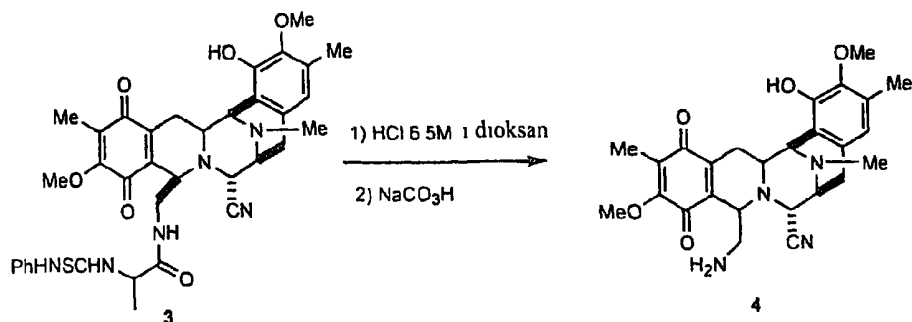
Rf: 0,27 (ACN: H_2O 3:2, RP-C18).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (bs, 1H), 7,42–7,11 (m, 5H), 6,65
(d, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,6–5,5 (m, 1H), 4,19–4,14 (m, 2H), 4,08
(d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87–3,65 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,37–2,98
(m, 8H), 2,50 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, 1H),
1,87 (s, 3H), 1,81–1,75 (m, 1H), 0,96 (d, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185,7, 180,9, 178,9, 172,0, 155,7,
147,1, 143,2, 142,4, 136,0, 135,1, 130,5, 129,9, 129,3, 128,5,
126,9, 124,4, 120,2, 117,4, 116,3, 77,1, 60,9, 58,6, 56,2, 55,8,
55,0, 54,6, 53,5, 41,7, 40,3, 25,1, 24,5, 18,4, 15,8, 8,7.

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 684,8. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 685,2.

Eksempel 33



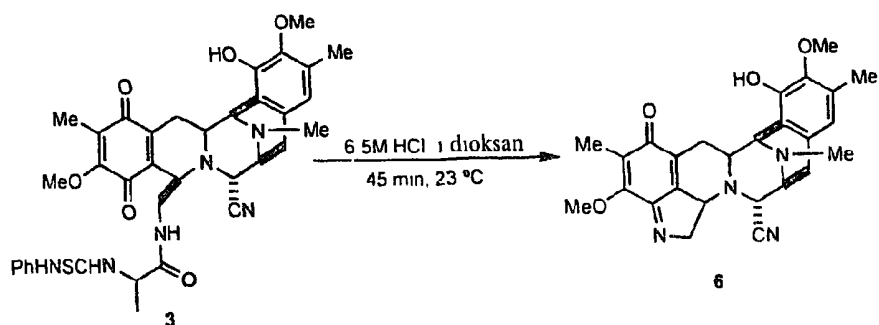
En oppløsning av 3 (0,143 g, 0,208 g) i 6,5 M HCl/-
 dioksan (150 ml) ble omrørt ved 23 °C i 6 timer. Deretter ble
 3 ml toluen tilsatt til denne reaksjonsoppløsning, og det organ-
 iske sjikt ble dekantert. Residuet ble fordelt mellom mettet,
 vandig natriumbikarbonat (3 ml) og CHCl₃ (3 x 3 ml). De organiske
 sjikt ble tørket og inndampet, hvorved den ønskede forbindelse
 ble oppnådd som en blanding av 4 og 6 (4:6 90:10), som langsomt
 ringsluttet til 6 ved henstand.

Rf: 0,4 (etylacetat:metanol 5:1, silika).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (d,
 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (m, 1H),
 3,20-3,00 (m, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,34
 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,72-1,5 (m, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₆H₃₀N₄O₅: 478,5. Funnet (M+H)⁺: 479,2.

Eksempel 34



En oppløsning av **3** (0,143 g, 0,208 ml) i 6,5 M HCl/-dioksan (150 ml) ble omrørt ved 23 °C i 1 time. Ved avdampning av oppløsningsmidlet ble det oppnådd et residuum som ble renset ved flashkolonnekromatografering (etylacetat/metanol/trietylamin

100:25:0,1), hvorved det ble oppnådd 80 mg **6** (83%) som et gult, fast stoff.

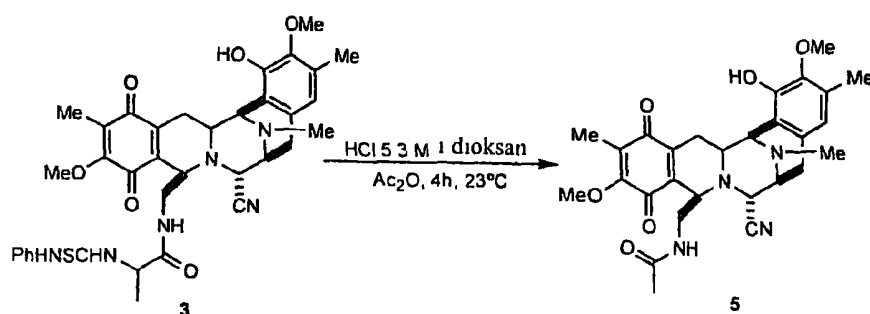
Rf: 0,26 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,46 (s, 1H), 5,9 (bs, 1H), 4,67 (dd, J = 18,3 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 17,9 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186,2, 162,1, 154,9, 146,9, 145,3, 143,0, 130,1, 129,4, 128,1, 125,0, 121,4, 116,4, 116,2, 66,6, 60,7, 60,7, 60,1, 59,6, 58,8, 55,6, 54,9, 41,9, 25,3, 24,7, 15,7, 8,9.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₆H₂₈N₄O₄: 460,5. Funnet (M+H)⁺: 461,1.

Eksempel 35



Til en oppløsning av **3** (2,38 g, 3,47 ml) i dioksan (5 ml) ble 5,3 M HCl i dioksan (34 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 45 minutter. Deretter ble Ac₂O (51 ml, 539,5 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt til 0 °C og fordelt mellom vandig, mettet Na₂CO₃ (300 ml) og etylacetat (300 ml) ved denne temperatur. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra CH₂Cl₂ til CH₂Cl₂:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 1,75 g **5** (97%) som et gult, fast stoff.

Rf: 0,53 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (s, 1H), 5,98 (bs, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (bs, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,44 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).

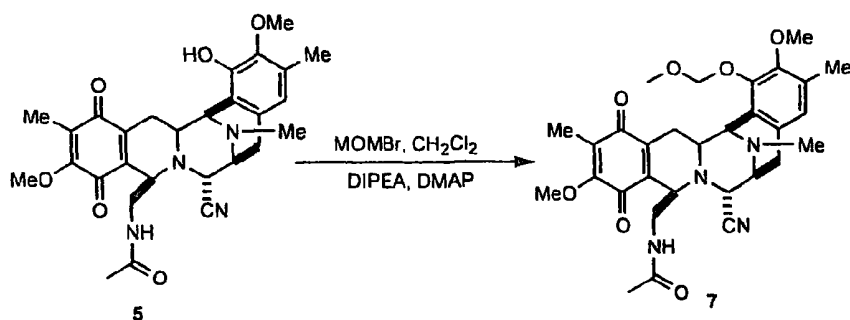
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,9, 180,8, 169,9, 160,2, 156,2, 147,0, 143,1, 140,4, 136,1, 130,6, 129,6, 127,9, 120,4, 117,2, 61,0, 60,7, 58,6, 56,1, 55,7, 55,1, 54,3, 41,8, 41,1, 25,7, 23,9, 22,2, 15,7, 8,7.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₈H₃₂N₄O₆: 520,6. Funnet (M+H)⁺: 521,1.

Eksempel 36

15

20



25 Til en oppløsning av **5** (1,75 g, 3,36 ml) i CH₂Cl₂ (17 ml) ble diisopropyletylamin (11,71 ml, 67,23 ml), DMAP (20 mg, 0,17 ml) og brommetylmetyleter (4,11 ml, 50,42 ml) til-satt ved 0 °C. Etter 6 timer ved 23 °C ble reaksjonsblandingen fordelt mellom CH₂Cl₂ (50 ml) og vandig, mettet natriumbikarbonat

30 (25 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet ble rensed ved flashkolonnekromatografering (RP-18, CH₃CN/H₂O 1/1), hvorved det ble oppnådd 1,32 g **7** (70%) som et gult, fast stoff.

35 Rf: 0,34 (ACN:H₂O 2:3, RP-C18).

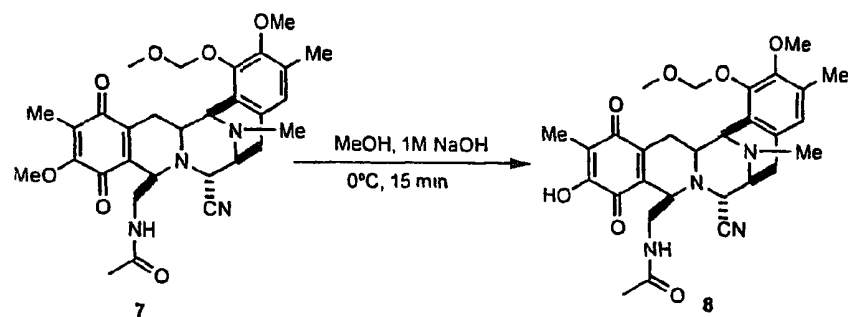
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,2-2,95 (m, 6H), 2,43 (d,

1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,5-1,4 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,9, 180,7, 169,6, 156,2, 148,9, 148,5, 140,3, 136,2, 131,3, 130,1, 127,7, 124,6, 123,7, 117,3, 99,5, 99,2, 60,9, 59,7, 58,8, 57,7, 56,4, 55,7, 55,0, 54,2, 51,0, 41,6, 41,0, 40,5, 25,5, 23,9, 22,3, 19,3, 15,6, 14,6, 8,6.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₀H₃₆N₄O₇: 564,6. Funnet (M+H)⁺: 565,3.

Eksempel 37



Til en oppløsning av 7 (0,37 g, 0,65 ml) i metanol (74 ml) ved 0 °C ble det tilsatt 1 M natriumhydroksid (130 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter, hvorefter reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med 6 M HCl til pH = 5. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml), og de sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (RP-C18 CH₃CN:H₂O 1:1), hvorved det ble oppnådd 232 mg 8 (65%) som en gul olje.

Rf: 0,5 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,47 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).

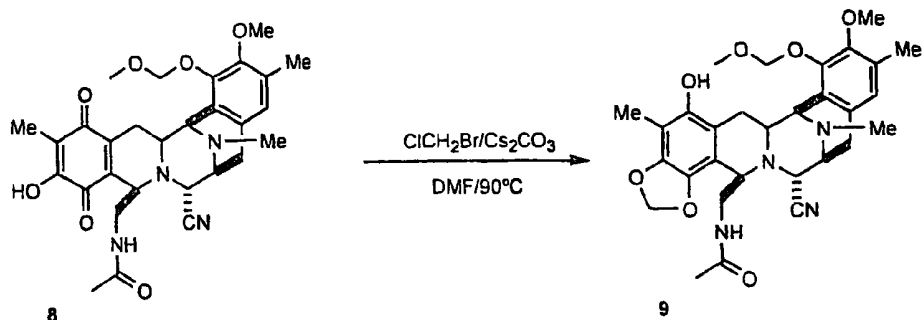
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,3, 180,6, 175,9, 170,1, 151,5, 148,9, 148,6, 143,3, 133,7, 131,5, 129,9, 124,7, 123,5, 117,1, 117,0, 99,2, 59,8, 58,7, 57,8, 56,3, 55,3, 54,9, 54,3, 41,5, 40,7, 29,6, 25,5, 24,4, 22,2, 20,7, 15,7, 8,0.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{29}H_{34}N_4O_7$: 550,6. Funnet $(M+H)^+$: 551,2.

Eksempel 38

5

10



15

20

25

Til en avgasset oppløsning av forbindelse 8 (240 mg, 0,435 ml) i DMF (30 ml) ble 10% Pd/C (48 mg) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt under H_2 (ved atmosfæretrykk) i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute under argonatmosfære og ned i et Schlenk-rør som en fargeløs oppløsning inneholdende vannfritt Cs_2CO_3 (240 mg, 0,739 ml). Deretter ble bromklormetan (0,566 ml, 8,71 ml) tilsatt. Røret ble forseglet og omrørt ved $90^\circ C$ i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt og filtrert gjennom celitt og vasket med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble konsentrert og tørket over natriumsulfat, hvorved forbindelse 9 ble oppnådd som en brun olje som ble benyttet i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Rf: 0,36 (SiO_2 , heksan:etylacetat 1:5).

30

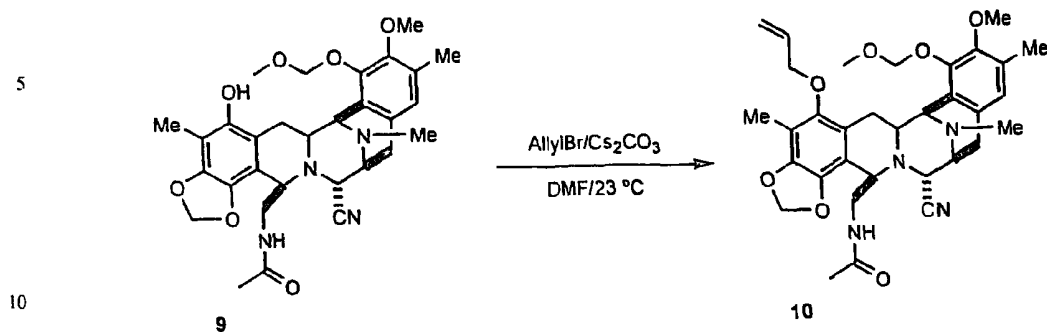
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,71 (s, 3H), 5,89 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,63 (bs, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,59-3,47 (m, 4H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,62 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).

35

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169,8, 149,1, 147,4, 145,5, 136,2, 130,9, 130,8, 125,0, 122,9, 117,7, 112,6, 111,8, 106,4, 100,8, 99,8, 59,8, 58,9, 57,7, 56,6, 56,4, 55,5, 55,2, 41,6, 40,1, 29,6, 25,9, 25,0, 22,6, 15,6, 8,8.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{30}H_{36}SiN_4O_7$: 564,6. Funnet $(M+H)^+$: 565,3.

Eksempel 39



Til en kolbe inneholdende **9** (245 mg, 0,435 ml) i DMF (4 ml) ble cesiumkarbonat (425 mg, 1,30 ml) og allylbromid (376 ml, 4,35 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt ved 23 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute og fordelt mellom CH₂Cl₂ (25 ml) og H₂O (10 ml). Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og inndampet ved redusert trykk til et residuum som ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, CHCl₃:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 113 mg **10** (43%) som en gul olje.

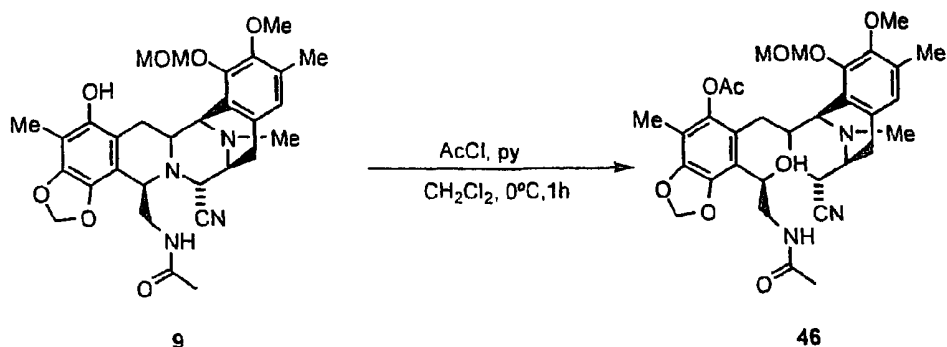
Rf: 0,36 (heksan:etylacetat 1:5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H), 6,3-6,0 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,43-5,36 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,24 (bs, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169,4, 148,8, 148,3, 139,1, 133,7, 130,9, 130,3, 125,2, 120,2, 117,7, 113,1, 112,6, 101,3, 99,3, 74,1, 59,7, 59,3, 57,8, 57,0, 56,1, 56,1, 55,2, 41,6, 41,0, 40,9, 29,7, 26,3, 22,5, 15,6, 9,3

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₃H₄₀N₄O₇: 604,7. Funnet (M+H)⁺: 605,3.

Eksempel 40



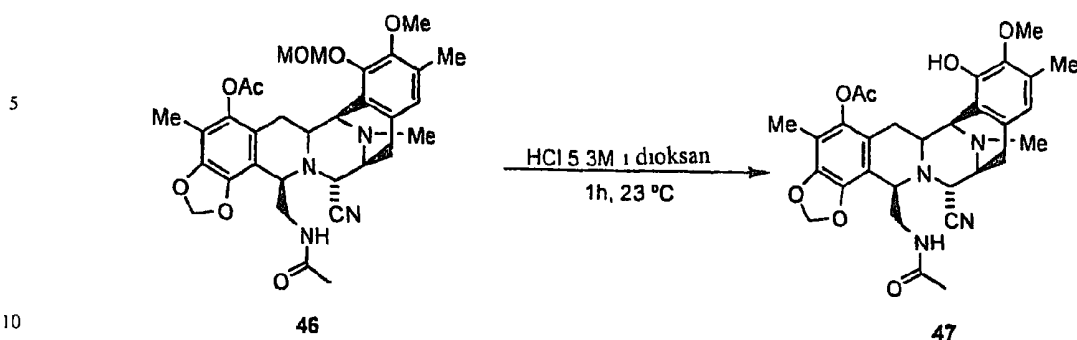
Til en oppløsning av **9** (22 mg, 0,039 ml) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble acetylklorid (2,79 ml, 0,039 ml) og pyridin (3,2 ml, 0,039 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 22 mg **46** (93%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,4 (heksan:etylacetat 1:5).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,04 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,68 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

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

Eksempel 41



Til en oppløsning av **46** (8 mg, 0,013 ml) i dioksan (0,1 ml) ble 5,3 N HCl/dioksan (0,5 ml) tilsatt, og reaksjonsblanding ble omrørt ved 23 °C i 1 time. Oppløsningen ble så

15 fortynnet med CH₂Cl₂ (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 5 mg **47** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,4 (heksan:etylacetat 1:5).

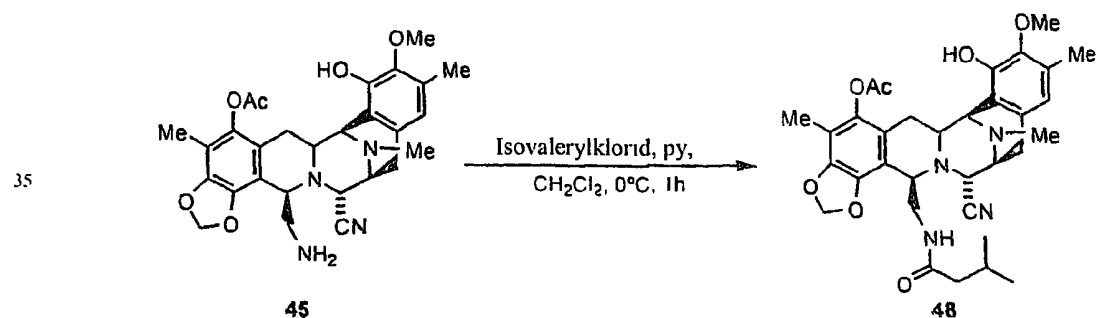
20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (s, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,56-3,30 (m, 2H), 3,04 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00

25 (s, 3H), 1,76 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₀H₃₄N₄O₇: 562,61. Funnet (M+H)⁺: 563,3.

Eksempel 42

30



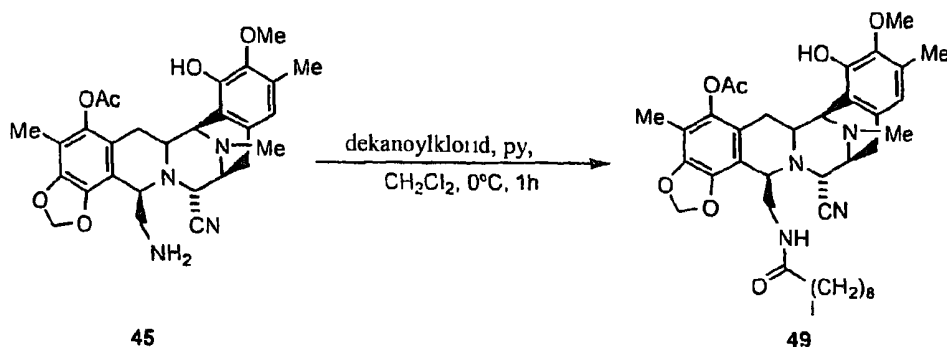
Til en oppløsning av **45** (10 mg, 0,0192 ml) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble isovalerylchlorid (2,34 ml, 0,0192 ml) og pyridin (1,55 ml, 0,0192 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 11 mg **48** (95%) som et hvitt, fast stoff.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,02 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,86-3,28 (m, 3H), 3,04 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$: 604,69. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 605,3.

Eksempel 43



Til en oppløsning av **45** (10 mg, 0,0192 ml) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble isovalerylchlorid (3,98 ml, 0,0192 ml) og pyridin (1,55 ml, 0,0192 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

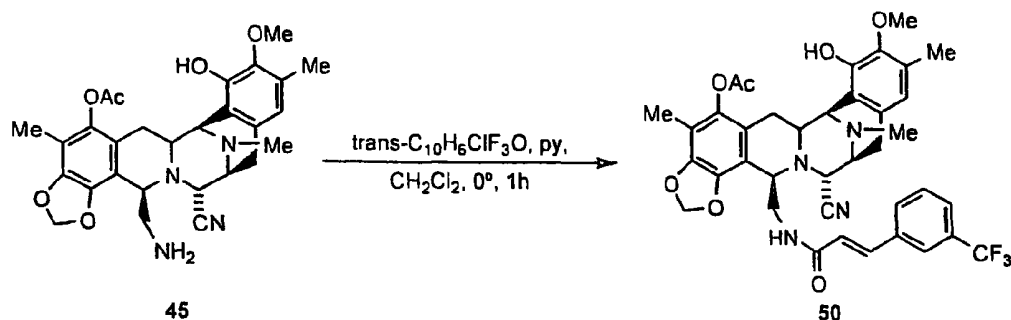
kolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 12,4 mg **49** (96%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,7 (etylacetat:metanol 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H),
 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,08 (t, J = 5,4 Hz, 1H),
 4,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,76 (s,
 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 3H), 3,03 (dd, J₁ = 8,1 Hz,
 J₂ = 18,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 18,3
 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H),
 1,79 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 16,5 Hz, 1H), 1,73-1,42 (m, 4H),
 1,33-1,18 (m, 10H), 1,03 (m, 2H), 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₈H₅₀N₄O₇: 674,83. Funnet (M+H)⁺: 675,5.

Eksempel 44



Til en oppløsning av **45** (14,5 mg, 0,0278 ml) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) ble trans-3-trifluormetylcinnamoylchlorid (4,76 ml, 0,0278 ml) og pyridin (2,25 ml, 0,0278 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 1:1), hvorved det ble oppnådd 18,7 mg **50** (94%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,64 (etylacetat:metanol 5:1).

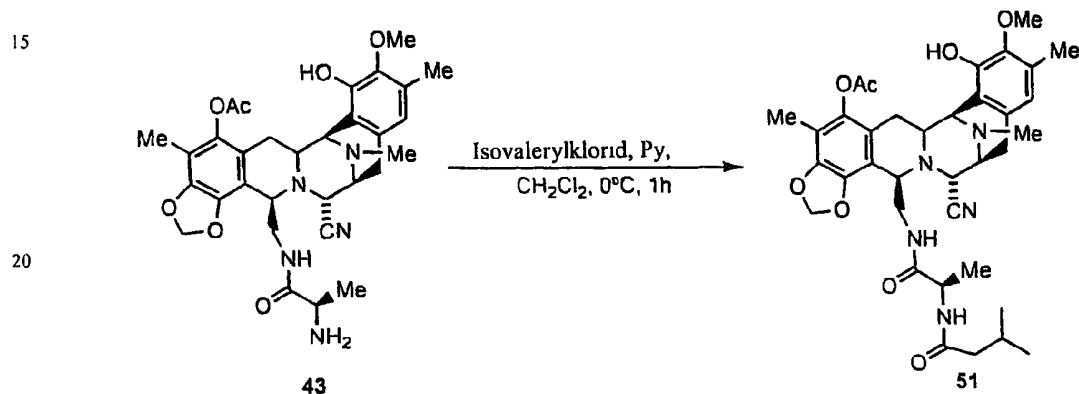
¹H NMR (300 MHz, CH₃OD): δ 7,74-7,55 (m, 4H), 7,23 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 2,4 Hz,

1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,46-3,51 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,74 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H).

5 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168,7, 165,3, 146,5, 144,7, 142,6, 140,6, 138,0, 135,9, 131,0, 130,9, 129,1, 128,6, 125,8, 125,7, 124,5, 124,4, 122,7, 121,2, 117,8, 116,5, 113,0, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 56,5, 56,4, 55,6, 55,3, 41,8, 40,3, 26,6, 25,1, 20,3, 15,4, 9,3.

10 ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₈H₃₇F₃N₄O₇: 718,72. Funnet (M+H)⁺: 719,3.

Eksempel 45



25 Til en oppløsning av **43** (33 mg, 0,0557 ml) i CH₂Cl₂ (0,4 ml) ble isovalerylchlorid (6,79 ml, 0,0557 ml) og pyridin (4,5 ml, 0,0557 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble

30 tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, heksan:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd 34 mg **51** (91%) som et hvitt, fast stoff.

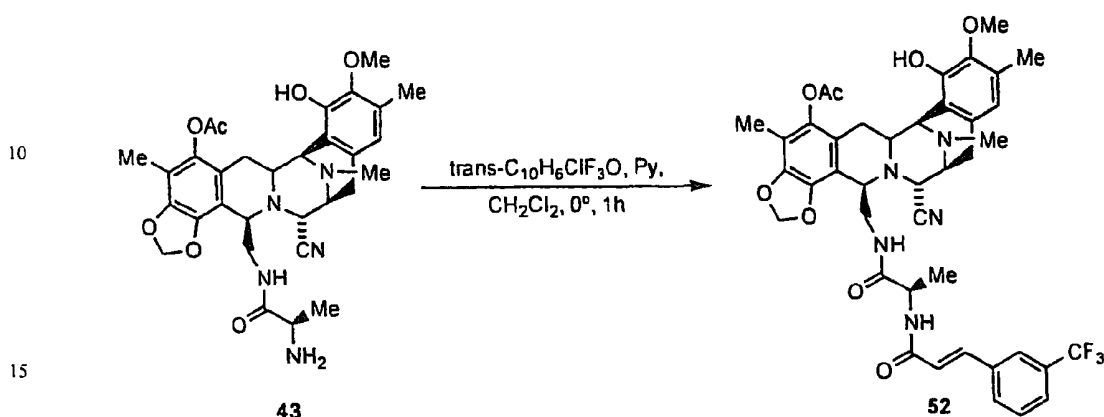
Rf: 0,09 (heksan:etylacetat 1:2).

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,46 (s, 1H), 6,10 (bs, 1H), 5,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 3H), 3,81 (bs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (bs, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 3H),

1,95-1,90 (m, 3H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $C_{36}H_{45}N_5O_8$: 675,77. Funnet $(M+H)^+$: 676,3.

5 Eksempel 46



Til en oppløsning av **43** (33 mg, 0,0557 ml) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) ble trans-3-trifluormetylcinnamoylchlorid (9,52 ml, 0,0557 ml) og pyridin (4,5 ml, 0,0557 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og
 25 oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 1:2), hvorved det ble oppnådd **52** (40 mg, 92%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,21 (heksan:etylacetat 1:2).

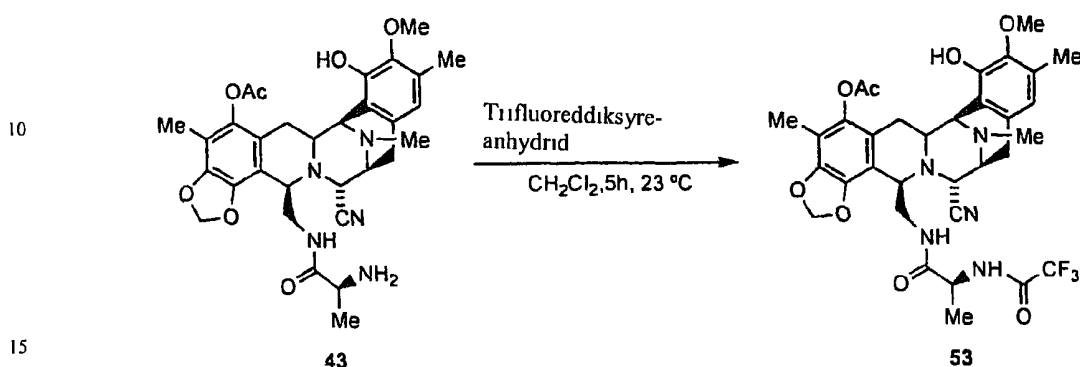
30 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,74-7,47 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,47 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 3H), 3,93 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,79-2,78 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 1H), 0,85-0,84 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,9, 168,8, 164,4, 146,9, 144,6, 143,0, 140,5, 140,5, 139,3, 135,7, 131,1, 131,0, 129,4, 129,1, 126,0, 124,1, 124,0, 122,4, 121,1, 120,7, 120,6, 117,7, 116,9,

112,8, 112,0, 101,6, 60,6, 59,3, 57,1, 56,3, 55,9, 55,2, 49,0,
41,7, 49,9, 26,5, 25,1, 20,2, 18,4, 15,7, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{41}H_{42}F_3N_5O_8$: 789,8. Funnet $(M+H)^+$: 790,3.

5 Eksempel 47



Til en oppløsning av **43** (10 mg, 0,0169 ml) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble trifluoreddiksyreanhydrid (2,38 μ l, 0,0169 ml) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (5 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 3:2), hvorved det ble oppnådd 10,7 mg **53** (93%) som et hvitt, fast stoff.

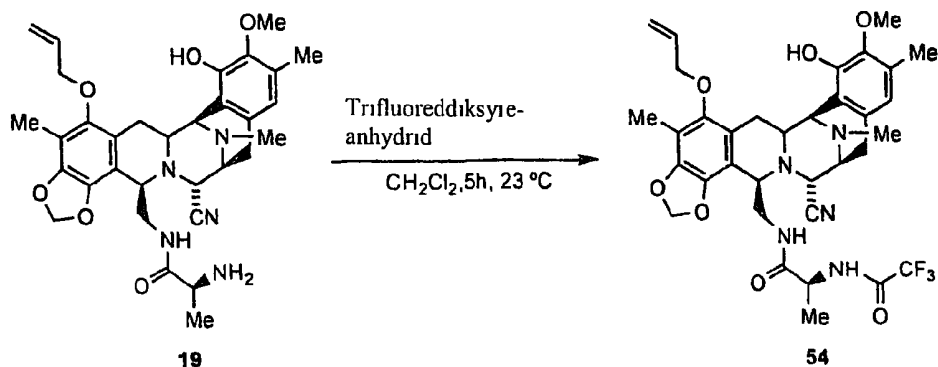
Rf: 0,57 (etylacetat:metanol 5:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,45 (s, 1H), 6,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,78-3,56 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,75 (dd, J_1 = 11,4 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 0,69 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,1, 168,6, 156,0, 147,0, 144,6, 143,0, 140,6, 140,4, 131,0, 129,4, 120,9, 120,7, 117,6, 116,8, 112,4, 112,1, 101,6, 60,5, 59,0, 57,1, 56,3, 55,6, 55,2, 48,7, 41,6, 39,4, 26,5, 24,9, 20,2, 17,8, 15,4, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{33}H_{36}F_3N_5O_8$: 687,3. Funnet $(M+H)^+$: 688,66.

Eksempel 48



15

Til en oppløsning av **19** (11 mg, 0,0169 ml) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble trifluoreddiksyreanhydrid (2,38 ml, 0,0169 ml) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (5 ml) og vasket

20 med 0,1 N HCl (3 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:etylacetat 3:2), hvorved det ble oppnådd 10,7 mg **54** (93%) som et hvitt, fast stoff.

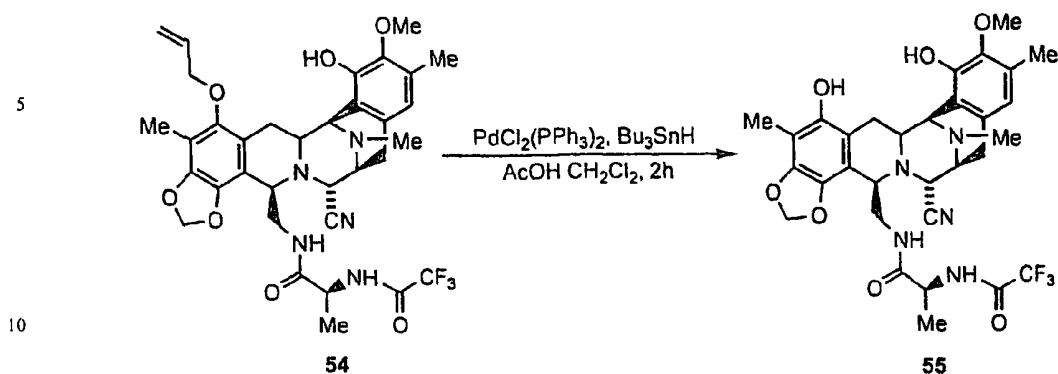
25 Rf: 0,6 (etylacetat:metanol 5:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (dd, J_1 = 12 Hz, J_2 = 16,2 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,0, 156,0, 148,4, 147,1, 144,3, 143,0, 138,7, 133,8, 130,5, 129,4, 120,6, 120,4, 117,6, 117,5, 117,0, 113,5, 112,5, 112,4, 101,1, 74,1, 66,8, 60,4, 59,3, 56,9, 56,6, 56,3, 55,4, 48,7, 41,6, 40,1, 26,2, 25,0, 17,6, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{35}H_{39}F_3N_5O_7$: 685,69. Funnet $(M+H)^+$: 686,3.

Eksempel 49



Til en oppløsning av **54** (100 mg, 0,415 ml) i CH₂Cl₂ (4 ml) ble eddiksyre (40 ml), (PPh₃)₂PdCl₂ (8,4 mg, 0,012 ml) og
 15 Bu₃SnH (157 ml, 0,56 ml) tilsatt ved 23 °C. Etter omrøring ved denne temperatur i 2 timer ble reaksjonsblandingen innført i en flashkromatograferingskolonne (SiO₂, gradient fra heksan til heksan:etylacetat 2:1), hvorved det ble oppnådd 90 mg **55** (96%) som et hvitt, fast stoff.

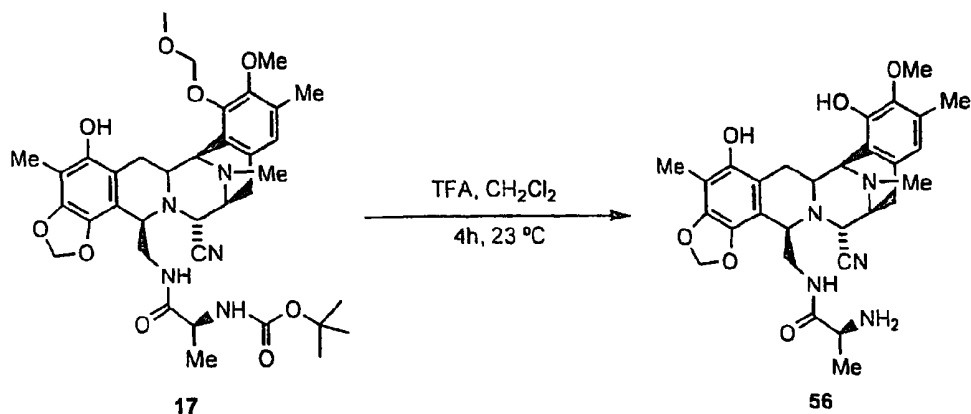
20 Rf: 0,6 (heksan:etylacetat 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,19-3,15 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,56 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170,1, 156,3, 147,3, 144,9, 144,4, 143,3, 136,7, 130,7, 129,3, 120,6, 117,6, 117,4, 114,4, 112,1, 107,7, 101,0, 85,8, 60,5, 59,3, 56,5, 56,4, 56,2, 55,2, 48,9, 41,6, 40,9, 25,7, 25,3, 18,0, 15,6, 8,7.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₂H₃₅F₃N₅O₇: 645,63. Funnet (M+H)⁺: 646,2.

Eksempel 50



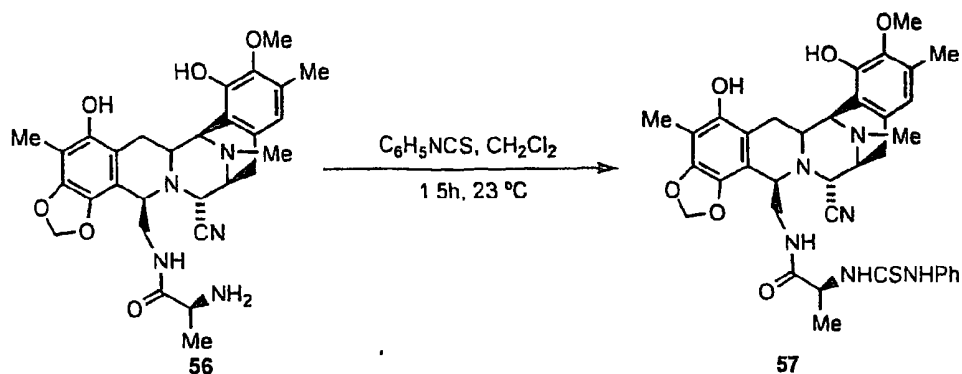
Til en oppløsning av **17** (200 mg, 0,288 ml) i CH₂Cl₂ (1,44 ml) ble trifluoreddiksyre (888 ml, 11,53 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (60 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 70 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved det ble oppnådd 147 mg **56** (93%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende reaksjoner uten ytterligere rensing.

Rf: 0,19 (etylacetat:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 6,48 (s, 1H), 5,88 d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,99-3,98 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52-2,96 (m, 7H), 2,68 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 173,2, 149,1, 145,6, 144,9, 138,0, 132,2, 130,6, 121,4, 119,6, 117,4, 114,3, 109,2, 102,5, 82,3, 60,4, 58,4, 58,3, 57,8, 56,6, 50,1, 42,3, 41,6, 27,8, 26,2, 19,5, 15,5, 9,8.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₉H₃₅N₅O₆: 549,62. Funnet (M+H)⁺: 550,3.

Eksempel 51

Til en oppløsning av **56** (10 mg, 0,018 ml) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) ble fenylisotiocyanat (13 ml, 0,109 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23°C i 1,5 time. Blandingen ble inndampet i vakuum, og residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan til 1:1 heksan:etylacetat), hvorved det ble oppnådd 8 mg **57** (65%) som et hvitt, fast stoff.

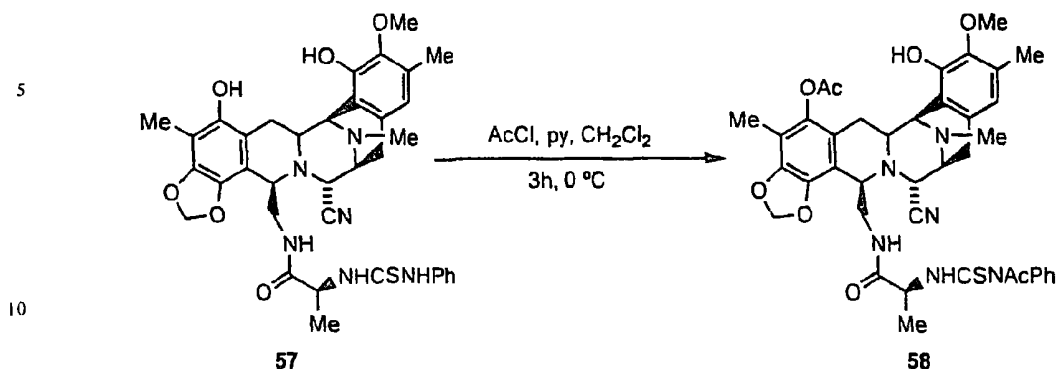
Rf: 0,57 (etylacetat:metanol 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (bs, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,02-7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,17 (bs, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,55 (bs, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,05 (bs, 1H), 4,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,50 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,09 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178,5, 171,7, 147,2, 145,0, 144,3, 143,3, 137,0, 135,7, 130,6, 130,4, 129,6, 127,5, 124,3, 120,6, 117,7, 117,2, 115,3, 112,1, 108,3, 100,9, 60,9, 59,5, 56,7, 56,5, 56,2, 55,2, 54,1, 41,7, 41,1, 26,3, 25,4, 18,5, 15,8, 9,0.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 684,81. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 685,3.

Eksempel 52



Til en oppløsning **57** (45 mg, 0,065 ml) i CH_2Cl_2 (0,5 ml) ble acetylklorid (4,67 ml, 0,065 ml) og pyridin (5,3 ml, 0,065 ml) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 40:60), hvorved det ble oppnådd 14 mg **58** (28%) som et hvitt, fast stoff.

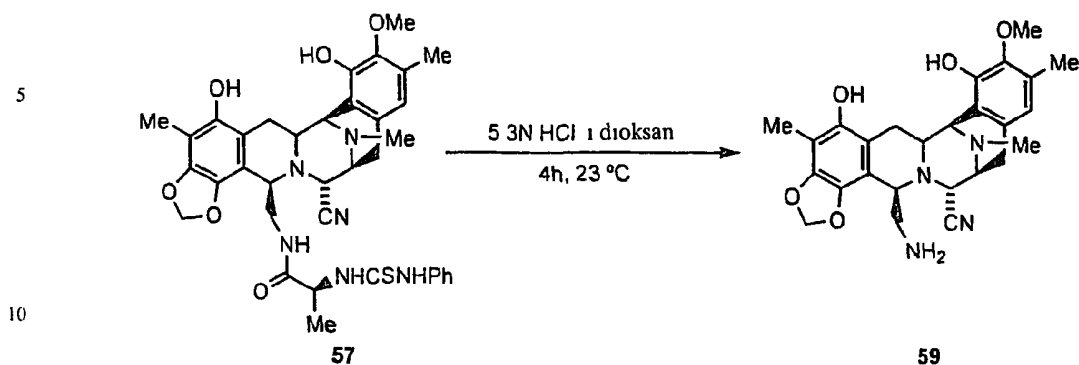
Rf: 0,34 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 7:15).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (bs, 1H), 4,07 (bs, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 182,6, 174,3, 171,0, 146,6, 144,6, 142,7, 142,3, 140,7, 140,2, 131,3, 129,8, 129,3, 128,9, 128,8, 121,5, 120,4, 117,3, 116,6, 112,8, 112,0, 111,3, 101,5, 60,5, 59,0, 57,6, 56,2, 55,9, 55,3, 55,1, 41,6, 39,4, 27,8, 26,5, 24,8, 20,2, 17,1, 15,1, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: 768,88. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 769,2.

Eksempel 53



Til en oppløsning av **57** (130 mg, 0,189 ml) i dioksan (1 ml) ble 5,3 N HCl/dioksan (1,87 ml) tilsatt, og reaksjons-
 15 blandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Deretter ble CH₂Cl₂ (15 ml) og H₂O (10 ml) tilsatt til denne reaksjonsblanding, og det organiske sjikt ble dekantert. Den vandige fase ble gjort basisk med mettet, vandig natriumbikarbonat (60 ml) (pH = 8) ved 0 °C og så ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De sammen-
 20 slutte, organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved det ble oppnådd 63 mg **59** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,15 (etylacetat:metanol 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 1H), 5,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H),
 25 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 9,3 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,50 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,16 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 12,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 12,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).
 30

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₆H₃₀N₄O₅: 478,5. Funnet (M+H)⁺: 479,3.



15

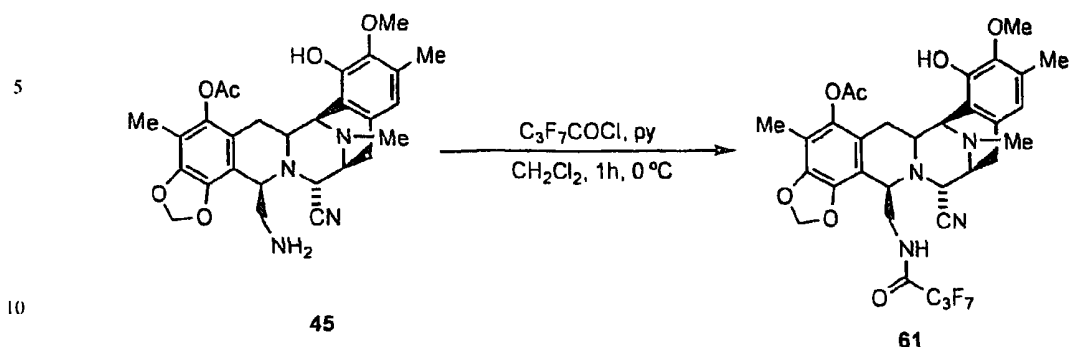
20

29

3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{40}H_{43}N_5O_8$: 721,8. Funnet $(M+H)^+$: 722,3.

Eksempel 55



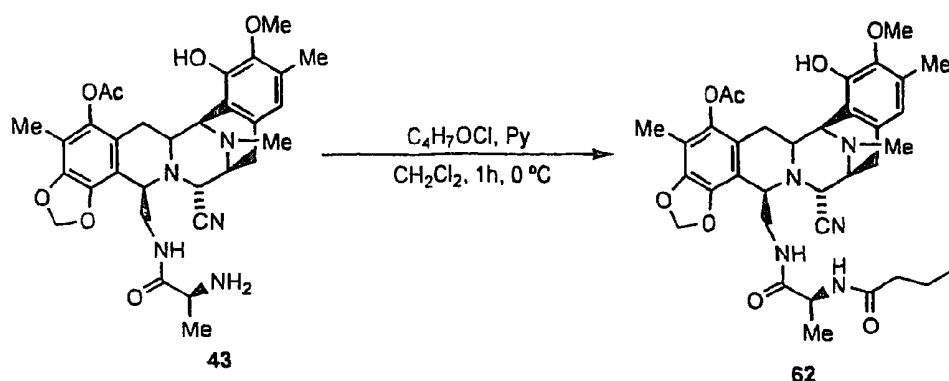
Til en oppløsning av **45** (19 mg, 0,0364 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble heptafluorbutyrylchlorid (5,44 ml, 0,0364 mmol) og
 15 pyridin (2,95 ml, 0,0364 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved
 20 flashkolonnekromatografering (SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1), hvorved det ble oppnådd 11,7 mg **61** (45%) som et hvitt, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 6,12 (bs, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,72 (bs, 1H), 4,13-4,11
 25 (m, 2H), 4,0 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,09 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,0 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 16,2 Hz, 1H).

30 ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_7$: 716,6. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 717,2.

Eksempel 56

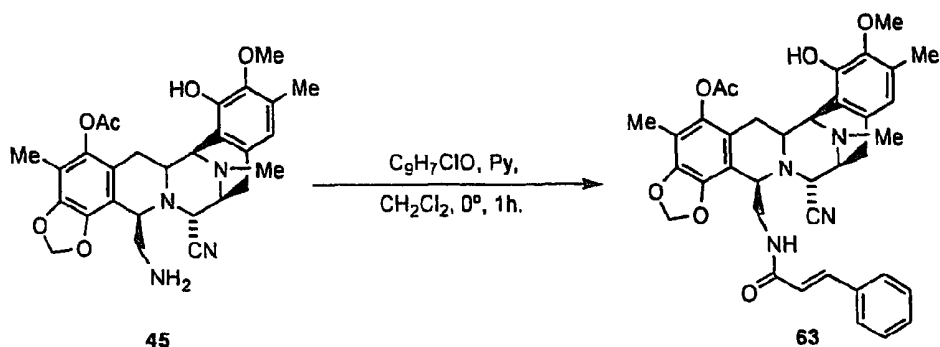


Til en oppløsning av **43** (24 mg, 0,04 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble butyrylchlorid (4,15 ml, 0,04 mmol) og pyridin (3,28 ml, 0,04 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1), hvorved det ble oppnådd 24 mg **62** (90%) som et hvitt, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,0 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,11-4,06 (m, 3H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,0 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 661,64. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 662,3.

Eksempel 57



Til en oppløsning av **43** (19 mg, 0,0364 mmol) i CH_2Cl_2 (3 ml) ble cinnamoylchlorid (6,06 mg, 0,0364 mmol) og pyridin (2,95 ml, 0,0364 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

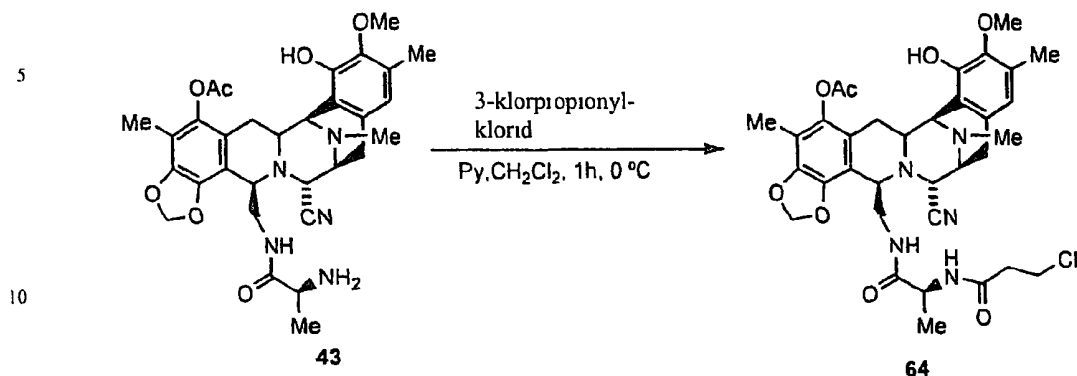
20 kolonnekromatografering (SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1), hvorved det ble oppnådd 20,1 mg **63** (85%) som et hvitt, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,58 (bs, 3H), 3,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,84 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

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

Eksempel 58

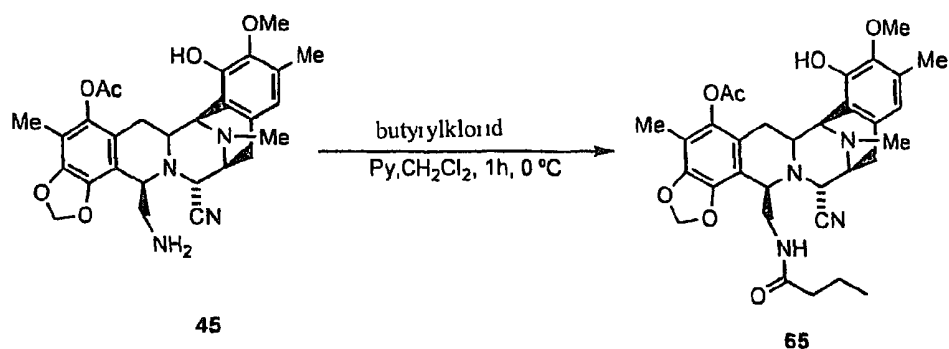


Til en oppløsning av **43** (20 mg, 0,0338 mmol) i CH₂Cl₂
 15 (0,3 ml) ble 3-klorpropionylklorid (3,22 ml, 0,0338 mmol) og
 pyridin (2,73 ml, 0,0338 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsbland-
 ingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet
 med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske
 sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsnings-
 20 midlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved
 flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1), hvorved det
 ble oppnådd 20,5 mg **64** (89%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,32 (EtOAc:heksan 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (s, 3H), 6,28 (m, 1H), 5,99 (d, J
 25 = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,86 (bs, 1H), 5,31 (m,
 1H), 4,08-4,07 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,53 (m, 5H), 3,39 (d,
 J = 8,1 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 8,1
 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,50 (t, J =
 6,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (s,
 30 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1H), 0,81 (d, J =
 6,3 Hz, 3H).

Eksempel 59



Til en oppløsning av **43** (19 mg, 0,0364 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble butyrylchlorid (3,78 ml, 0,0364 mmol) og pyridin (2,95 ml, 0,0364 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

20 kolonnekromatografering (SiO_2 , EtOAc: MeOH 20:1), hvorved det ble oppnådd 19 mg **64** (87%) som et hvitt, fast stoff.

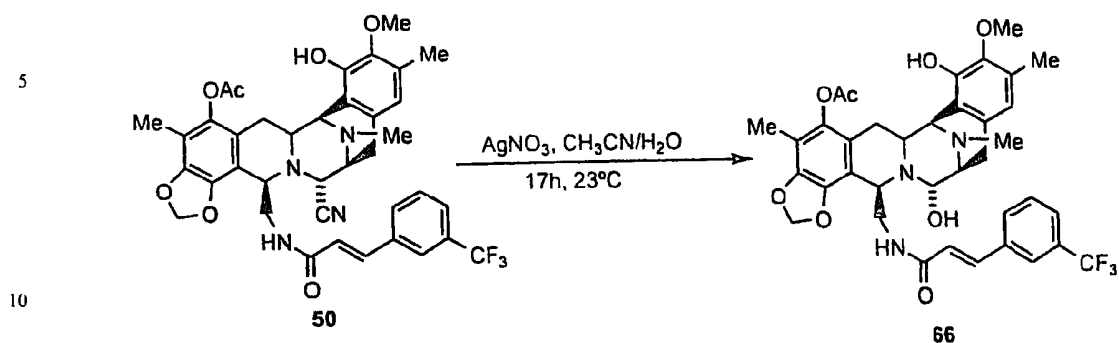
Rf: 0,60 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,10-4,09 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,03-4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,78 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7$: 590,67. Funnet $(\text{M}+\text{H})^+$: 591,2.

Eksempel 60

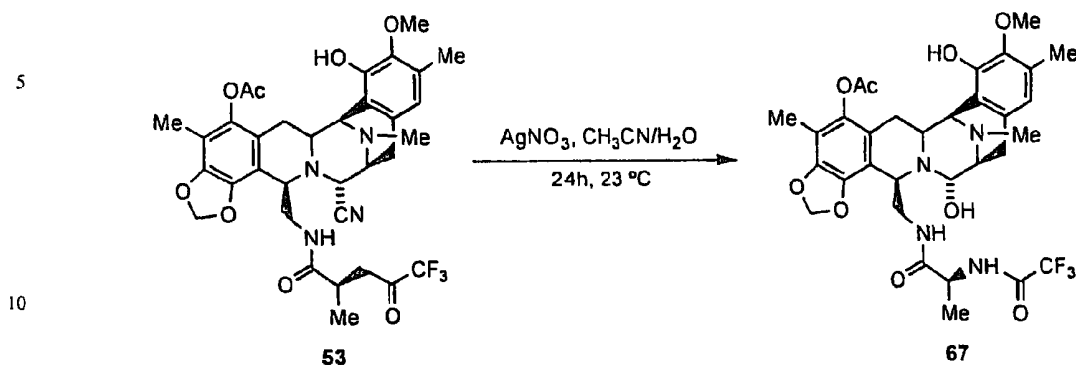


Til en oppløsning av **50** (31,7 mg, 0,044 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (225 mg, 1,32 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 17 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 16 mg **66** (51%) som et hvitt, fast stoff.

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66-7,42 (m, 4H), 7,20 (bs, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,97 (b, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,76 (bs, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,76 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₇H₃₈F₃N₃O₈: 709. Funnet (M⁺-17): 692,3.

Eksempel 61

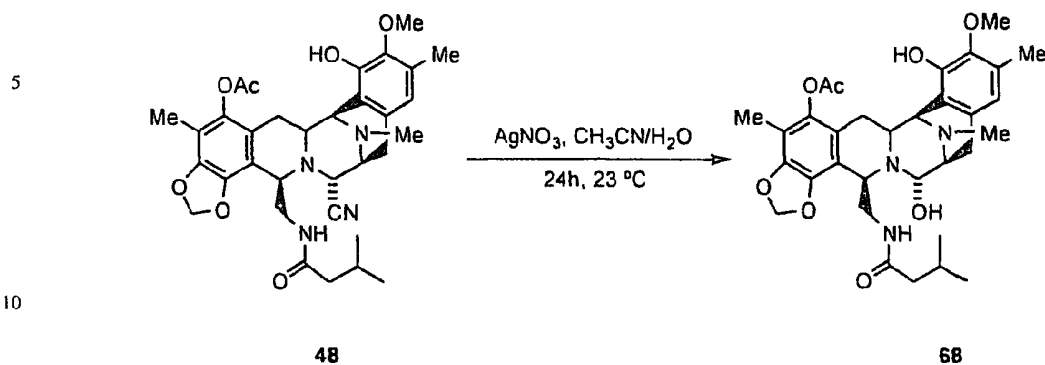
Til en oppløsning av **53** (57 mg, 0,0828 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (650 mg, 3,81 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 28 mg **67** (50%) som et hvitt, fast stoff.

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

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,47 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (bs, 1H), 3,46 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,68 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₂H₃₇F₃N₄O₉: 678,66. Funnet (M⁺-17): 661,2.

Eksempel 62

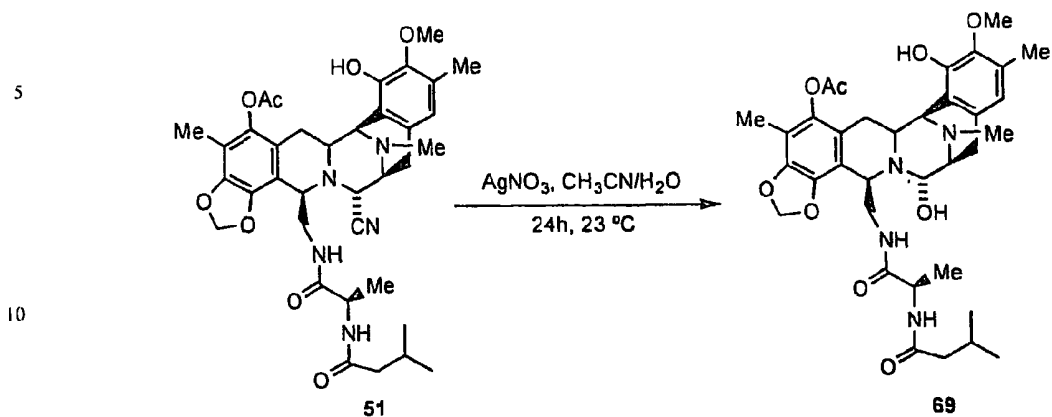


Til en oppløsning av **48** (32 mg, 0,0529 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (270 mg, 1,58 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 18 mg **68** (56%) som et hvitt, fast stoff.

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

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,96 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,3 Hz, 1H),
 30 2,40 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Eksempel 63



15 Til en oppløsning av **51** (27 mg, 0,04 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO_3 (204 mg, 1,19 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert

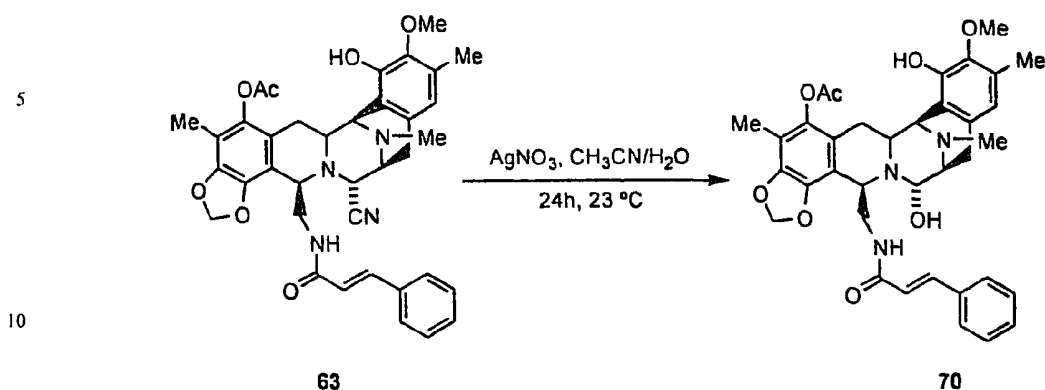
20 gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (20 ml). Oppløsningen ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1), hvorved det ble oppnådd 10 mg **69** (38%) som et hvitt, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H), 6,16 (bs, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

30

Eksempel 64

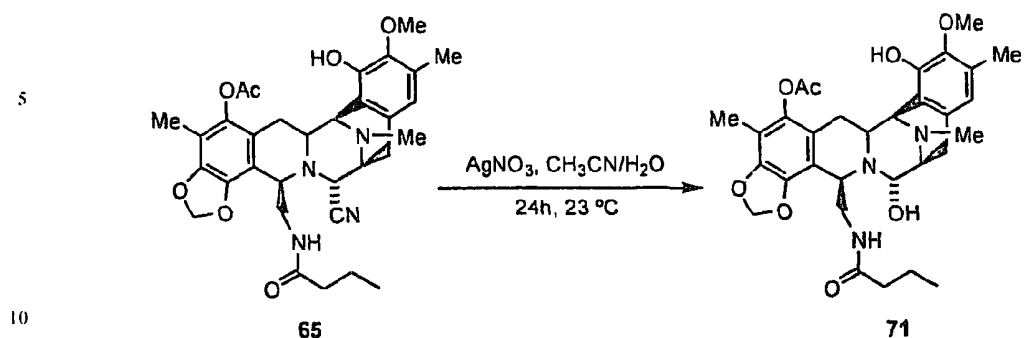


Til en oppløsning av **63** (15 mg, 0,023 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (118 mg, 0,691 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 20,1 mg **70** (85%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,43 (EtOAc:MeOH 5:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,28 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (bs, 1H), 5,38 (brd, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,78-3,65 (m, 5H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H),
 30 2,73 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H).

Eksempel 65

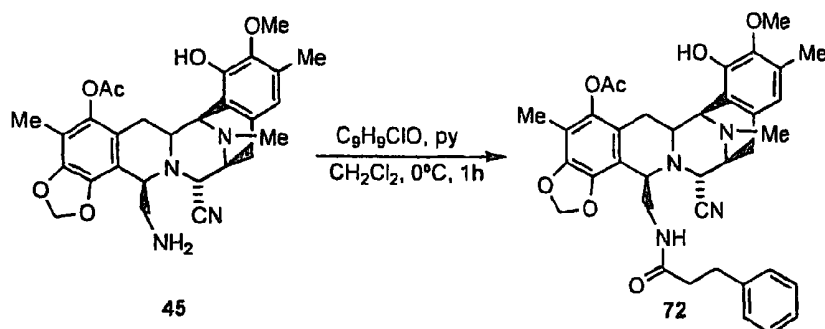


Til en oppløsning av **65** (25 mg, 0,042 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (215,56 mg, 1,269 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:2), hvorved det ble oppnådd 16 mg **71** (65%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,05 (EtOAc:MeOH 5:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 5,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,19 (bs, 1H), 4,45 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,11 (brd, J = 4,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,24 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,52-1,17 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Eksempel 66



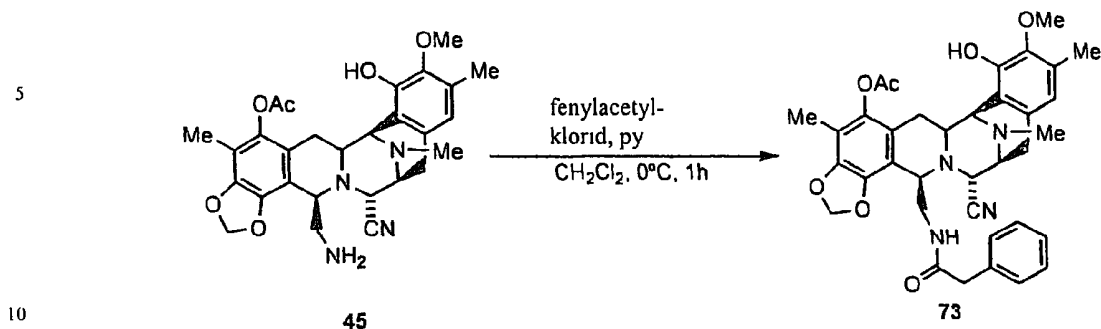
Til en oppløsning av **45** (35 mg, 0,0672 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble hydrocinnamoylchlorid (11,58 μl , 0,0672 mmol) og
 15 pyridin (5,43 μl , 0,0672 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset
 20 ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:etylacetat 2:1 til etylacetat), hvorved det ble oppnådd 30 mg **72** (68%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,51 (etylacetat:MeOH 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,12 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 2H),
 25 5,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,04 (brt, 1H), 4,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,02 (bs, 1H), 4,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J_1 = 4,5$ Hz, $J_2 = 13,8$ Hz, 1H), 3,47 (bs, 3H), 3,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,29 (dt, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 11,7$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H),
 30 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94-1,76 (m, 4H).

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$: 652,7. Funnet $(\text{M}+\text{Na})^+$: 675,3.

Eksempel 67



Til en oppløsning av **45** (45 mg, 0,0576 mmol) i CH₂Cl₂ (3 ml) ble fenylacetylklorid (7,61 µl, 0,0576 mmol) og pyridin (4,6 µl, 0,0576 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble løst over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonne-

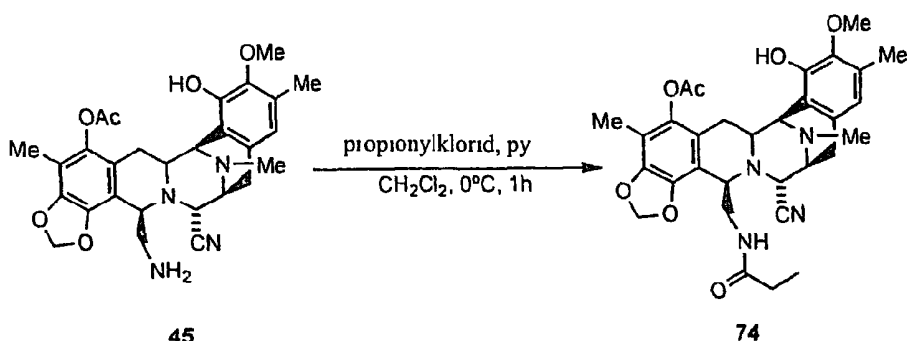
20 kromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:etylacetat 3:1 til heksan:etylacetat 1:1), hvorved det ble oppnådd 25,8 mg **73** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,5 (heksan:etylacetat:MeOH 5:10:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,18-7,17 (m, 3H), 6,85 (bs, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,25 (dt, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,75 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,80 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₆H₃₈N₄O₇: 638,7. Funnet (M+1)⁺: 639,2.

Eksempel 68

Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,0576 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble propionylklorid (5 μl , 0,0576 mmol) og pyridin (4,6 μl , 0,0576 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

20 kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:etylacetat 5:1 til heksan:etylacetat 1:1 til etylacetat), hvorved det ble oppnådd 23 mg **74** (70%) som et hvitt, fast stoff.

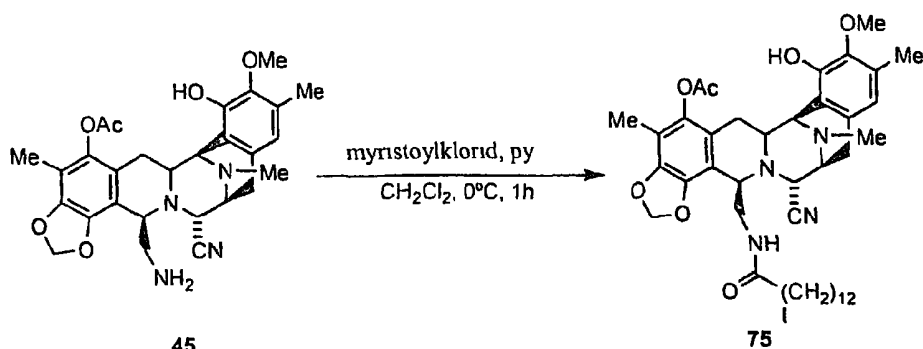
Rf: 0,59 (heksan:etylacetat:MeOH 5:10:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,04 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, $J_1 = 6,6$ Hz, $J_2 = 13,2$ Hz, 1H), 3,43 (bs, 1H), 3,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,78 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 0,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).

30

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: 576,6. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 577,2.

Eksempel 69



Til en oppløsning av **45** (15 mg, 0,0288 mmol) i CH_2Cl_2 (0,25 ml) ble myristoylchlorid (7,83 μl , 0,0288 mmol) og pyridin (2,3 μl , 0,0288 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonne-

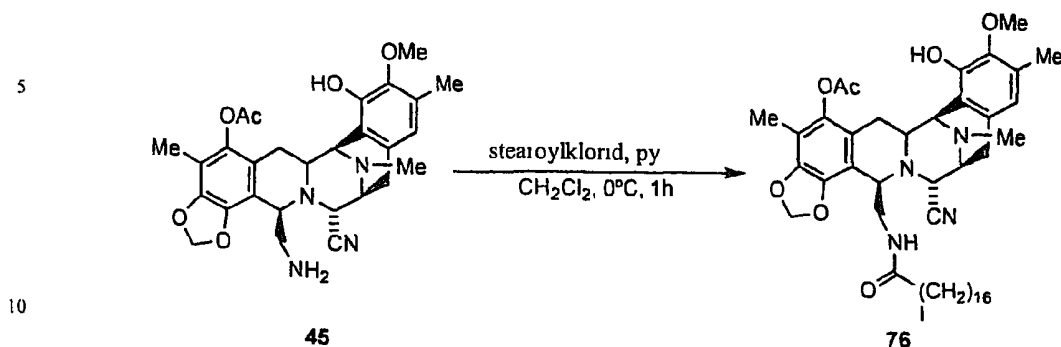
20 kromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:etylacetat 6:1 til heksan:etylacetat 1:1), hvorved det ble oppnådd 15 mg **75** (71%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,65 (heksan:etylacetat:MeOH 10:10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,39 (bs, 1H), 3,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,78 (dd, J_1 = 12,3 Hz, J_2 = 15,0 Hz, 1H), 1,25-1,24 (m, 12H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

30

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

Eksempel 70

Til en oppløsning av **45** (15 mg, 0,0288 mmol) i CH_2Cl_2 (0,25 ml) ble stearoylchlorid (9,7 μl , 0,0288 mmol) og pyridin (2,3 μl , 0,0288 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonne-

20 kromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:etylacetat 3:1 til heksan:etylacetat 1:1), hvorved det ble oppnådd 16 mg **76** (70%) som et hvitt, fast stoff.

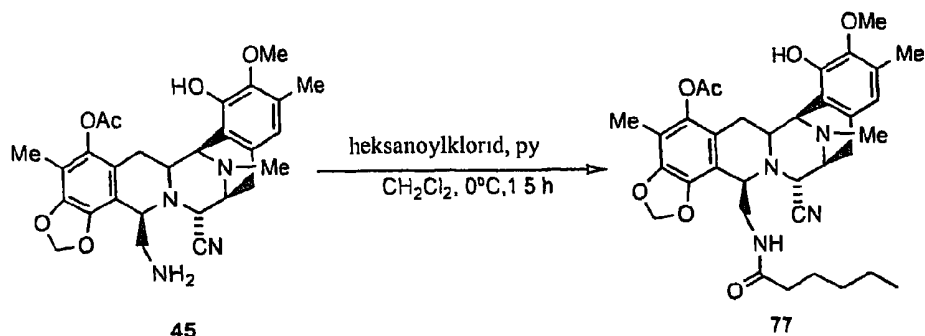
Rf: 0,46 (heksan:etylacetat:MeOH 10:10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,38 (bs, 1H), 3,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H), 1,25-1,24 (m, 16H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

30

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

Eksempel 71



Til en oppløsning av **45** (31 mg, 0,0595 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble heksanoylchlorid (8,32 μl , 0,0595 mmol) og pyridin (4,8 μl , 0,0595 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:etylacetat 3:2 til etylacetat), hvorved det ble oppnådd 26 mg **77** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,65 (etylacetat:MeOH 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,00 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,02 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,78 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,29-1,12 (m, 4H), 1,07-0,97 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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



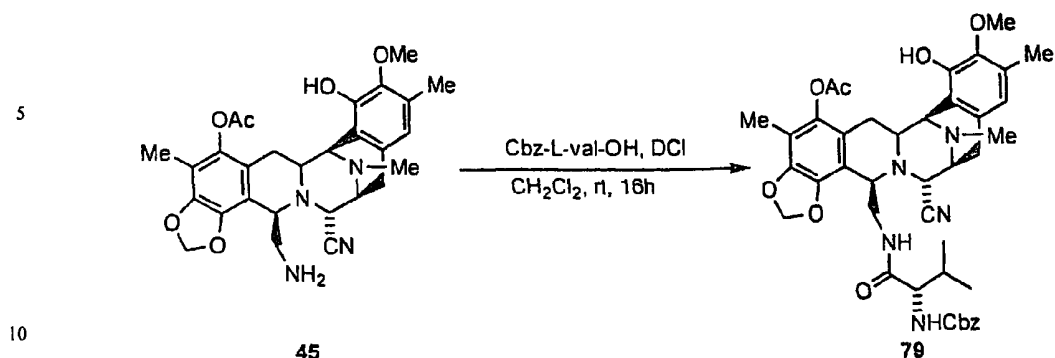
20

25

30

ESI-MS m/z: Bereqn. for $C_{32}H_{36}N_4O_7$: 588,6. Funnet $(M+1)^+$: 589,3.

Eksempel 73



Til en oppløsning av **45** (50 mg, 0,096 mmol) i CH_2Cl_2 (0,5 ml) ble Cbz-L-Val-OH (24,12 mg, 0,096 mmol) og karbonyl-diimidazol (18,7 mg, 0,115 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingens ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.

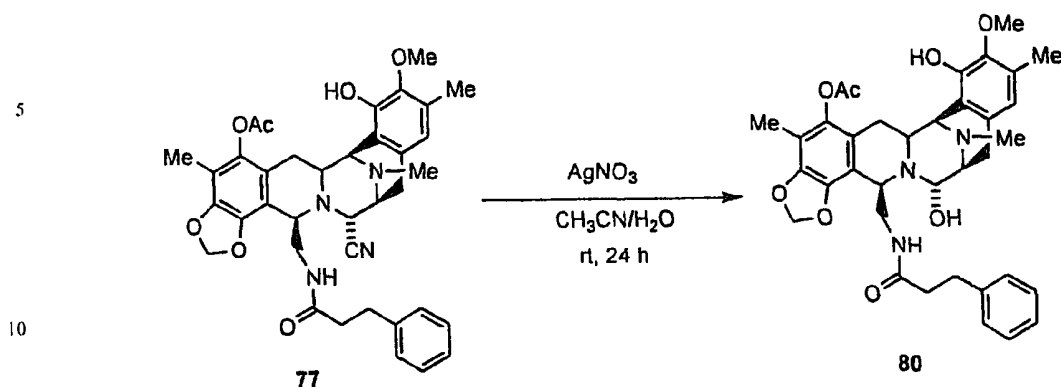
20 Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 4:1), hvorved det ble oppnådd 25 mg **79** (34%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,7 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,90 (bs, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,53 (bs, 1H), 5,09 (bs, 1H), 5,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 4,16 (bs, 1H), 4,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 3H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 1H), 0,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

30

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

Eksempel 74

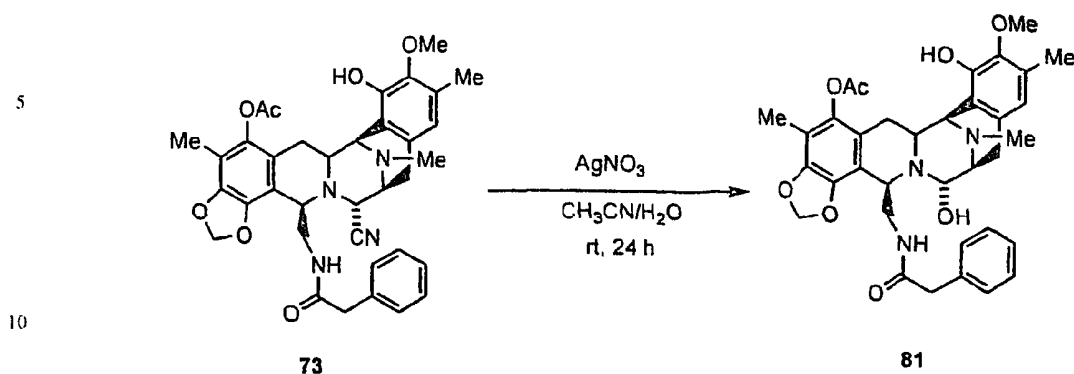
Til en oppløsning av **72** (18 mg, 0,0275 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/0,5 ml) ble AgNO₃ (140,5 mg, 0,827 mmol) tilsatt, og
 reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble
 saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt
 ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert
 gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄,
 filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-
 kolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 10:1), hvorved det ble
 oppnådd 13 mg **80** (74%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,37 (EtOAc:MeOH 5:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,11 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 2H),
 6,43 (s, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H),
 5,71 (bs, 1H), 5,19 (bs, 1H), 4,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,37 (bs,
 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,41-
 3,36 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01-
 30 2,88 (m, 2H), 2,70 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,31
 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,77-1,68 (m, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₆H₄₁N₃O₈: 643,3. Funnet (M-17⁺: 626,2.

Eksempel 75



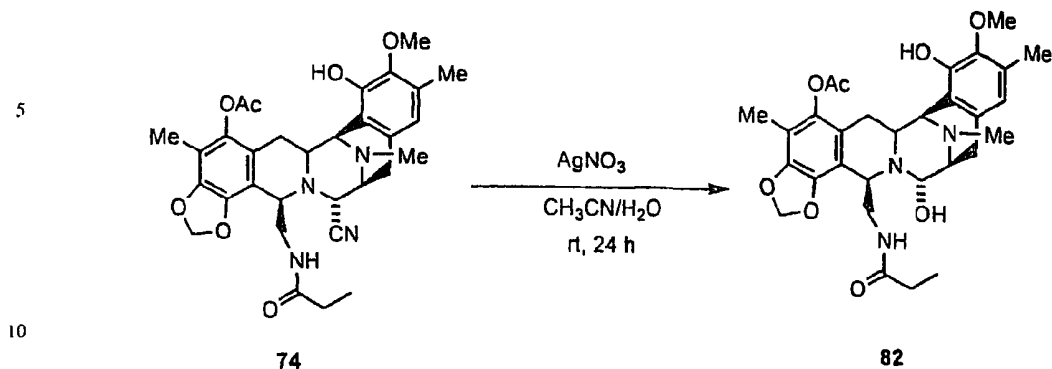
Til en oppløsning av **73** (23 mg, 0,036 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (183 mg, 1,08 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc:MeOH 5:1 til MeOH), hvorved det ble oppnådd 9,3 mg **81** (41%) som et hvitt, fast stoff.

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,13 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,29 (m, 2H), 3,16 (d, J =
 30 8,7 Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 3H), 2,67 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,68 (dd, J₁ = 12,8 Hz, J₂ = 14,7 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₅H₃₉N₃O₈: 629,7. Funnet (M⁺-OH): 612,3.

Eksempel 76

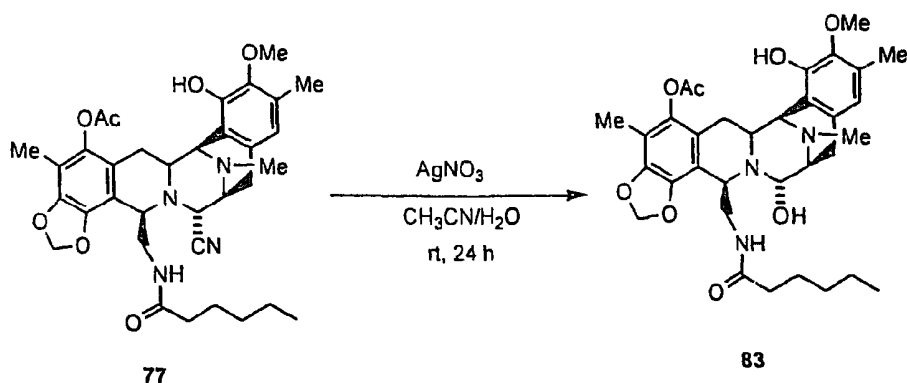


Til en oppløsning av **74** (20 mg, 0,0346 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (176,6 mg, 1,04 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 1:1), hvorved det ble oppnådd 12,9 mg **82** (66%) som et hvitt, fast stoff.

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

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (s, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,38 (dt, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 13,2 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J₁ =
 30 7,2 Hz, J₂ = 17,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,71 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,67 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₀H₃₇N₃O₈: 567,6. Funnet (M-17)⁺: 550,2.

Eksempel 77

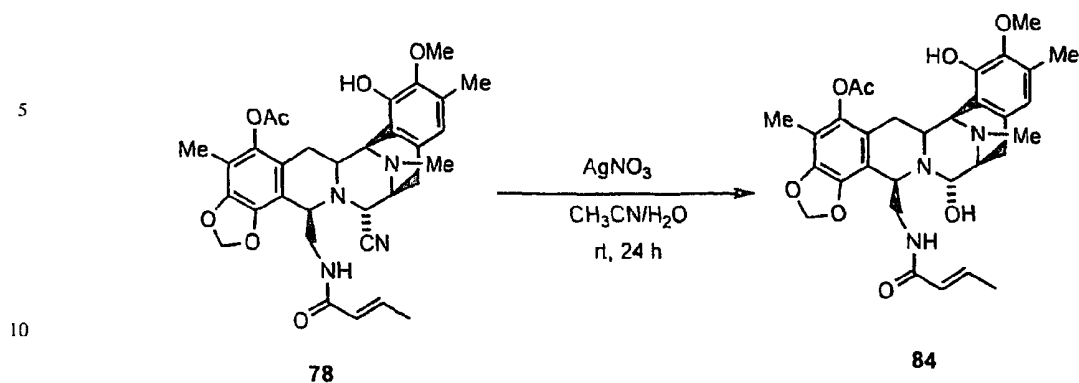
Til en oppløsning av **77** (14 mg, 0,0226 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/1 ml) ble AgNO_3 (115,3 mg, 0,68 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1), hvorved det ble oppnådd 9 mg **83** (65%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,25 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 4,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,39 (dt, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 9,3 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 17,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,71 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 4H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

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

Eksempel 78



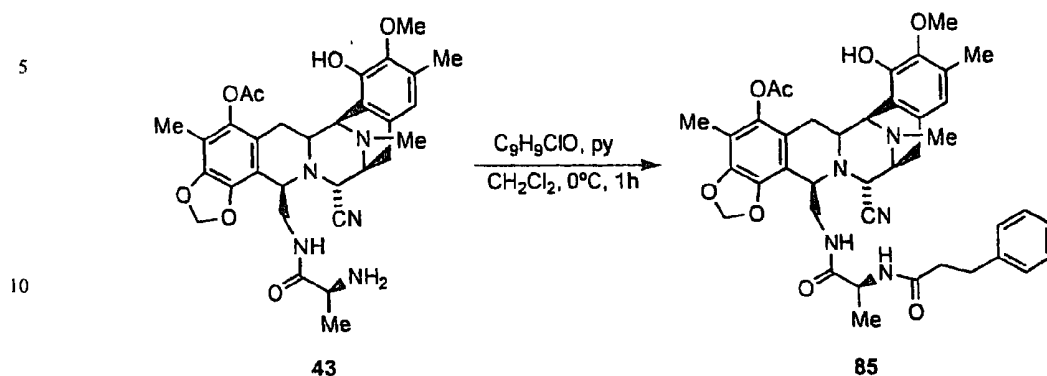
Til en oppløsning av **78** (15 mg, 0,025 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (130 mg, 0,764 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 1:1), hvorved det ble oppnådd 10 mg **84** (71%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf: 0,19 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,47-6,37 (m, 1H), 5,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,77 (bs, 1H), 5,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H),
 30 3,79 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,42 (dt, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,96 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,72 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 1,98
 35 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,9 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₁H₃₇N₃O₈: 579,6. Funnet (M-17)⁺: 562,3.

Eksempel 79



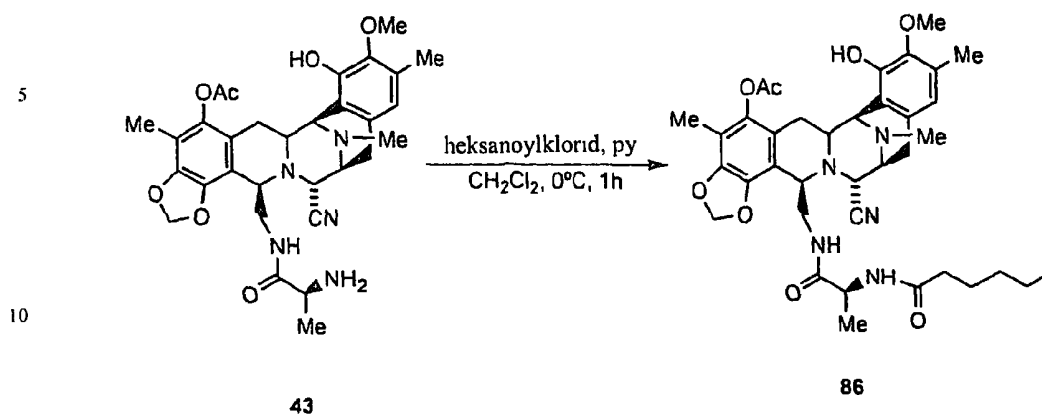
Til en oppløsning av **43** (25 mg, 0,422 mmol) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) ble hydrocinnamoylchlorid (6,27 µl, 0,422 mmol) og pyridin (3,41 µl, 0,422 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 30 mg **85** (68%) som et hvitt, fast stoff.

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

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,14 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 6,07 (brd, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,31 (brt, 1H), 4,09-4,06 (m, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,00 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,79 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,79 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H), 0,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₀H₄₅N₅O₈: 723,8. Funnet (M+23)⁺: 746,3.

Eksempel 80



Til en oppløsning av **43** (20 mg, 0,0338 mmol) i CH_2Cl_2 (0,25 ml) ble heksanoylchlorid (4,72 μl , 0,0338 mmol) og pyridin (2,73 μl , 0,0338 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonne-

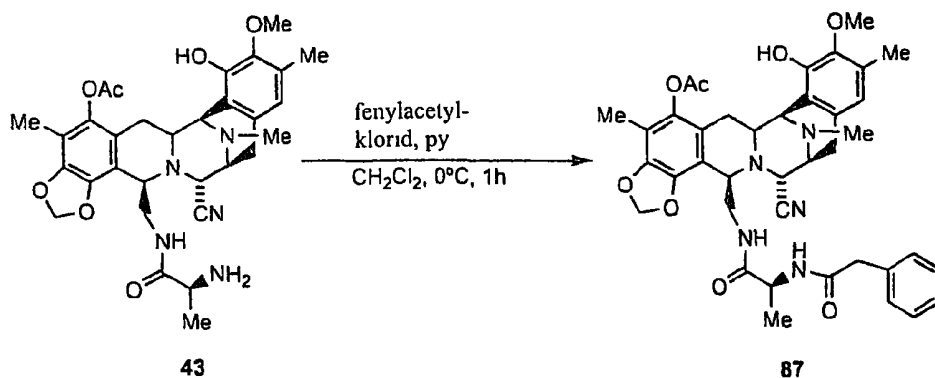
20 kromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 1:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 10 mg **86** (43%) som et hvitt, fast stoff. R_f : 0,74 (EtOAc:MeOH 10:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,12 (brd, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 115,3$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

30

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_8$: 689,8. Funnet $(M+1)^+$: 690,3.

Eksempel 81



Til en oppløsning av **43** (33 mg, 0,0557 mmol) i CH₂Cl₂ (0,4 ml) ble fenylacetylklorid (7,36 µl, 0,0557 mmol) og pyridin (4,5 µl, 0,0557 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonne-

20 kromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 2:1), hvorved det ble oppnådd 13 mg **87** (32%) som et hvitt, fast stoff.

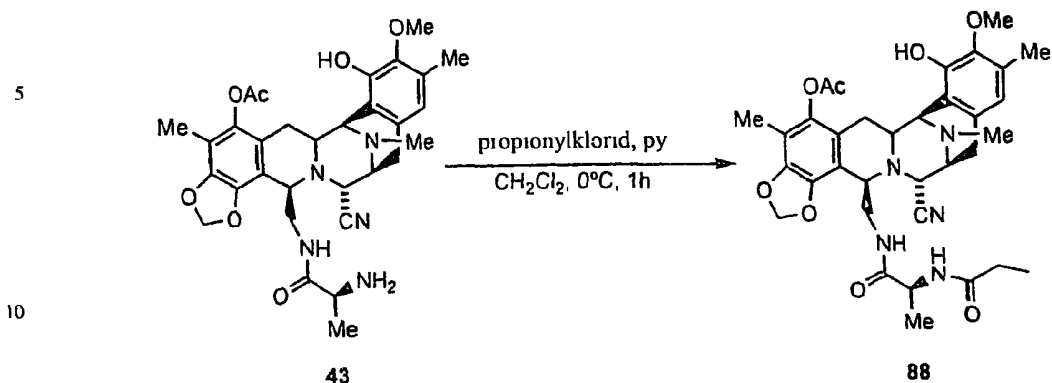
R_f: 0,63 (heksan:EtOAc:MeOH 5:10:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,20 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,27 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,53 (m, 2H), 3,44 (bs, 2H), 3,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 (dt, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (dd, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 0,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₉H₄₃N₅O₈: 709,8. Funnet (M+1)⁺: 710,3.

Eksempel 82



Til en oppløsning av **43** (30 mg, 0,05 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble propionylklorid (4,40 μl , 0,05 mmol) og pyridin (4,04 μl , 0,05 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonne-

20 kromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 1:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 18 mg **88** (56%) som et hvitt, fast stoff. R_f : 0,49 (heksan:EtOAc:MeOH 1:10:2).

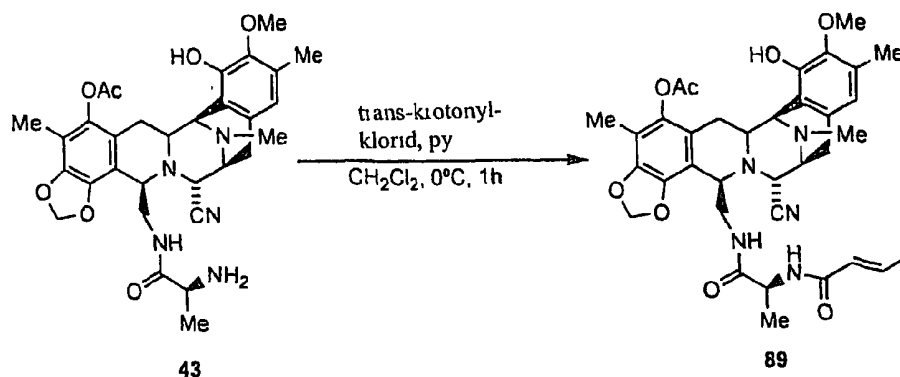
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 6,16 (brd, 1H), 5,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,34 (brt, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (dd, $J_1 = 6,3$ Hz, $J_2 = 12,9$ Hz, 1H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J =$

25 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

30

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

Eksempel 83



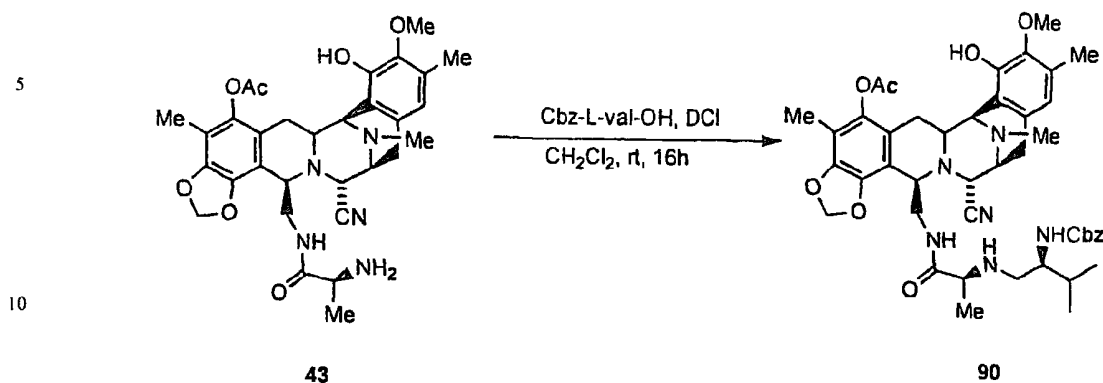
Til en oppløsning av **43** (20 mg, 0,0338 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble propionylklorid (3,238 μl , 0,0338 mmol) og pyridin (2,73 μl , 0,0338 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 3:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 11,5 mg **89** (52%) som et hvitt, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82-6,70 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,77 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H), 5,37 (bst, 1H), 4,13-4,06 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H), 0,77 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

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

Eksempel 84

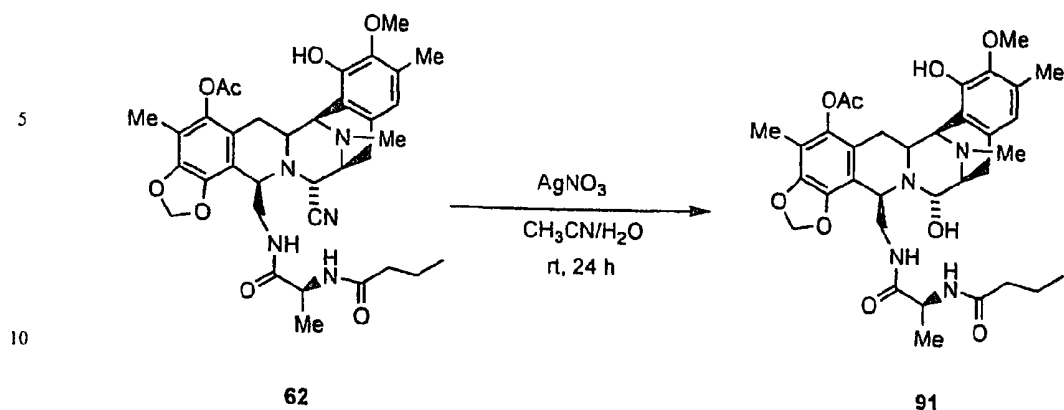


Til en oppløsning av **43** (15 mg, 0,0253 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble Cbz-L-Val-OH (6,39 mg, 0,0253 mmol) og karbonyl-diimidazol (4,86 mg, 0,03 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblanding ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 1:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 6,7 mg **90** (32%) som et hvitt, fast stoff. Rf: 0,79 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (bs, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,44 (bs, 1H), 5,30 (bs, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,09-4,06 (m, 3H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 5H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,01 96 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{10}$: 824,9. Funnet $(M+1)^+$: 825,4.

Eksempel 85



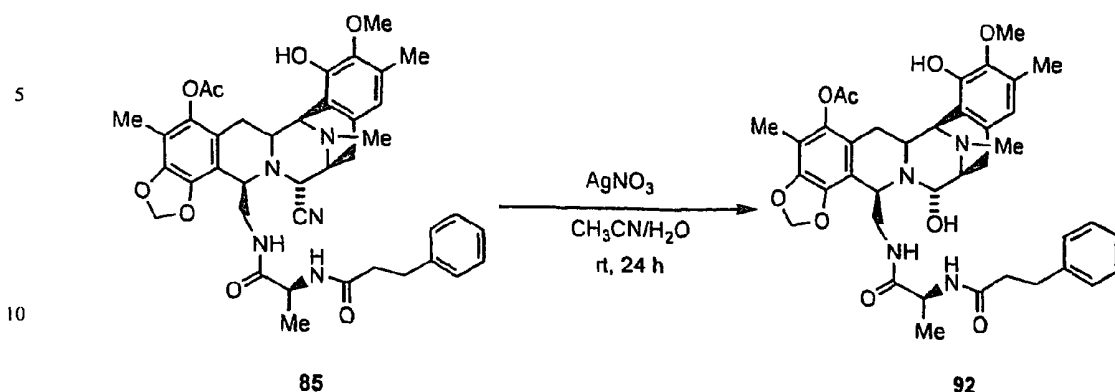
Til en oppløsning av **62** (20 mg, 0,030 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (154 mg, 0,90 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 3:1), hvorved det ble oppnådd 13 mg **91** (66%) som et hvitt, fast stoff.

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,94 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 15,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,64-1,62 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 6H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₄H₄₄N₄O₉: 652,7. Funnet (M-17)⁺: 635,3.

Eksempel 86



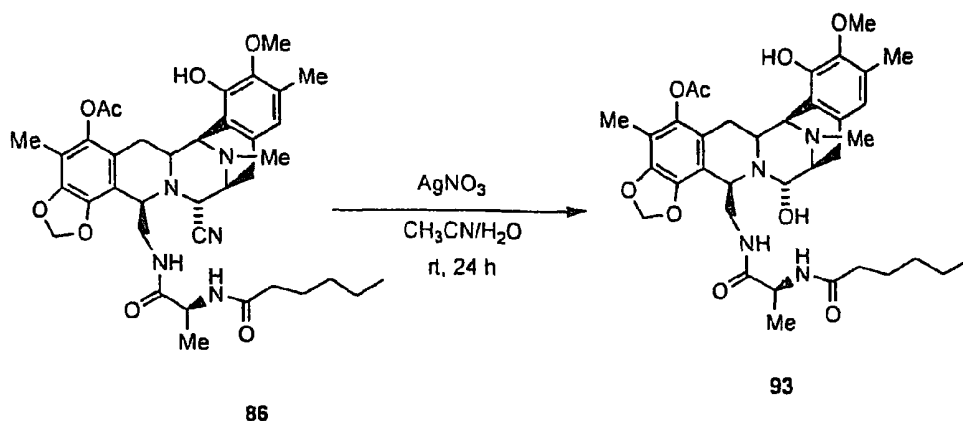
Til en oppløsning av **85** (10 mg, 0,0138 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (70,4 mg, 0,414 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 4:1), hvorved det ble oppnådd 7 mg **92** (71%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf: 0,20 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,13 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 6,13 (brd, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,34 (brt, 1H), 4,50 (bs, 1H), 4,40 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 3H), 3,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,98-2,83 (m, 3H), 2,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₉H₄₆N₄O₉: 714,8. Funnet (M-17)⁺: 697,3.

Eksempel 87



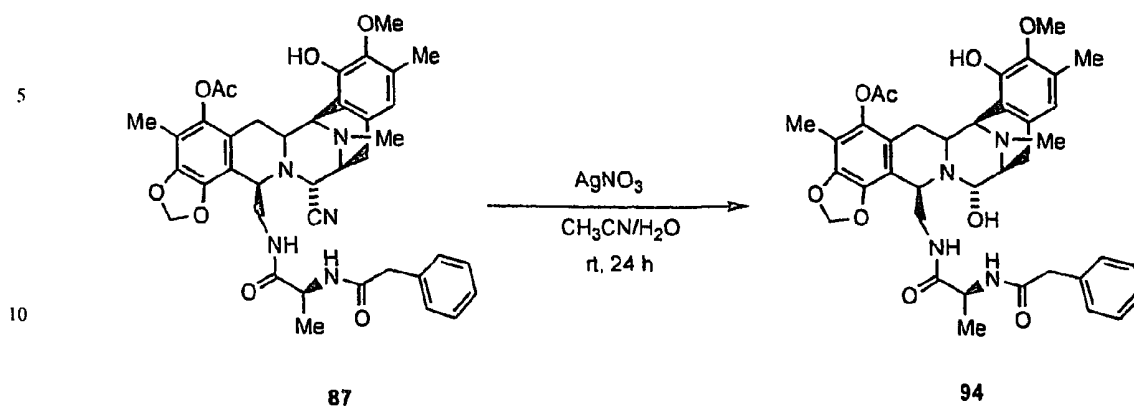
Til en oppløsning av **86** (6 mg, 0,0087 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/1 ml) ble AgNO_3 (44 mg, 0,26 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingene ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 5 mg **93** (85%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,018 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 (bs, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,71 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,68-1,50 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,88-0,84 (m, 6H).

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

Eksempel 88



15 Til en oppløsning av **87** (12 mg, 0,0169 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (86 mg, 0,507 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert

20 gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 8,8 mg **94** (74%) som et hvitt, fast

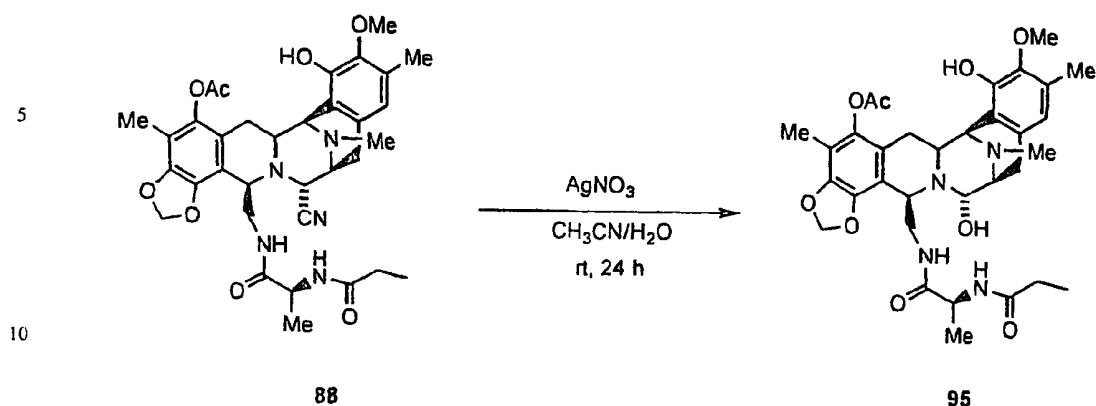
25 stoff.

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,18 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,30 (t, 1H), 4,50 (bs, 1H), 4,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 3H), 3,37-3,30 (m, 3H), 3,17 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 2,89 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,71 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,0 Hz, 1H), 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₈H₄₄N₄O₉: 700,7. Funnet (M-17)⁺: 683,2.

Eksempel 89



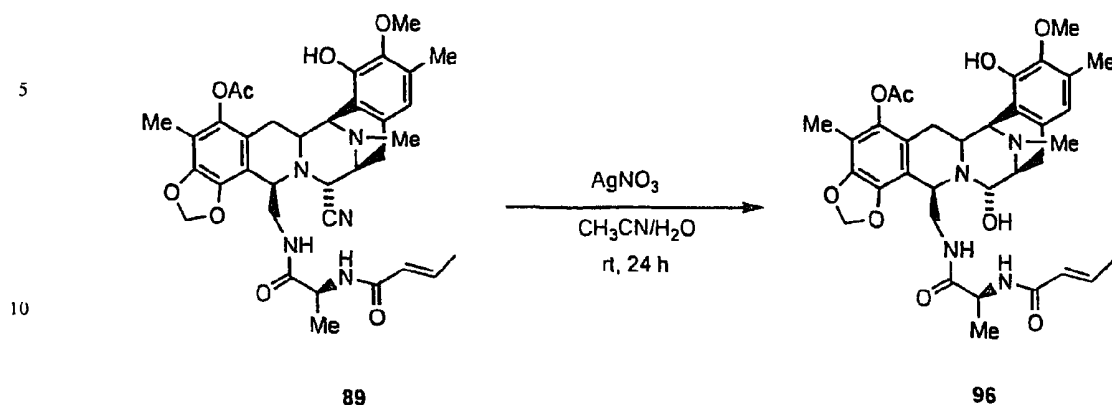
Til en oppløsning av **88** (14 mg, 0,0216 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/1 ml) ble AgNO_3 (110 mg, 0,648 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 9,7 mg **95** (70%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf: 0,16 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,36 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 4,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,62 (m, 3H), 3,33 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,94 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 16,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,73 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 15,0 Hz, 1H), 1,05 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

35 ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$: 638,7. Funnet $(\text{M}-17)^+$: 621,2.

Eksempel 90



15 Til en oppløsning av **89** (10 mg, 0,015 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (77,2 mg, 0,454 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert

20 gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 1:1), hvorved det ble oppnådd 9 mg **96** (92%) som et hvitt, fast

25 stoff.

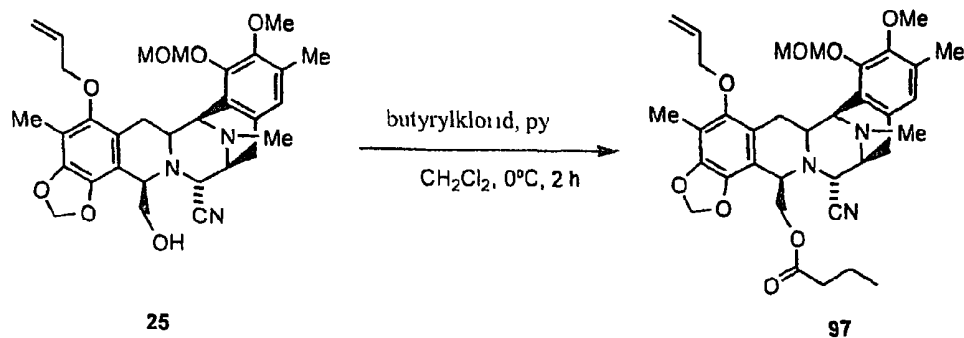
Rf: 0,016 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,76-6,69 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,18 (brd, 1H), 5,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,71 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 3H), 5,32 (bs, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,34 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 4H), 0,88 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

30

35 ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₄H₄₂N₄O₉: 650,7. Funnet (M-17)⁺: 633,3.

Eksempel 91



Til en oppløsning av **25** (100 mg, 0,177 mmol) i CH_2Cl_2 (0,5 ml) ble butyrylchlorid (24 μl , 0,23 mmol) og pyridin (17 μl , 0,212 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (30 ml) og vasket med 0,1 N HCl (20 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flash-

20 kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 3:1), hvorved det ble oppnådd 99 mg **97** (88%) som en fargeløs olje.

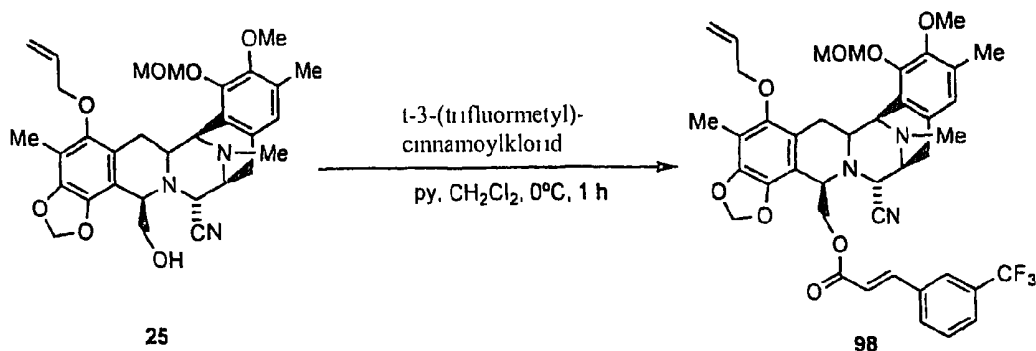
Rf: 0,64 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 6,16-6,05 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,13-5,08 (m, 2H), 4,44 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 4,21-4,07 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,98 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 18,0$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92-1,65 (m, 3H), 1,42-1,34 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

30

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

Eksempel 92

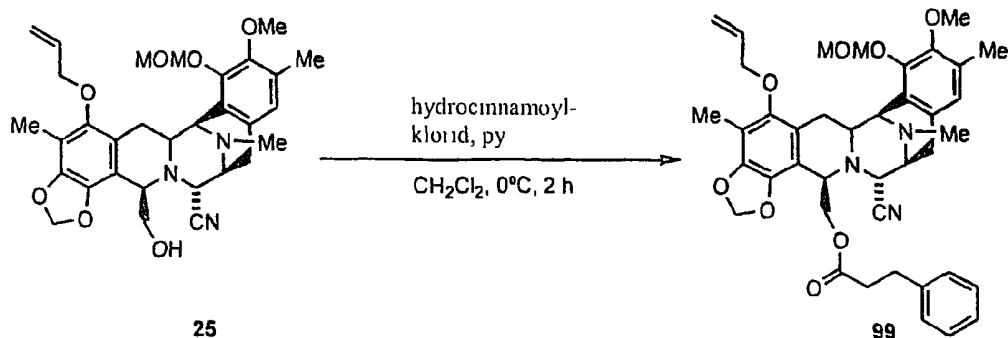


Til en oppløsning av **25** (100 mg, 0,177 mmol) i CH₂Cl₂ (0,4 ml) ble trans-3-(trifluormetyl)cinnamoylchlorid (35 µl, 0,23 mmol) og pyridin (17 µl, 0,212 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (30 ml) og vasket med 0,1 N HCl (20 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 6:1 til heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 122 mg **98** (90%) som et hvitt, fast stoff. Rf: 0,478 (heksan:EtOAc 1:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,64-7,48 (m, 4H), 7,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 6,12 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,41 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,28 (dd, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 12,0 Hz, 1H), 5,04 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 5H), 3,90 (dd, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,35-3,34 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,22 (bs, 1H), 2,98 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H).

30 ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₁H₄₂F₃N₃O₈: 761,7. Funnet (M+1)⁺: 762,3.

Eksempel 93



Til en oppløsning av **25** (68 mg, 0,12 mmol) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) ble hydrocinnamoylchlorid (20 μl , 1,12 mmol) og pyridin (10 μl , 1,01 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (30 ml) og vasket med 0,1 N HCl (20 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rens

20 ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 5:1 til heksan:EtOAc 2:1), hvorved det ble oppnådd 41 mg **99** (49%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,47 (heksan:EtOAc 1:1).

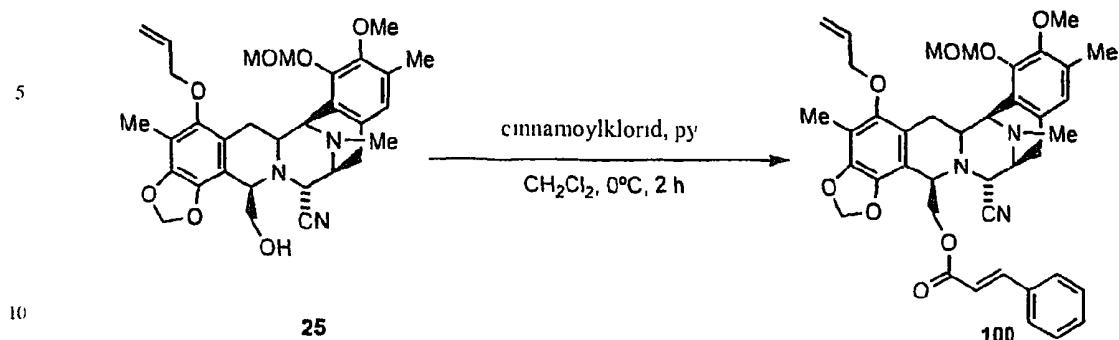
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,18 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,09 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 2H), 4,43 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 4,20-4,14 (m, 3H), 4,06 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J_1 = 4,5$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,32 (brd, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,01 (brd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,26 (dd, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 3H), 2,53 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,83 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

30

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

35

Eksempel 94

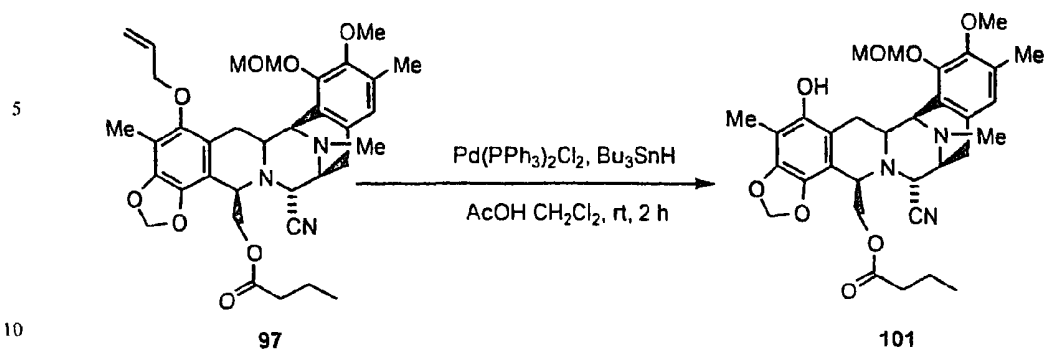


Til en oppløsning av **25** (100 mg, 0,177 mmol) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) ble cinnamoylchlorid (35 mg, 0,21 mmol) og pyridin (17 μl , 0,21 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (30 ml) og vasket med 0,1 N HCl (20 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 6:1), hvorved det ble oppnådd 94 mg **100** (76%) som et hvitt, fast stoff. Rf: 0,49 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,33 (m, 6H), 6,62 (s, 1H), 6,16-6,05 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J_1 = 3,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 1H), 5,04 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J_1 = 3,9$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 5H), 3,87 (dd, $J_1 = 4,5$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,98 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,82 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H).

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

Eksempel 95



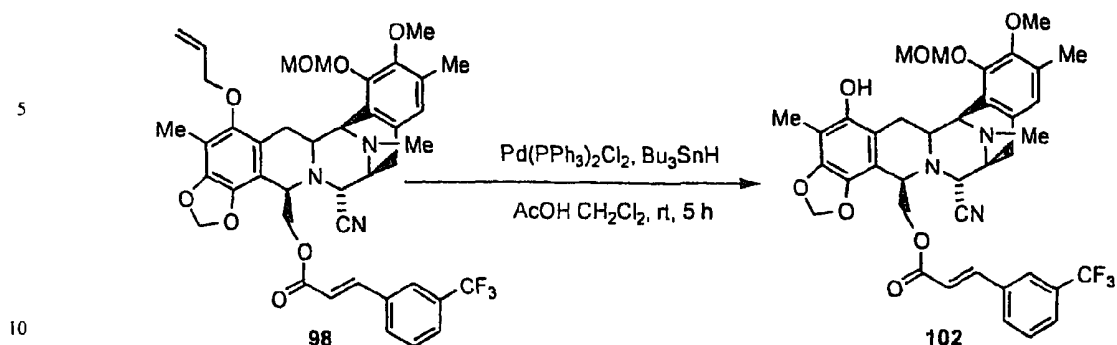
Til en oppløsning av **97** (40 mg, 0,063 mmol) i CH₂Cl₂ (0,7 ml) ble eddiksyre (17,8 µl), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,64 mg, 0,0052 mmol) og Bu₃SnH (67,9 µl, 0,252 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved denne temperatur, hvorefter oppløsningen ble hellet over i en flashkolonnekromatograferingskolonne (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 5:1 til heksan:EtOAc 3:1), hvorved det ble oppnådd 30 mg **101** (80%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,4 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,65 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 11,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 3,75 (dd, J₁ = 3,9 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 8,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 15,0 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,66 (m, 3H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₂H₃₉N₃O₈: 593,6. Funnet (M+1)⁺: 594,8.

Eksempel 96



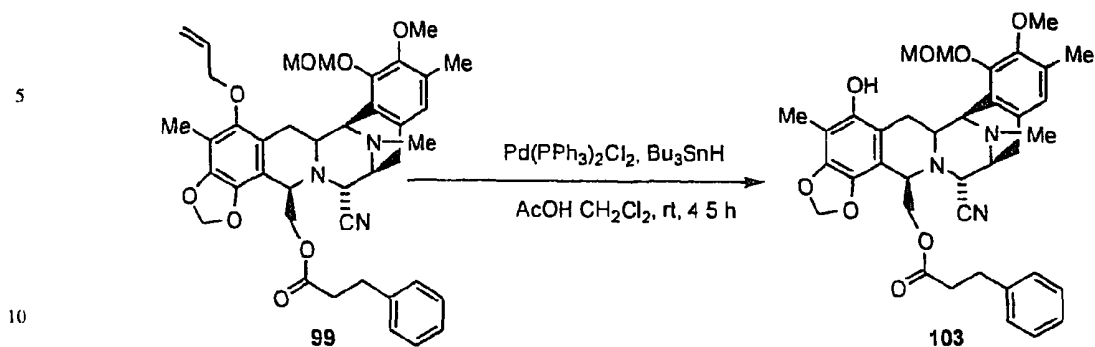
Til en oppløsning av **98** (37 mg, 0,0485 mmol) i CH_2Cl_2 (0,7 ml) ble eddiksyre (20 μl), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,0057 mmol) og Bu_3SnH (53 μl , 0,194 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved denne temperatur, hvorefter oppløsningen ble hellet over i en flashkolonnekromatograferingskolonne (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 6:1 til heksan:EtOAc 2:1), hvorved det ble oppnådd 25 mg **102** (71%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,38 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63-7,60 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 4,16-4,15 (m, 3H), 3,93 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,36 (brd, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,26 (brd, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,10 (brd, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,79 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,8$ Hz, 1H).

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

Eksempel 97



Til en oppløsning av **99** (41 mg, 0,059 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble eddiksyre (25 μl), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,0071 mmol) og
 15 Bu_3SnH (63 μl , 0,235 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4,5 timer ved denne temperatur, hvorefter oppløsningen ble helleet over i en flashkolonnekromatograferingskolonne (SiO_2 , gradient gts heksan:EtOAc 6:1 til heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 34,2 mg **103** (89%) som et hvitt, fast
 20 stoff.

Rf: 0,49 (heksan:EtOAc 1:1).

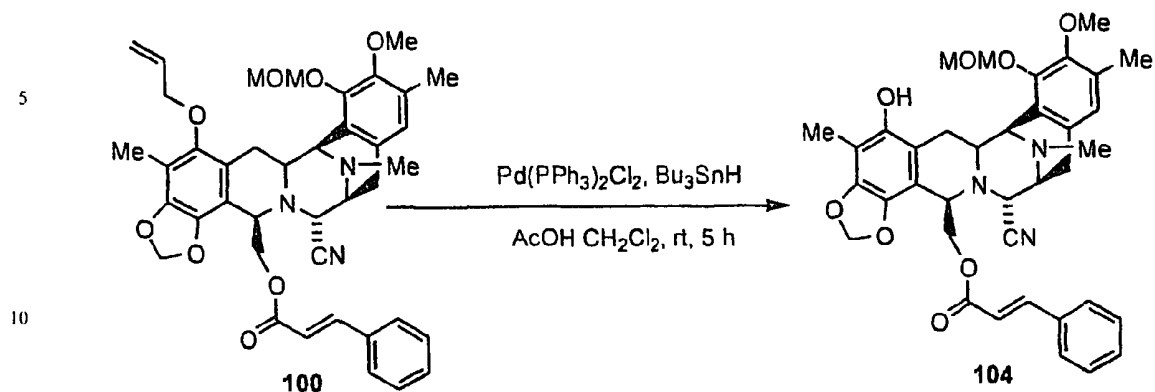
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,15 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (bs, 1H), 5,82 (bs, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,75 (dd, $J_1 = 3,9$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,57 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (bs, 3H), 1,83-1,74 (m, 1H).

25

30

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$: 655,7. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 656,3.

Eksempel 98



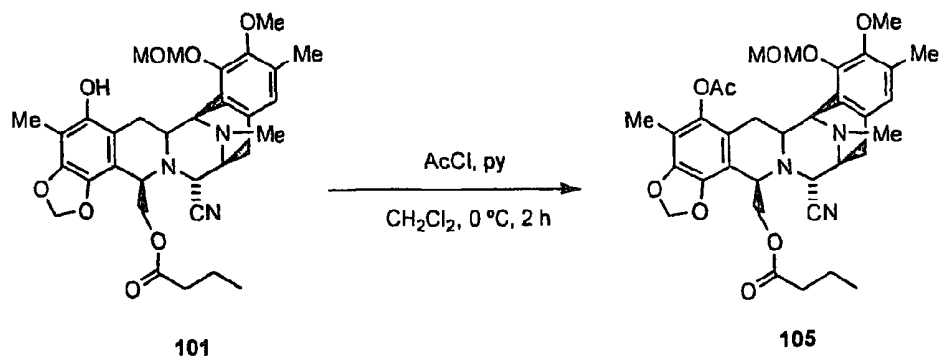
Til en oppløsning av **100** (40 mg, 0,0576 mmol) i CH_2Cl_2
 15 (1 ml) ble eddiksyre (25 μl), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4,8 mg, 0,007 mmol) og
 Bu_3SnH (62 μl , 0,23 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen
 ble omrørt i 5 timer ved denne temperatur, hvorefter oppløsningen
 ble hellet over i en flashkolonnekromatograferingskolonne (SiO_2 ,
 gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til heksan:EtOAc 1:1), hvorved det
 20 ble oppnådd 30 mg **104** (82%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,41 (heksan:EtOAc 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (s, 5H), 7,30 (d, $J = 16,2$ Hz,
 1H), 6,59 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J =$
 1,2 Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,20 (d, $J =$
 25 5,6 Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 =$
 11,4 Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 3H), 3,91 (dd, $J_1 = 3,9$ Hz, $J_2 =$
 11,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (brd, $J = 15,0$ Hz,
 1H), 3,26 (brd, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,10 (brd, $J = 15,0$ Hz, 1H),
 2,96 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18,0$ Hz,
 30 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (dd, $J_1 =$
 12,0 Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$: 653,7. Funnet $(\text{M}+23)^+$: 676,2.

Eksempel 99



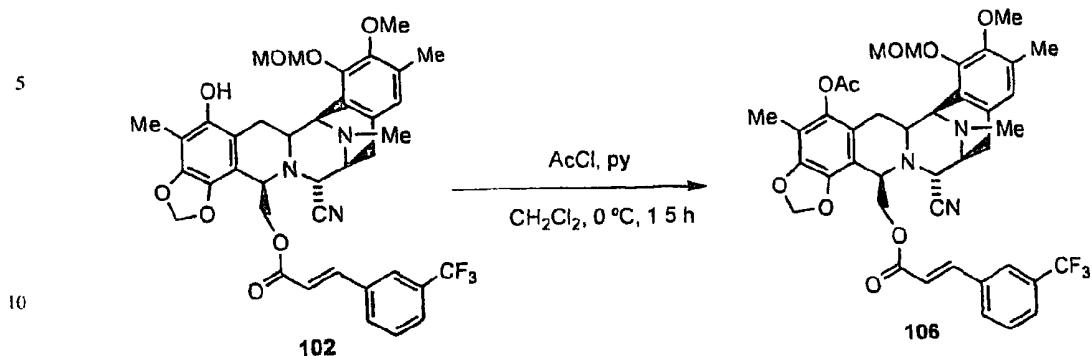
Til en oppløsning av **101** (24 mg, 0,041 mmol) i CH_2Cl_2 (0,4 ml) ble acetylklorid (3 μl , 0,041 mmol) og pyridin (3,3 μl , 0,041 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 5:1 til heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 23 mg **105** (88%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,40 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, J_1 = 3,9 Hz, J_2 = 11,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,22 (dt, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 11,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18,0 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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

Eksempel 100



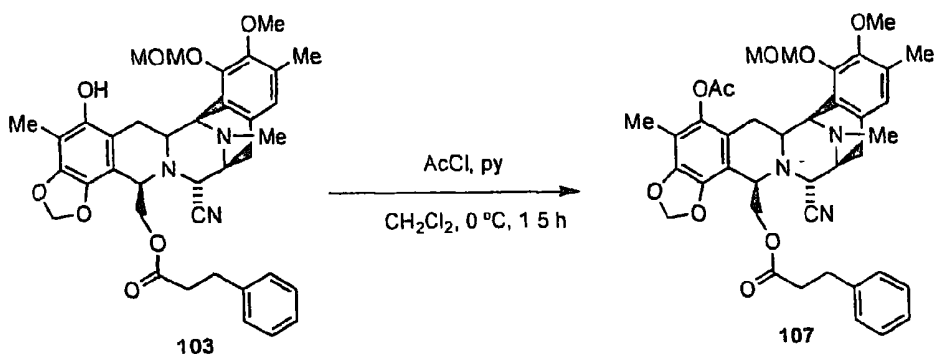
Til en oppløsning av **102** (16 mg, 0,022 mmol) i CH₂Cl₂
 15 (0,2 ml) ble acetylklorid (1,9 µl, 0,0266 mmol) og pyridin
 (2,15 µl, 0,0266 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble
 omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med
 CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt
 ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet
 20 ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flash-
 kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til
 EtOAc), hvorved det ble oppnådd 12 mg **106** (71%) som et hvitt,
 fast stoff.

Rf: 0,60 (heksan:EtOAc 1:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (bs, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,49-
 7,44 (m, 1H), 7,14 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (d, J
 = 16,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 1,2 Hz,
 1H), 5,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,92 (d, J =
 5,7 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 3H), 3,88 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ =
 30 11,1 Hz, 1H), 3,08 (bs, 3H), 2,93 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,3 Hz,
 1H), 2,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,31
 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,69 (dd, J₁ =
 11,7 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₀H₄₀F₃N₃O₉: 763,7. Funnet (M+1)⁺: 764,2.

Eksempel 101



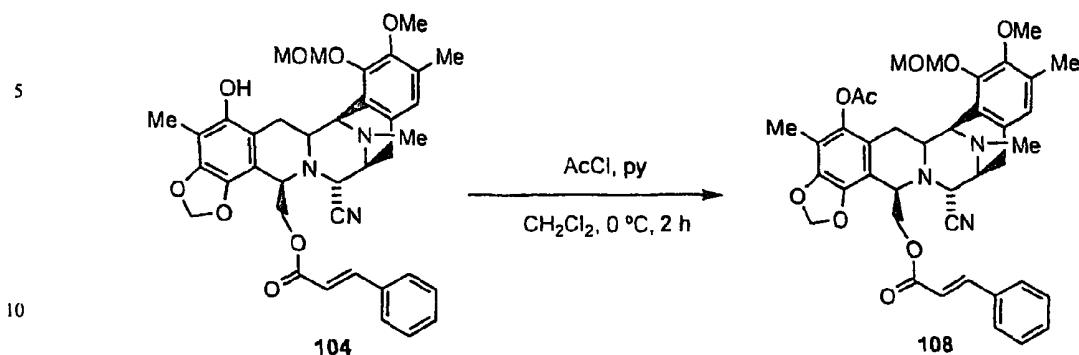
Til en oppløsning av **103** (34 mg, 0,052 mmol) i CH₂Cl₂ (0,2 ml) ble acetylklorid (4,4 µl, 0,062 mmol) og pyridin (5 µl, 0,062 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 25,5 mg **107** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,48 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,14 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,78 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 10,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,33 (brd, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 (dt, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 11,7 Hz, 1H), 2,97 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26-2,02 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,74 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₉H₄₃N₃O₉: 697,7. Funnet (M+1)⁺: 698,3.

Eksempel 102



Til en oppløsning av **104** (29 mg, 0,0443 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble acetylchlorid (3,77 μl , 0,053 mmol) og pyridin (4,3 μl , 0,053 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

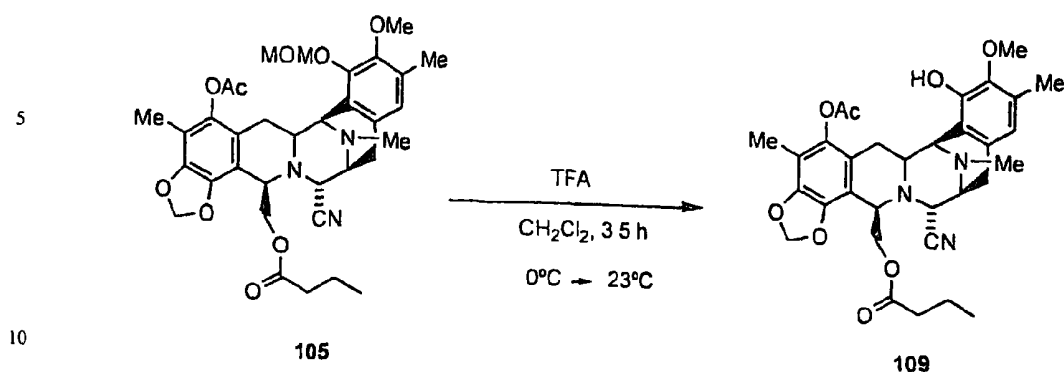
20 kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 21,6 mg **108** (70%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,58 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 3H), 3,34 (brd, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,24 (bs, 3H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,94 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,71 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

30 ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$: 695,7. Funnet $(M+1)^+$: 696,2.

Eksempel 103



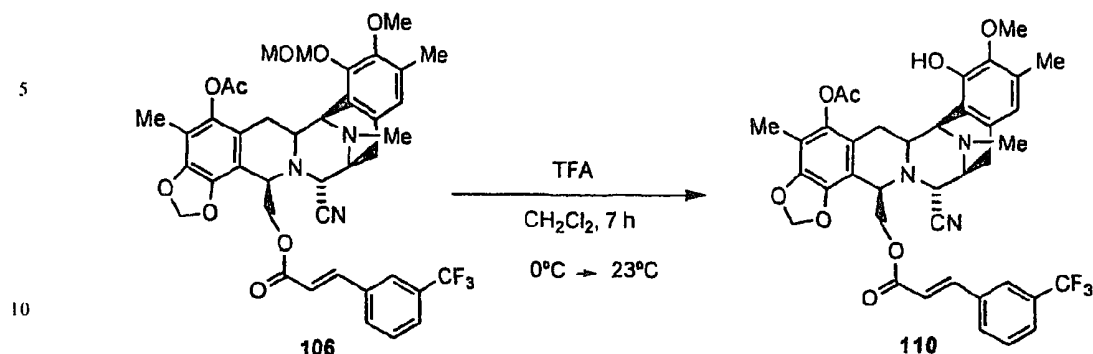
Til en oppløsning av **105** (16 mg, 0,025 mmol) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble trifluoreddiksyre (77 μl , 1 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml), og det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 12 mg **109** (81%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,32 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,43 (s, 1H), 5,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,51 (dd, J_1 = 3,3 Hz, J_2 = 11,1 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 3H), 3,78-3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 (dt, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 12,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 17,7 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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

Eksempel 104



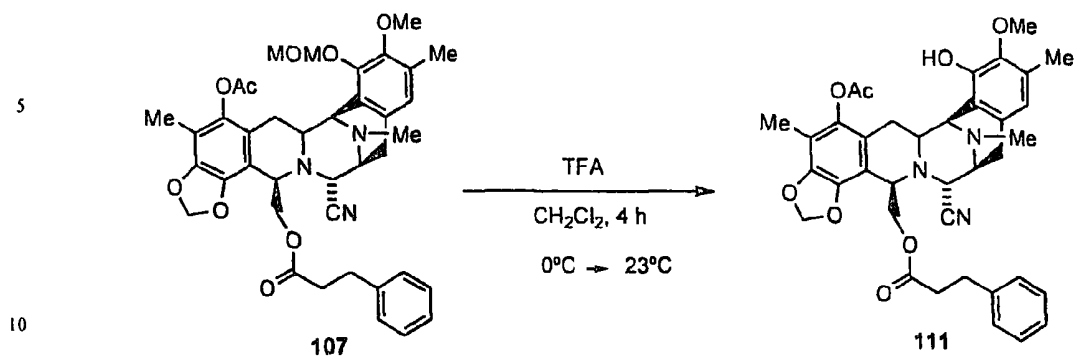
Til en oppløsning av 106 (90 mg, 0,1178 mmol) i CH₂Cl₂ (0,3 ml) ble trifluoreddiksyre (750 µl, 4,71 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 7 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (20 ml), og det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat (2 x 15 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 71 mg 110 (84%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,6 (heksan:EtOAc 1:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (bs, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,12 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,00 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,60 (bs, 1H), 4,88 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,14 (bs, 1H), 4,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 11,4 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,26-3,21 (m, 4H), 2,91 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H).

35 ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₈H₃₆F₃N₃O₈: 719,7. Funnet (M+1)⁺: 720,3.

Eksempel 105



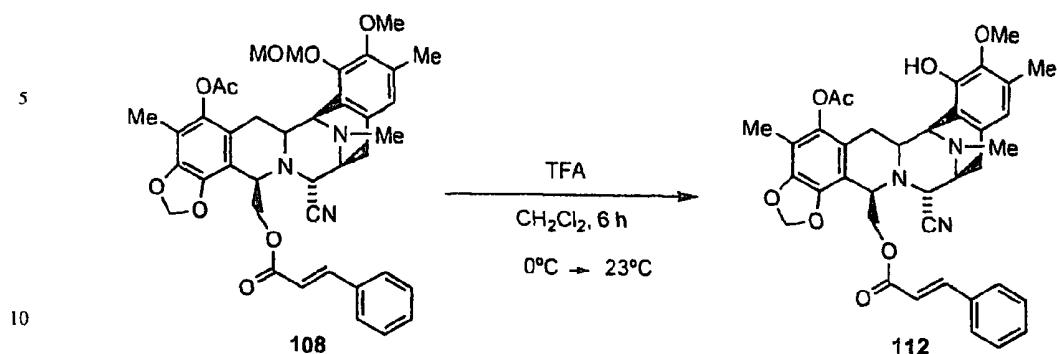
Til en oppløsning av **107** (20 mg, 0,286 mmol) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble trifluoreddiksyre (88 μl , 1,144 mmol) tilsatt ved 15 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml), og det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 18 mg **111** (96%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,39 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,16 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,52 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,53 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 115,3 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₇H₃₉N₃O₈: 653,7. Funnet (M+1)⁺: 654,3.

Eksempel 106



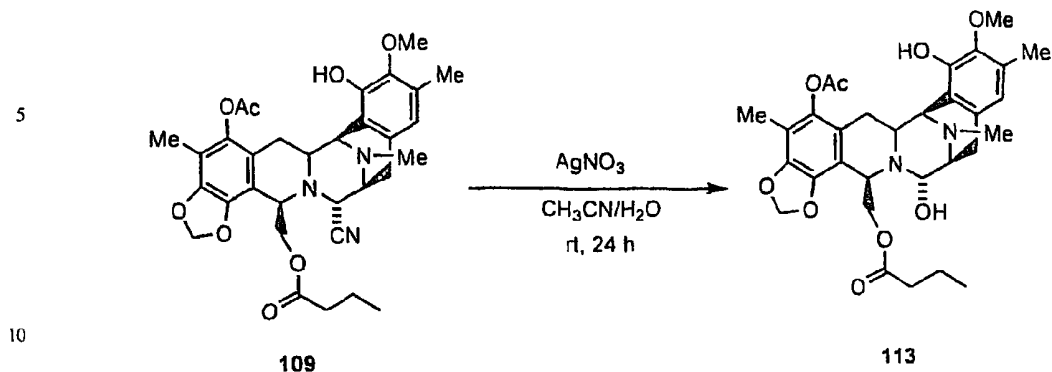
Til en oppløsning av **108** (14 mg, 0,02 mmol) i CH₂Cl₂ (0,4 ml) ble trifluoreddiksyre (61,5 µl, 0,8 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml), og det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografi (SiO₂, heksan:EtOAc 2:1), hvorved det ble oppnådd 12 mg **112** (92%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,36 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46-7,45 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 4,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,89 (dd, J₁ = 3,6 Hz, J₂ = 11,4 Hz, 1H), 3,33 (m, 5H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,93 (dd, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,81 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₇H₃₇N₃O₈: 651. Funnet (M+1)⁺: 652,2.

Eksempel 107



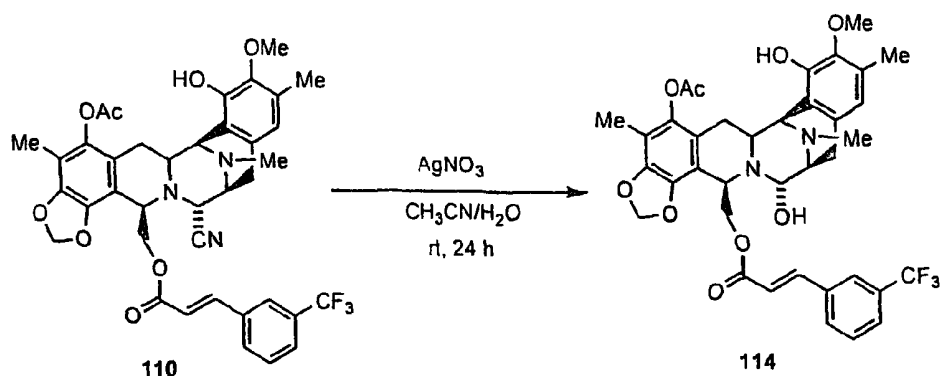
Til en oppløsning av **109** (10 mg, 0,017 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (86 mg, 0,5 mmol) tilsatt, og reaksjons-
 15 blandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltopp-
 løsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C,
 og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en
 celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen ble ekstra-
 20 inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromato-
 grafering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 3:1), hvorved
 det ble oppnådd 7 mg **113** (71%) som et hvitt, fast stoff.

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s, 1H), 5,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H),
 25 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,65 (bs, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 4,44
 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H),
 3,74-3,70 (m, 1H), 3,30 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,13 (d, J =
 7,5 Hz, 1H), 2,86 (dd, J₁ = 5,7 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J
 = 14,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s,
 30 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,55 (m, 3H), 1,42-1,23 (m,
 2H), 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₁H₃₈N₂O₉: 582,6. Funnet (M-17)⁺: 565,3.

Eksempel 108



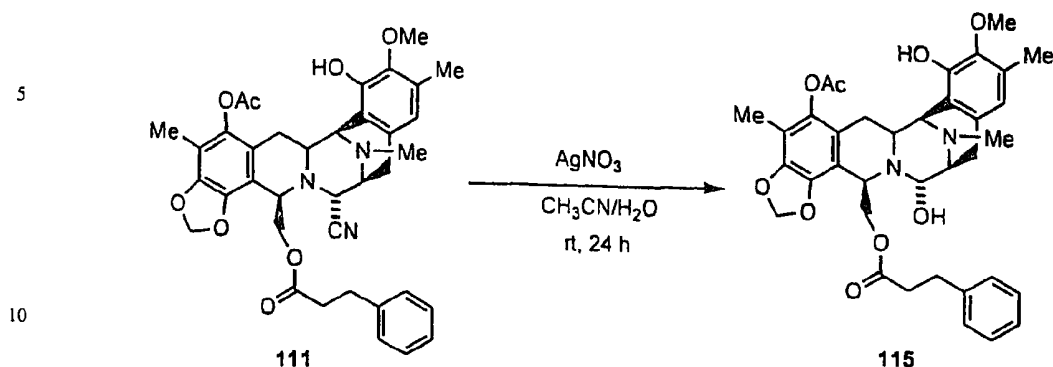
Til en oppløsning av **110** (42,8 mg, 0,059 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/1 ml) ble AgNO_3 (303 mg, 1,78 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (20 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 30 mg **114** (71%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,30 (EtOAc:MeOH 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (bs, 1H), 7,61–7,56 (m, 2H), 7,45–7,42 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,50 (bs, 1H), 4,87 (bs, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,31 (dt, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 12,9$ Hz, 1H), 3,21 (bs, 3H), 3,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,49 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,78 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$: 710,6. Funnet $(\text{M}-17)^+$: 693,2.

Eksempel 109



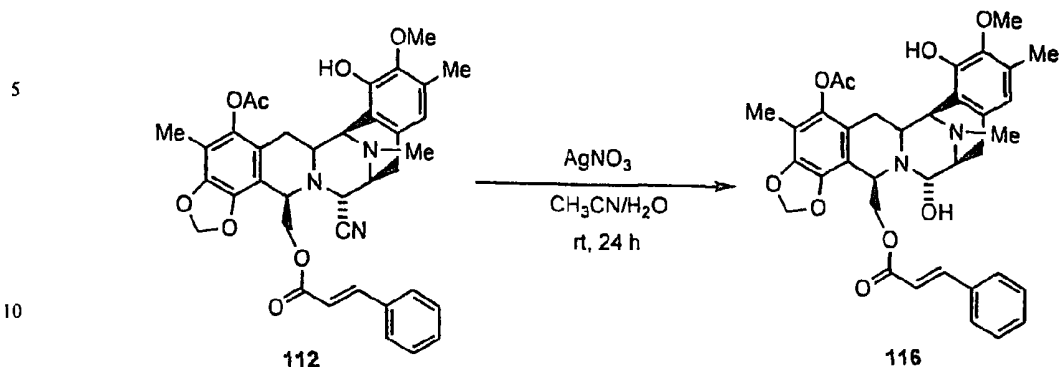
Til en oppløsning av 111 (12 mg, 0,018 mmol) i CH₃CN/H₂O
 15 (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (93,5 mg, 0,55 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (15 ml). Oppløsningen
 20 ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 1:1), hvorved det ble oppnådd 10 mg 115 (86%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf: 0,43 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,14 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,63 (brd, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,56 (bs, 3H), 3,32 (dt, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 12,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,47 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,78 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,0 Hz, 1H).

35 ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₆H₄₀N₂O₉: 644,7. Funnet (M-17)⁺: 627,2.

Eksempel 110



Til en oppløsning av **112** (12 mg, 0,018 mmol) i $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/1 ml) ble AgNO_3 (93 mg, 0,55 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingene ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Deretter ble saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO_3 (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (15 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 1:1), hvorved det ble oppnådd 8 mg **116** (70%) som et hvitt, fast stoff.

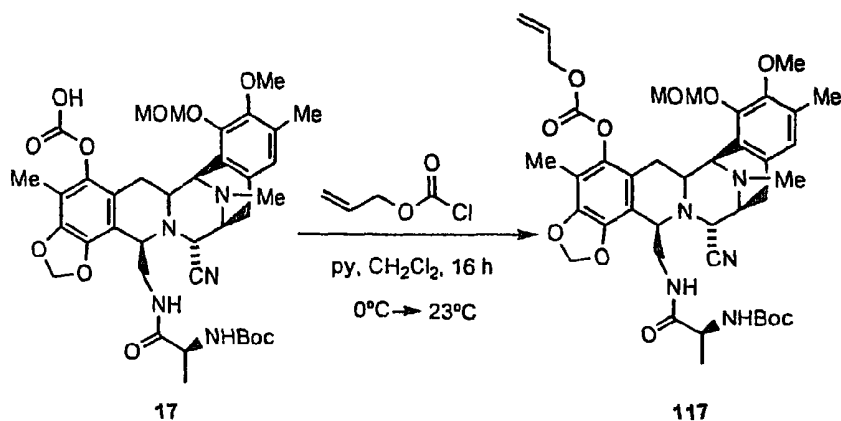
Rf: 0,41 (EtOAc:MeOH 5:1).

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,43 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J_1 = 3,3$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,66 (bs, 3H), 3,34-3,31 (m, 2H), 3,13 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,53 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H).

30

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

Eksempel 111



Til en oppløsning av 17 (6,28 g, 9,06 mmol) i CH_2Cl_2 (45,3 ml) ble allylchloroformiat (3,85 ml, 36,24 mmol) og pyridin (2,93 ml, 36,24 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (150 ml) og vasket med 0,1 N HCl (2 x 100 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 5,96 g 117 (84%) som ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensing.

Rf: 0,56 (CH_2Cl_2 :EtOAc 1:1).

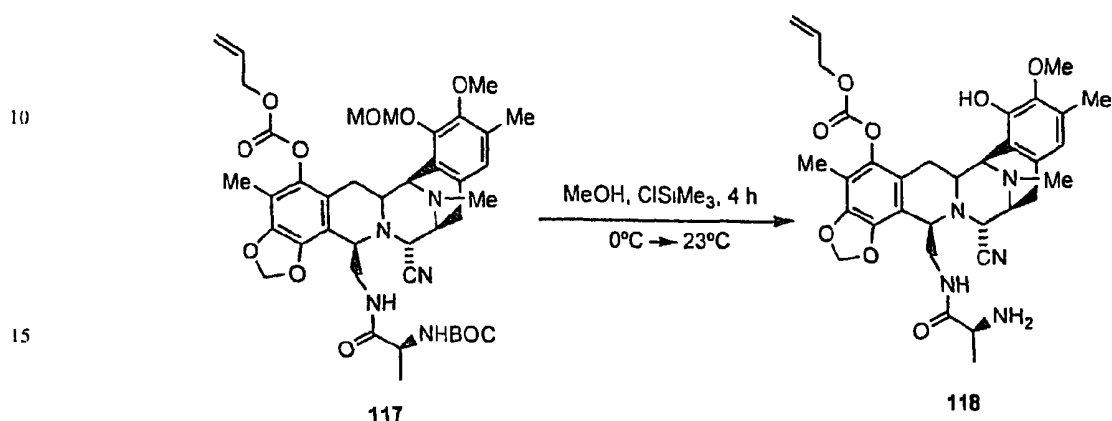
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,72 (s, 1H), 6,05-5,94 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,44 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,65 (dt, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 4,18 (brd, $J = 9$ Hz, 2H), 4,04 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,00 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 16,2$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83 (dd, $J_1 = 11,4$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 152,8, 148,6, 148,3, 144,6, 140,7, 140,6, 131,5, 131,2, 131,1, 130,4, 125,3, 125,0, 123,3, 120,9, 119,1, 118,8, 117,6, 112,9, 112,0, 101,6, 99,2, 71,8,

69,0, 68,4, 59,7, 59,2, 57,6, 57,3, 56,7, 55,8, 55,2, 41,4, 39,9, 28,2, 26,0, 25,0, 18,6, 15,6, 9,0.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{40}H_{51}N_5O_{11}$: 777,8. Funnet $(M+1)^+$: 778,3.

5 Eksempel 112



Til en oppløsning av **117** (3,96 g, 5,09 mmol) i MeOH
 20 (37,4 ml) ble trimetylklorasilan (6,5 ml, 50,9 mmol) tilsatt ved
 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 23 °C, hvor-
 etter oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resi-
 duet ble fortynnet med EtOAc (70 ml) og vasket med en mettet,
 vandig oppløsning av $NaHCO_2$ (2 x 45 ml). Det organiske sjikt ble
 25 tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet i
 vakuum, hvorved det ble oppnådd 2,77 g **118** (86%) som ble benyttet
 i de følgende trinn uten ytterligere rensing.

Rf: 0,61 (heksan:EtOAc 1:1).

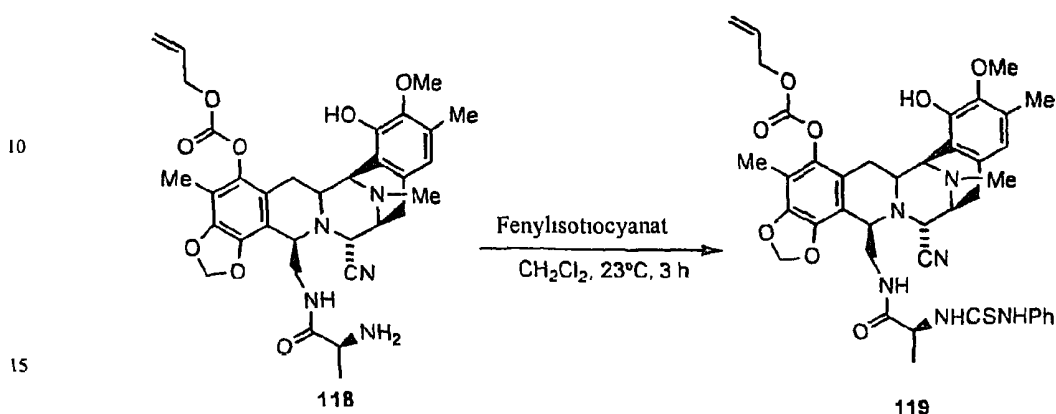
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,10-6,03
 30 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,47 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 =$
 17,1 Hz, 1H), 5,38 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,81-4,64
 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,44 (m, 2H), 3,35
 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,28 (dt, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 2,98
 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 =$
 35 16,2 Hz, 1H), 2,78 (dd, $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 14,1$ Hz, 1H), 2,63 (d, J
 = 18,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88
 (dd, $J_1 = 13,2$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175,8, 152,9, 146,6, 144,6, 142,5,
 140,8, 140,6, 131,5, 131,3, 128,5, 121,1, 120,8, 118,9, 117,8,

117,0, 113,2, 111,9, 101,7, 68,9, 60,6, 59,1, 56,6, 56,4, 55,7,
55,2, 50,5, 41,7, 39,4, 26,1, 25,0, 21,0, 15,6, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{33}H_{39}N_5O_8$: 633,6. Funnet $(M+1)^+$: 634,2.

5 Eksempel 113



Til en oppløsning av 118 (3,52 g, 5,56 mmol) i CH_2Cl_2
20 (28 ml) ble fenylisotiocyanat (3,99 ml, 33,36 mmol) tilsatt ved
23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer, hvorefter opp-
løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble
renset ved flashkolonnekromatografering, hvorved det ble oppnådd
3,5 g 119 (82%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf: 0,52 (CH_2Cl_2 :EtOAc 1:5).

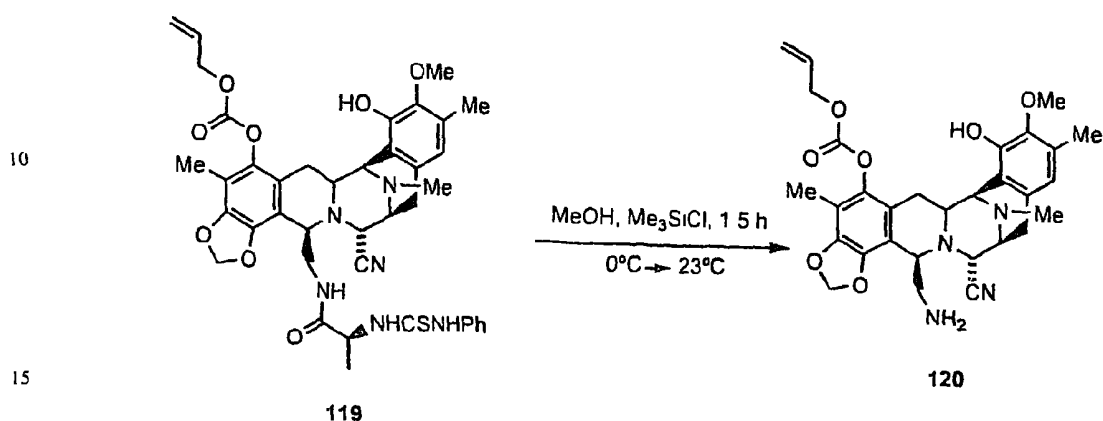
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (bs, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34-
7,21 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 6,03
(s, 1H), 5,96 (bs, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,47 (dd, J_1
= 1,5 Hz, J_2 = 17,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 10,5 Hz,
30 1H), 5,36 (s, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,14 (d,
 J = 2,4 Hz, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (m, 1H),
3,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,21 (dt, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 1H),
2,94-2,82 (m, 2H), 2,63 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06
(s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,90 (dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H),
35 0,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178,6, 171,9, 152,8, 146,7, 144,5,
142,6, 140,8, 140,5, 136,3, 131,3, 131,0, 129,9, 129,8, 128,9,
126,7, 125,2, 124,3, 121,1, 120,6, 118,9, 117,7, 116,5, 112,8,

112,1, 101,6, 68,9, 60,5, 58,9, 57,3, 56,1, 55,9, 55,1, 53,3,
41,5, 39,2, 25,9, 24,6, 20,9, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{40}H_{44}N_3O_8S$: 768,8. Funnet $(M+1)^+$: 769,3.

5 Eksempel 114



Til en oppløsning av 119 (3,38 g, 4,4 mmol) i MeOH (22 ml) ble trimetylklorsilan (2,3 ml, 22 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer ved 23 °C, hvorefter
20 oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med 0,1 N HCl (2 x 75 ml). Den vandige fase ble gjort basisk med en mettet, vandig oppløsning av $NaHCO_2$ og ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). De sammen-
slåtte, organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og
25 oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 2,47 g 120 (100%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i de følgende trinn uten ytterligere rensing.

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

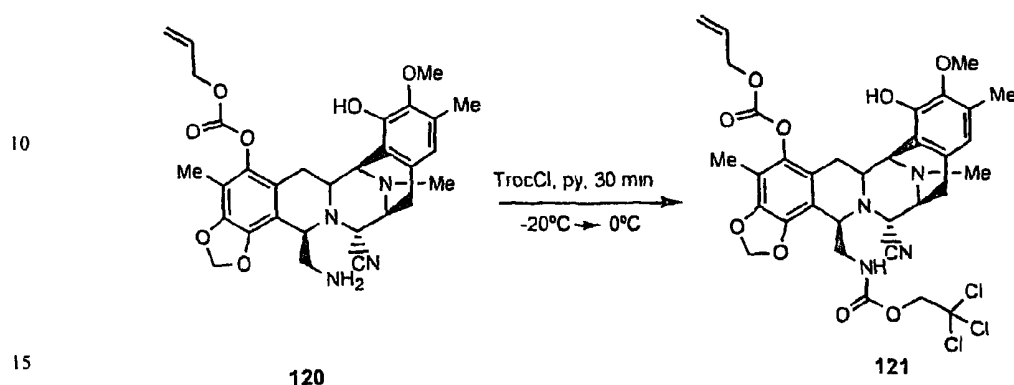
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,45 (s, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,44 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 17,1 Hz, 1H), 5,35 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 10,2 Hz, 1H), 4,75-4,71 (m, 2H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,06 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H), 2,89 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,48 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153,0, 146,6, 144,5, 142,8, 140,7, 131,5, 130,5, 128,9, 121,3, 120,9, 119,1, 117,9, 116,7, 113,8,

111,6, 101,5, 69,0, 60,6, 59,8, 58,7, 56,5, 56,0, 55,3, 44,2,
41,8, 31,6, 26,1, 25,7, 15,7, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{30}H_{34}N_4O_7$: 562,6. Funnet $(M+1)^+$: 563,2.

Eksempel 115

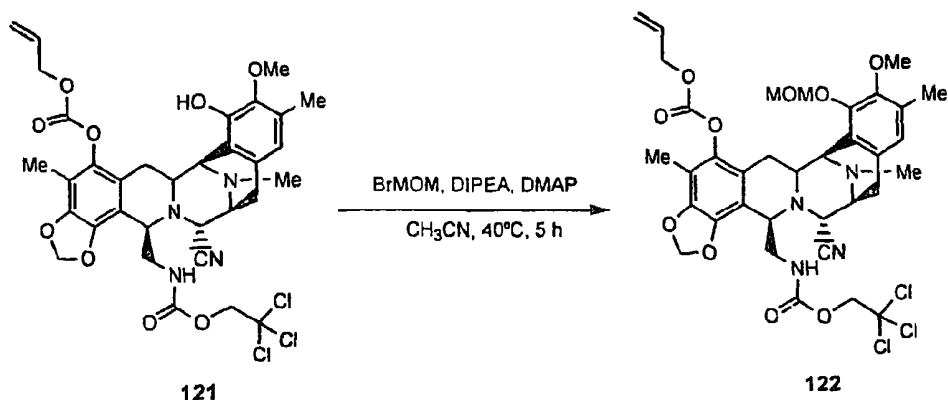


Til en oppløsning av **120** (2,57 g, 4,4 mmol) i CH_2Cl_2 (44 ml) ble TrocCl (0,91 ml, 6,6 mmol) og pyridin (0,53 ml, 6,6 mmol) tilsatt ved $-20^\circ C$. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved $0^\circ C$, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (50 ml) og vasket med 0,1 N HCl (2 x 25 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 3,24 g **121** (100%) som ble benyttet i de følgende trinn uten ytterligere rensing.

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

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (s, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,46 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,63-4,62 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 4,02-4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36-3,26 (m, 3H), 3,04 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,84 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

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

Eksempel 116

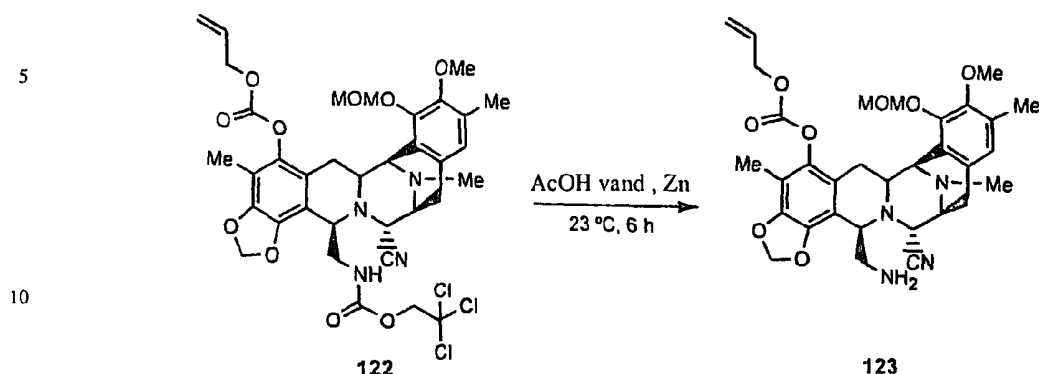
Til en oppløsning av **121** (0,45 g, 0,60 mmol) i CH_3CN (4 ml) ble diisopropyletylamin (2,17 ml, 12,46 mmol), brommetylmetyler (0,76 ml, 9,34 mmol) og dimetylaminopyridin (8 mg, 0,062 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 40 °C i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med CH_2Cl_2 (50 ml) og vasket med 0,1 N HCl (2 x 25 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 0,453 g **122** (95%) som ble benyttet i de følgende trinn uten ytterligere rensing.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,43 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,60 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 4H), 3,04 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}$: 782,0. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 783,2.

Eksempel 117



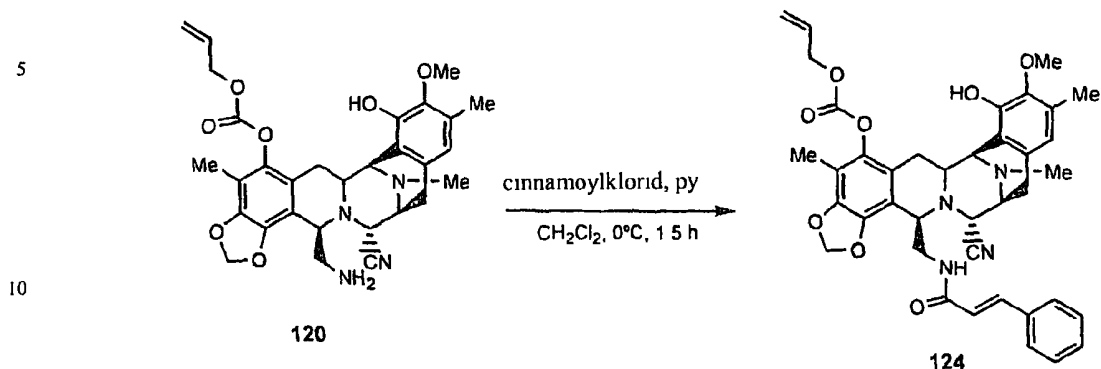
Til en suspensjon av **122** (0,45 g, 0,579 mmol) i 90%
 15 vandig eddiksyre (6 ml) ble pulverformig sink (0,283 g,
 4,34 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer ved
 23 °C. Blandingen ble deretter filtrert gjennom en celittpute som
 ble vasket med CH₂Cl₂ (25 ml). Det organiske sjikt ble vasket med
 en vandig, mettet oppløsning av natriumbikarbonat (pH = 9) (2 x
 20 15 ml), tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble
 fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 0,351 g **123**
 (100%) som ble benyttet i de etterfølgende trinn uten ytterligere
 rensing.

Rf: 0,38 (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (s, 1H), 6,06-5,99 (m, 1H), 5,97
 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 5,44 (dd, J₁ =
 1,5 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 10,2 Hz,
 1H), 5,08 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 5,74-4,70 (m, 2H), 4,02 (d, J =
 3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,71 (s, 3H),
 30 3,56 (s, 3H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,29 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 3,08
 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 18 Hz, 1H), 2,90 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ =
 15,9 Hz, 1H), 2,74 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 5,1 Hz, 2H), 2,48 (d, J
 = 18 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,80 (dd,
 J₁ = 12 Hz, J₂ = 15,9 Hz, 2H).

35 ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₂H₃₈N₄O₈: 606,6. Funnet (M+1)⁺: 607,3.

Eksempel 118



Til en oppløsning av **120** (100 mg, 0,177 mmol) i CH₂Cl₂ (0,7 ml) ble cinnamoylklorid (29,5 mg, 0,177 mmol) og pyridin (14,37 µl, 0,177 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 2:1 til heksan:EtOAc 1:3), hvorved det ble oppnådd 86 mg **124** (70%) som et hvitt, fast stoff.

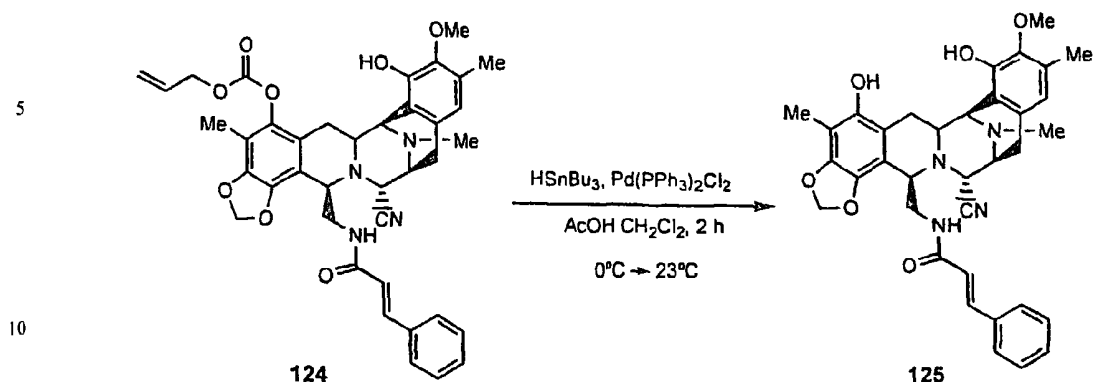
Rf: 0,77 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 7,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,44 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,35 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,38-3,31 (m, 3H), 3,02 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,92 (dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89 (dd, J₁ = 12,3 Hz, J₂ = 16,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165,5, 152,7, 146,6, 144,4, 142,6, 140,7, 140,5, 140,1, 134,7, 131,2, 130,6, 129,3, 128,7, 128,4, 127,6, 120,8, 120,5, 120,3, 118,9, 117,6, 116,5, 113,2, 111,8, 101,6, 68,8, 60,4, 59,0, 56,2, 56,1, 55,7, 55,0, 41,5, 40,6, 25,9, 25,1, 15,5, 9,0.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₉H₄₀N₄O₈: 692,7. Funnet (M+1)⁺: 693,2.

Eksempel 119



Til en oppløsning av **124** (495 mg, 0,713 mmol) i CH_2Cl_2 (28 ml) ble eddiksyre (163 μl), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0,073 mmol) og Bu_3SnH (384 μl , 1,42 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 23°C , hvorefter oppløsningen ble hellet over i en flashkolonnekromatograferingskolonne (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 1:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd

20 435 mg **125** (100%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,22 (heksan:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,33 (m, 5H), 7,28 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 3H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,54 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,89 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15,3$ Hz, 1H).

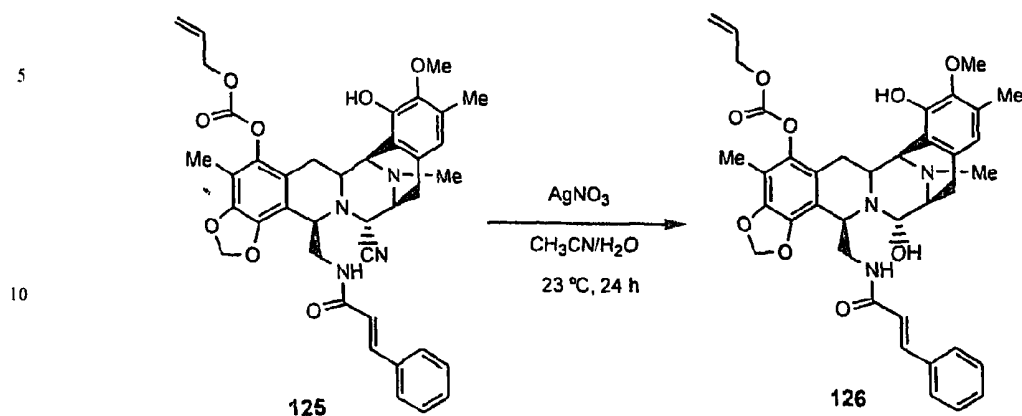
25

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 165,7, 146,9, 145,1, 144,2, 143,0, 140,8, 136,5, 134,5, 130,6, 129,4, 128,9, 127,9, 127,7, 120,8, 119,8, 117,8, 114,1, 112,9, 107,1, 100,8, 60,5, 59,2, 56,4, 56,0, 55,1, 41,4, 30,7, 25,5, 25,3, 15,5, 8,9.

30

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$: 608,6. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 609,2.

Eksempel 120



15 Til en oppløsning av **125** (86 mg, 0,124 mmol) i CH₃CN/H₂O (1,5 ml/1 ml) ble AgNO₃ (632 mg, 3,72 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Det ble så tilsatt saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert

20 gjennom en celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH 2:1), hvorved det ble oppnådd 70 mg **126** (83%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,07 (EtOAc:MeOH 5:1).

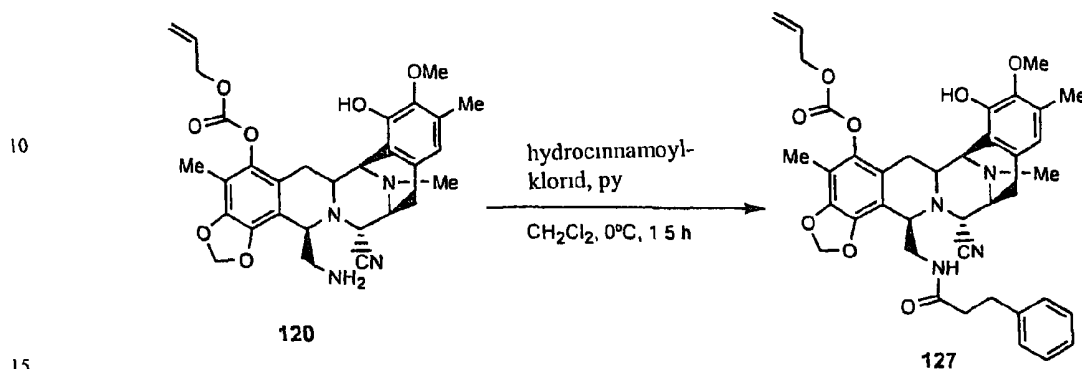
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,28 (m, 5H), 7,25 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,53 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,42-5,36 (m, 2H), 5,31 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 10,8 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,51 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,42 (bs, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,79 (dd, J₁ = 6,9 Hz, J₂ = 12,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,43 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165,5, 152,9, 146,7, 144,5, 144,4, 142,7, 141,0, 140,0, 134,6, 131,4, 130,7, 129,2, 128,8, 128,5, 127,8, 127,7, 124,6, 121,2, 120,9, 118,9, 116,5, 114,9, 114,7,

111,3, 101,6, 93,3, 92,3, 83,2, 68,9, 60,6, 57,8, 56,8, 56,6,
56,3, 52,5, 52,2, 41,6, 26,1, 24,6, 15,6, 9,1.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{38}H_{41}N_3O_9$: 683,7. Funnet (M-17)⁺: 666,3.

Eksempel 121



Til en oppløsning av **120** (1,61 g, 2,85 mmol) i CH_2Cl_2 (4 ml) ble hydrocinnamoylchlorid (423 μ l, 2,85 mmol) og pyridin (230 μ l, 2,85 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (50 ml) og vasket med 0,1 N HCl (30 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

25 kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 2:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 1,64 g **127** (83%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,63 (EtOAc:MeOH 5:1).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,14 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,07-5,99 (m, 1H), 5,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (bs, 1H), 5,45 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 17,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 10,2 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,74-5,66 (m, 2H), 4,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 13,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 3H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,67-2,46 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 1H).

30

35

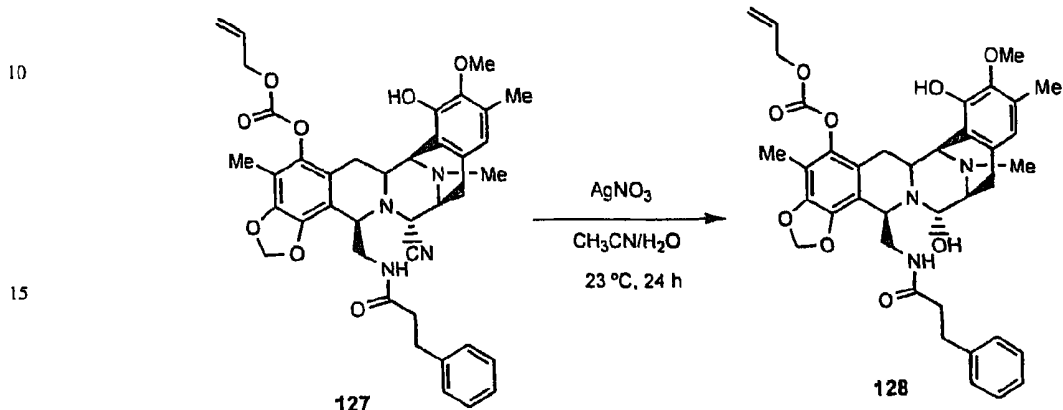
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,8, 152,8, 146,7, 144,5, 144,4, 142,7, 140,9, 140,8, 140,6, 131,4, 130,7, 128,9, 128,4, 128,2,

128,1, 126,0, 120,8, 120,4, 118,9, 117,6, 116,6, 113,0, 111,9,
101,6, 68,9, 60,3, 59,0, 56,3, 56,2, 55,6, 55,1, 41,6, 40,3,
37,7, 31,0, 25,9, 25,2, 15,5, 9,1.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{39}H_{42}N_4O_8$: 694,3. Funnet $(M+1)^+$: 695,3.

5

Eksempel 122



20 Til en oppløsning av 127 (50 mg, 0,072 mmol) i CH_3CN/H_2O
(1,5 ml/1 ml) ble $AgNO_3$ (444 mg, 2,16 mmol) tilsatt, og reak-
sjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 24 timer. Det ble så
tilsatt saltoppløsning (10 ml) og vandig, mettet $NaHCO_3$ (10 ml)
ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert
25 gjennom en celittpute og vasket med CH_2Cl_2 (15 ml). Oppløsningen
ble ekstrahert, og det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 ,
filtrert og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flash-
kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc:MeOH
3:1), hvorved det ble oppnådd 30 mg 128 (61%) som et hvitt, fast
30 stoff.

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

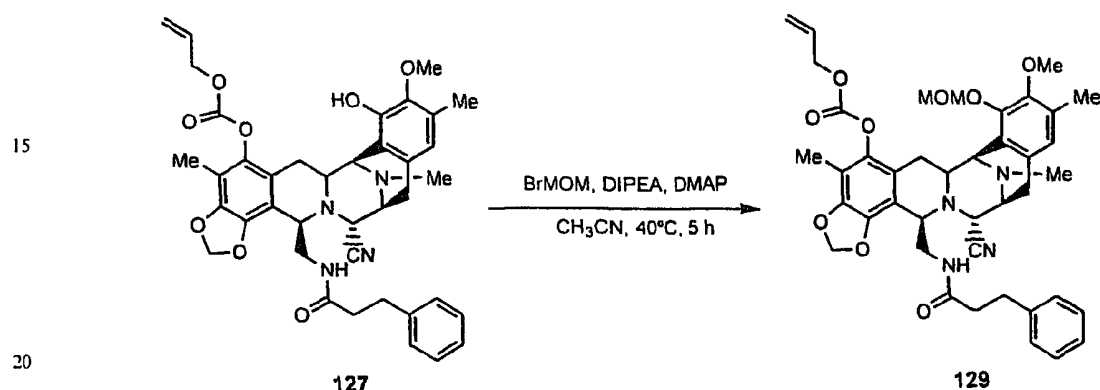
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22-7,11 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 2H),
6,43 (s, 1H), 6,08-5,98 (m, 1H), 5,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,90
(d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,66 (bs, 1H), 5,44 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 =
15,4 Hz, 1H), 5,36 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 10,5 Hz, 1H), 4,78-4,65
35 (m, 2H), 4,44 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,36 (bs, 1H), 3,99 (td, J_1 =
2,1 Hz, J_2 = 9,9 Hz, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,56 (dt, J_1 =
1,5 Hz, J_2 = 11,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,12 (m, 2H), 3,02-
2,89 (m, 1H), 2,83 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 2,62-2,51

(m, 2H), 2,36 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,66 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,6, 146,7, 141,2, 141,1, 131,5, 130,5, 128,9, 128,3, 128,2, 128,2, 125,9, 124,7, 121,1, 121,0, 118,8, 111,3, 101,6, 94,0, 83,2, 68,8, 60,3, 57,9, 56,6, 56,3, 52,3, 52,0, 41,7, 41,6, 41,1, 37,9, 31,1, 31,0, 26,1, 24,6, 15,5, 9,2.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_9$: 685,7. Funnet $(\text{M}-17)^+$: 668,3.

Eksempel 123



Til en oppløsning av **127** (1,64 g, 2,36 mmol) i CH_3CN (12 ml) ble diisopropyletylamin (8,22 ml, 47,2 mmol), brommetylmetyler (2,89 ml, 35,4 mmol) og dimetylaminopyridin (29 mg, 0,236 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 40 °C i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med CH_2Cl_2 (80 ml) og vasket med 0,1 N HCl (3 x 25 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 1,46 g **129** (84%) som ble benyttet i etterfølgende trinn uten ytterligere rensing.

Rf: 0,24 (RP-18 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 8:2).

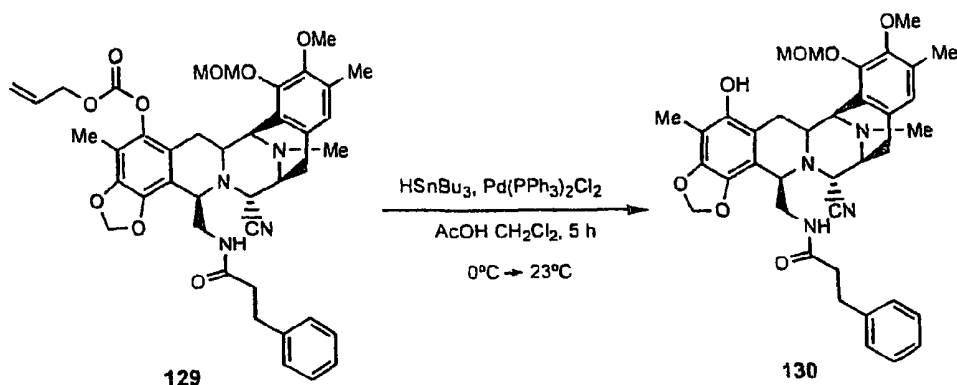
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,27-7,11 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08-5,98 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,44 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,68-3,67 (m,

1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 3H), 3,05-2,86 (m, 3H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,91-1,67 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171,4, 152,7, 148,5, 148,3, 144,5, 140,9, 140,8, 140,4, 131,1, 130,9, 130,4, 130,1, 128,4, 128,2, 126,0, 124,6, 123,7, 120,3, 119,0, 112,9, 111,8, 101,6, 99,1, 68,9, 59,4, 59,1, 57,5, 56,7, 56,3, 55,4, 55,1, 41,5, 40,2, 37,7, 30,9, 25,8, 25,2, 15,5, 9,0.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₁H₄₆N₄O₉: 738,8. Funnet (M+23⁺): 761,2.

Eksempel 124



Til en oppløsning av **129** (1,46 g, 1,97 mmol) i CH₂Cl₂ (40 ml) ble eddiksyre (450 µl), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (138 mg, 0,197 mmol) og Bu₃SnH (1,06 ml, 3,95 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved 23 °C, hvorefter oppløsningen ble helleet over i en flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra heksan:EtOAc 1:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 1,1 g **130** (85%) som et hvitt, fast stoff.

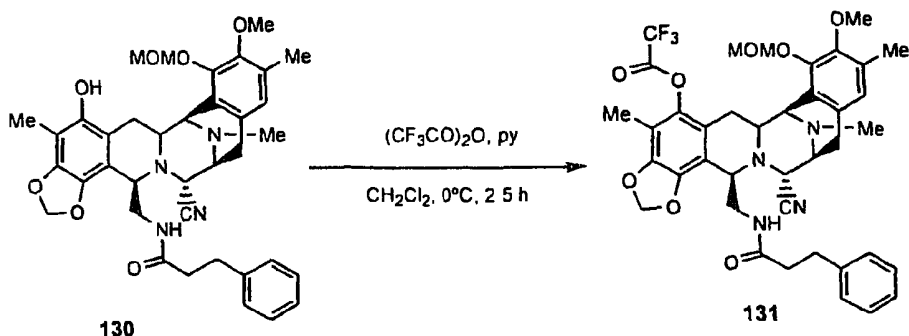
Rf: 0,22 (heksan:EtOAc 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,12 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,79 (bs, 1H), 5,26 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,27 (brd, J = 11,7 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,99 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,29 (s, 3H),

2,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,71 (dd, $J_1 = 12,9$ Hz, $J_2 = 13,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 149,0, 147,6, 140,6, 132,1, 131,9, 130,9, 130,5, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 126,0, 124,9, 124,6, 123,1, 117,6, 100,8, 99,6, 59,6, 58,9, 57,6, 56,6, 56,5, 55,6, 55,1, 41,5, 37,8, 31,5, 31,1, 25,9, 25,1, 22,6, 15,5, 8,8. ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$: 654,7. Funnet ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 655,1.

Eksempel 125



Til en oppløsning av **130** (130 mg, 0,198 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble trifluoracetylanhydrid (41,9 μl , 0,297 mmol) og pyridin (24 μl , 0,297 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 4:1 til heksan:EtOAc 1:4), hvorved det ble oppnådd 93 mg **131** (62%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,30 (heksan:EtOAc 1:2).

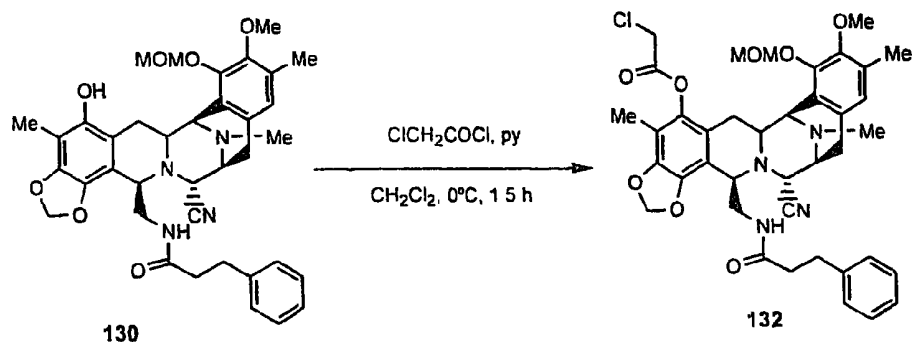
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,16 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,61 (bs, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H).

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{39}H_{41}F_3N_4O_8$: 750,7. Funnet $(M+Na)^+$: 751,2.

Eksempel 126

5

10



15

20

25

30

35

Til en oppløsning av **130** (130 mg, 0,198 mmol) i CH_2Cl_2 (2 ml) ble kloracetylklorid (23,65 μl , 0,297 mmol) og pyridin (24 μl , 0,297 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 2:1 til heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 130 mg **132** (90%) som et hvitt, fast stoff.

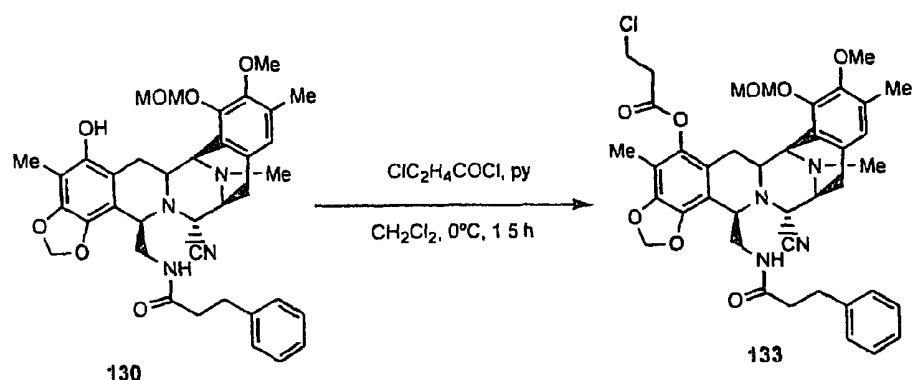
Rf: 0,31 (heksan:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,15 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,16 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,64 (dd, $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 12,3$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,29 (dt, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 16,2$ Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,6, 164,9, 148,3, 144,6, 140,9, 140,8, 139,8, 132,1, 131,9, 131,1, 130,0, 128,2, 126,0, 125,0, 124,6, 123,5, 120,1, 117,5, 113,0, 111,5, 101,7, 99,1, 64,9, 59,7, 58,9, 57,7, 56,6, 56,4, 55,2, 55,1, 41,5, 40,2, 39,9, 37,7, 30,9, 26,3, 25,1, 15,4, 9,1.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{39}H_{43}ClN_4O_8$: 730,2. Funnet $(M+1)^+$: 731,1.

Eksempel 127



Til en oppløsning av 130 (130 mg, 0,198 mmol) i CH_2Cl_2 (2 ml) ble klorpropionylklorid (28,35 μ l, 0,297 mmol) og pyridin (24 μ l, 0,297 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 94 mg 133 (94%) som et hvitt, fast stoff.

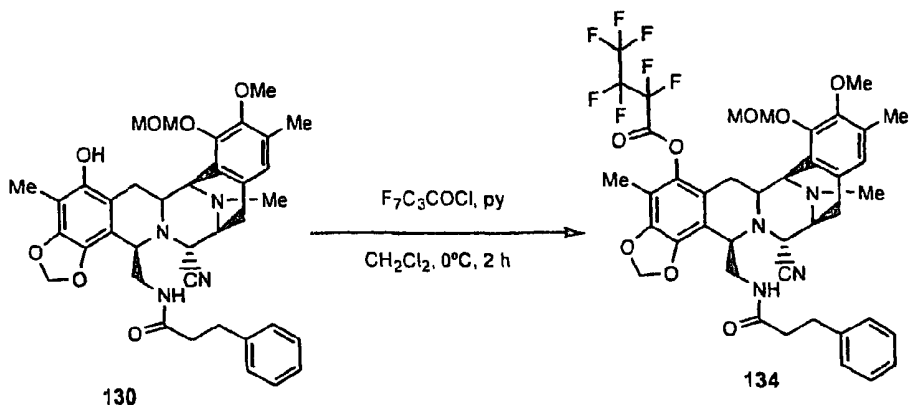
Rf: 0,43 (heksan:EtOAc 1:2).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,23-7,12 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,08 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (dd, J_1 = 6,3 Hz, J_2 = 12,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,03-3,26 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,9, 167,8, 148,3, 144,7, 140,8, 132,1, 132,0, 131,1, 130,2, 128,2, 126,1, 125,2, 124,6, 123,7, 122,2, 120,2, 117,6, 114,7, 112,9, 111,8, 101,7, 99,3, 74,9, 65,0, 59,6, 59,0, 57,7, 56,7, 56,4, 55,4, 55,1, 41,5, 38,5, 37,8, 37,2, 31,0, 26,4, 25,2, 15,5, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{40}H_{45}ClN_4O_8$: 744,2. Funnet $(M+1)^+$: 745,0.

Eksempel 128



Til en oppløsning av **130** (160 mg, 0,244 mmol) i CH_2Cl_2 (2 ml) ble heptafluorbutyrylchlorid (54,5 μl , 0,366 mmol) og pyridin (40 μl , 0,49 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (10 ml). Det organiske

sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-

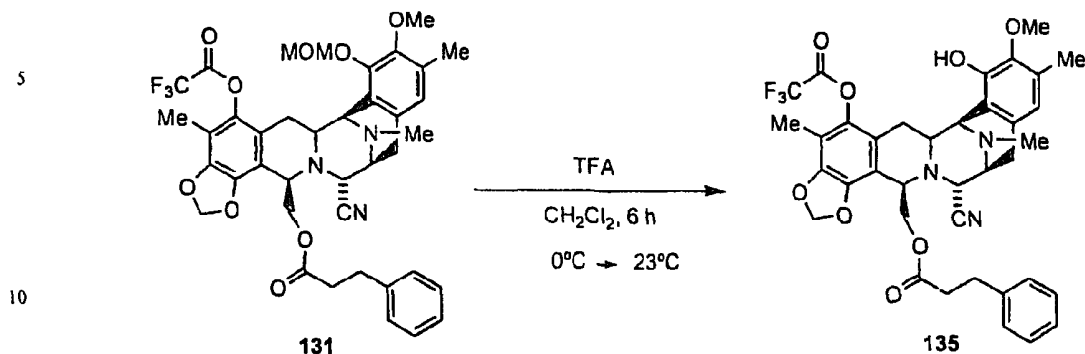
kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 2:1 til heksan:EtOAc 1:4), hvorved det ble oppnådd 120 mg **134** (63%) som et hvitt, fast stoff.

Rf: 0,40 (heksan:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,16 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,25 (bs, 1H), 4,06 (bs, 1H), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 12,9$ Hz, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,9$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 16,2$ Hz, 1H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_8$: 850,7. Funnet $(M+1)^+$: 851,3.

Eksempel 129

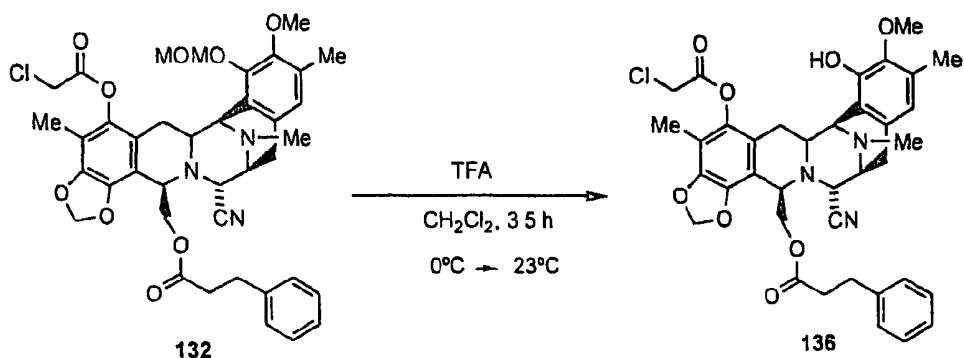


Til en oppløsning av **131** (93 mg, 0,123 mmol) i CH₂Cl₂ (1 ml) ble trifluoreddiksyre (381 µl, 4,95 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 65 mg **135** (75%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende trinn uten ytterligere rensing. Rf: 0,26 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,15 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,03 (bs, 1H), 3,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 12 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 3H), 3,05 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,75 (dd, J₁ = 3,3 Hz, J₂ = 16,5 Hz, 1H), 2,60-2,47 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₇H₃₇F₃N₄O₇: 706,2. Funnet (M+1)⁺: 707,2.

Eksempel 130



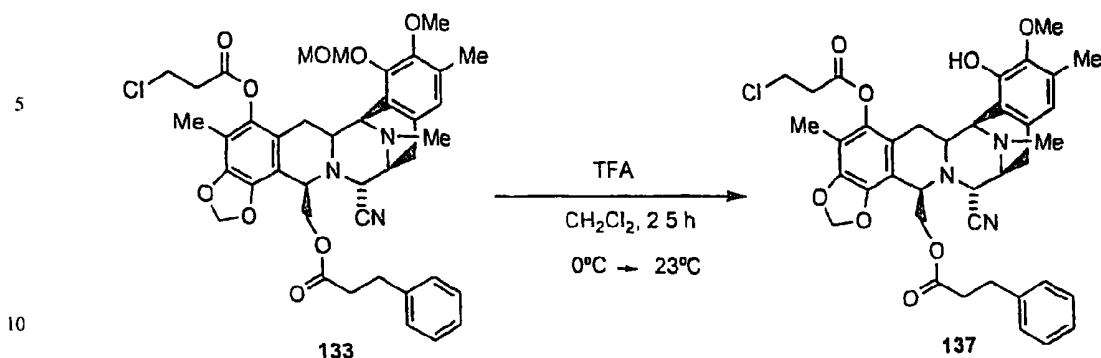
Til en oppløsning av **132** (130 mg, 0,177 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble trifluoreddiksyre (545 μl , 7,08 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 3,5 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 118 mg **136** (97%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende trinn uten ytterligere rensing. Rf: 0,27 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,13 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 4,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,03 (bs, 2H), 3,68-3,61 (dd, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 12,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 3H), 3,02 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18,6 Hz, 1H), 2,75 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,94-1,67 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 165,0, 146,8, 144,6, 142,9, 141,0, 140,9, 139,8, 132,0, 130,3, 129,4, 128,5, 128,3, 126,0, 120,8, 120,1, 117,4, 116,1, 113,0, 111,5, 101,7, 60,5, 58,7, 56,3, 56,2, 55,2, 55,0, 41,5, 40,4, 39,5, 37,7, 31,0, 29,6, 26,4, 25,3, 15,5, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 686,2. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 687,2.

Eksempel 131



Til en oppløsning av **133** (94 mg, 0,126 mmol) i CH₂Cl₂ (1 ml) ble trifluoreddiksyre (385 µl, 5,0 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2,5 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De sammen-

15 slåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 118 mg **137** (97%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende trinn uten ytterligere rensing.

Rf: 0,24 (heksan:EtOAc 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,14 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H),

25 5,82 (s, 1H), 5,20 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,20 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,63 (ddd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,9 Hz, J₃ = 12 Hz, 1H), 3,44 (bs, 3H), 3,37-3,26 (m, 3H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ =

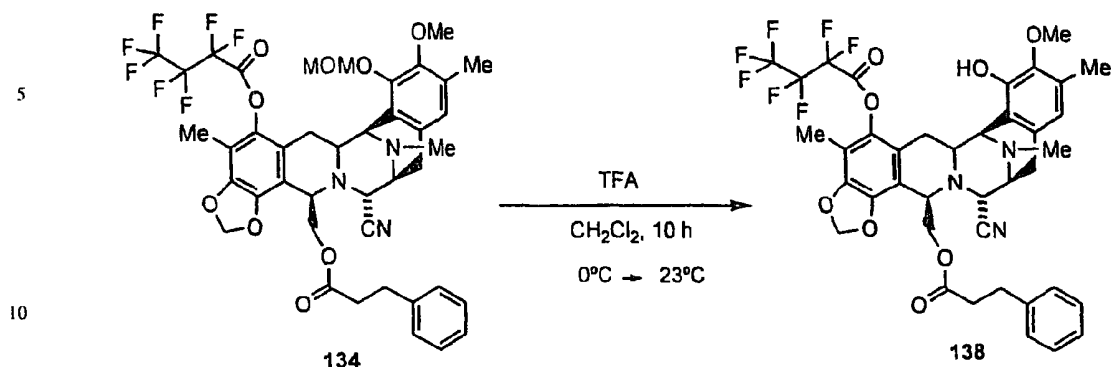
30 18,3 Hz, 1H), 2,80 (brd, J = 13,8 Hz, 1H), 2,58-2,47 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93-1,68 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7, 168,0, 146,7, 144,6, 142,8, 142,1, 141,0, 140,8, 140,1, 130,7, 129,0, 128,2, 126,0, 122,2, 120,9, 116,7, 114,7, 113,1, 111,7, 102,3, 101,7, 72,0, 60,4, 59,1,

35 56,4, 56,3, 55,7, 55,2, 41,7, 40,3, 38,8, 37,8, 37,1, 31,0, 26,4, 25,2, 15,5, 9,4.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₈H₄₁ClN₄O₃: 700,2. Funnet (M+23)⁺: 723,1.

Eksempel 132

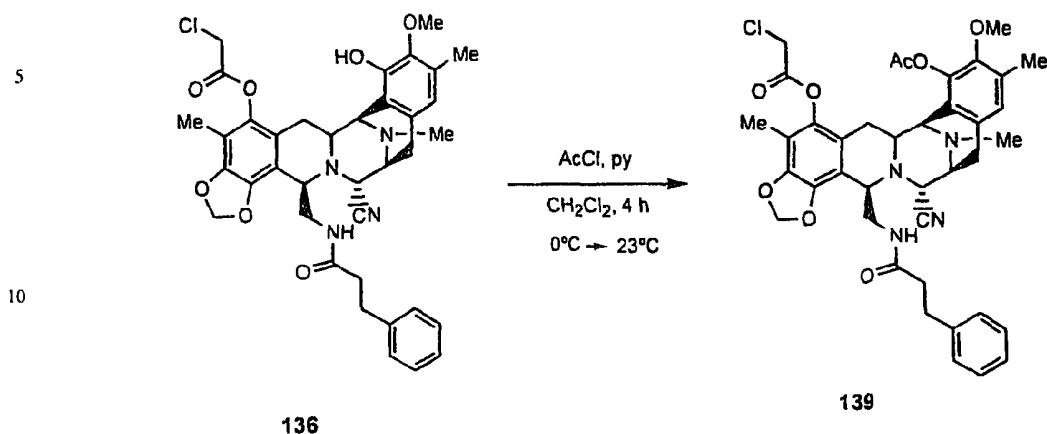


Til en oppløsning av **134** (46 mg, 0,054 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble trifluoreddiksyre (166 μl , 2,16 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 timer ved 23 °C. Reaksjonen ble stoppet ved 0 °C med mettet, vandig natriumbikarbonat (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvorved det ble oppnådd 35 mg **138** (80%) som et hvitt, fast stoff som ble benyttet i påfølgende trinn uten ytterligere rensing. Rf: 0,26 (heksan:EtOAc 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,12 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,03 (bs, 1H), 3,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,75 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 14,1 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 3H), 3,04 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 18,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J_1 = 3,0 Hz, J_2 = 16,8 Hz, 1H), 2,57-2,45 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,92-1,64 (m, 3H).

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

Eksempel 133



15 Til en oppløsning av **136** (45 mg, 0,065 mmol) i CH_2Cl_2 (0,3 ml) ble acetylklorid (4,65 μl , 0,065 mmol) og pyridin (5,2 μl , 0,065 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (7 ml). Det organiske sjikt ble

20 tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra heksan:EtOAc 5:1 til EtOAc), hvorved det ble oppnådd 27 mg **139** (57%) som et hvitt, fast stoff.

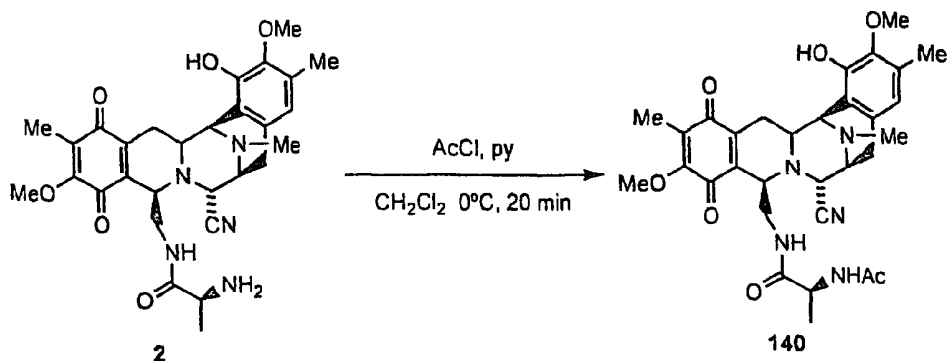
25 Rf: 0,36 (heksan:EtOAc 1:2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,14 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,94 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,39-4,38 (m, 2H), 4,02 (bs, 2H), 3,67 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (dt, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,64-2,38 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,69 (m, 3H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_8$: 729,2. Funnet $(\text{M}+23)^+$: 752,3.

Eksempel 134



Til en oppløsning av **2** (15 mg, 0,0273 mmol) i CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble acetylklorid (1,94 μl , 0,0273 mmol) og pyridin (2,20 μl , 0,0273 mmol) tilsatt ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (15 ml) og vasket med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flash-

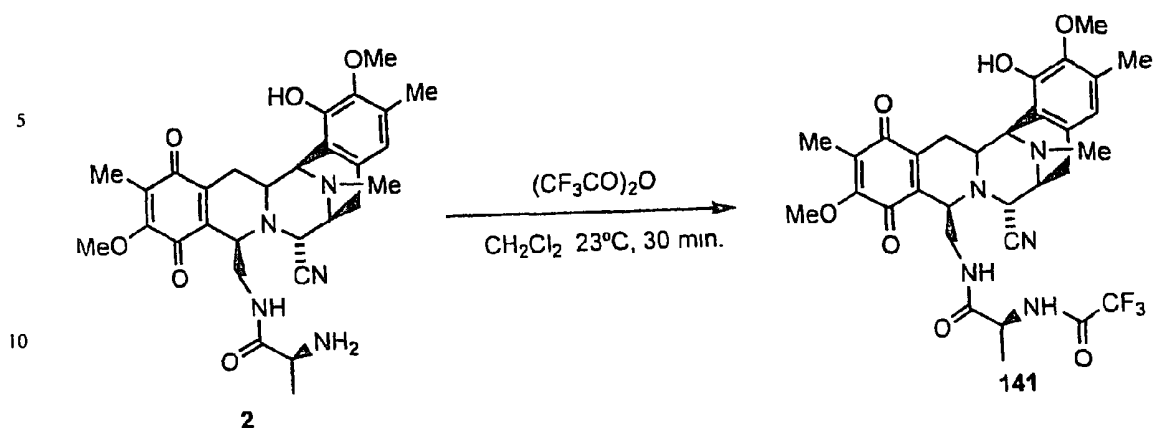
kolonnekromatografering (SiO_2 , gradient fra EtOAc til EtOAc i MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 9 mg **140** (56%) som et lysegult, fast stoff.

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78-3,77 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,24 (dt, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 11,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,04 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 18,6 Hz, 1H), 2,92 (dt, J_1 = 3,3 Hz, J_2 = 14,1 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,75 (dd, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 6,9 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: 591,6. Funnet $(M+1)^+$: 592,3.

Eksempel 135



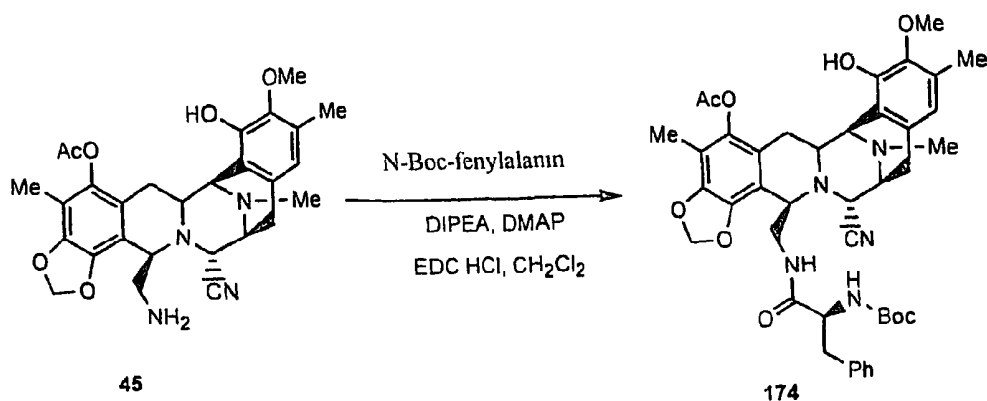
Til en oppløsning av **2** (15 mg, 0,0273 mmol) i CH₂Cl₂
 15 (0,2 ml) ble trifluoracetylhydrid (3,85 µl, 0,0273 mmol) til-
 satt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter
 hvorefter oppløsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15 ml) og vasket
 med 0,1 N HCl (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over
 natriumsulfat og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under
 20 redusert trykk. Residuet ble rensert ved
 flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra EtOAc til EtOAc
 i MeOH 4:1), hvorved det ble oppnådd 12,1 mg **141** (69%) som et
 lysegult, fast stoff.

Rf: 0,73 (EtOAc:MeOH 5:1).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H),
 5,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,47 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,97 (s,
 3H), 3,93 (bs, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40-3,36
 (m, 2H), 3,23 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 18,6 Hz, 1H), 3,13-3,08 (m,
 3H), 1,86 (s, 3H), 1,74 (dd, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 16,8 Hz, 1H), 1,07
 30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₁H₃₄F₃N₅O₇: 645,6. Funnet (M+1)⁺: 646,3.

Eksempel 136



Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC·HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), N-Boc-fenylalanin (22,9 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og reaksjonsblanding ble omrørt i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 17 mg **174** (38%) som et hvitt, fast stoff.

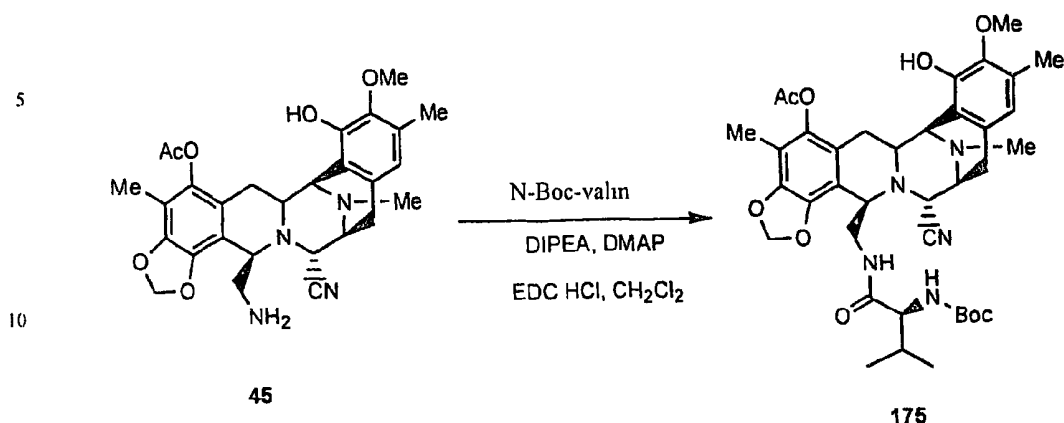
Rf = 0,35 heksan:AcOEt 1:2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7,24-7,15 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,63 (bs, 1H), 4,80 (bs, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,75 (bs, 1H), 3,58 (bs, 1H), 3,53 (bs, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 3H), 2,90 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,76 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 1,19 (bs, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171,2, 168,8, 146,6, 144,6, 142,8, 140,6, 137,0, 130,7, 129,5, 129,0, 128,4, 126,8, 121,1, 121,0, 117,8, 116,7, 113,3, 111,8, 101,5, 60,5, 59,7, 57,0, 56,4, 55,3, 41,9, 41,6, 38,7, 31,6, 29,7, 28,2, 26,5, 25,2, 22,6, 20,3, 15,7, 14,1, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9$: 767,87. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 768,3.

Eksempel 137



15 Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC·HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), N-Boc-valin (18,8 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2

20 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 18 mg **175** (43%) som et hvitt, fast stoff.

Rf = 0,25 heksan:EtOAc 1:1.

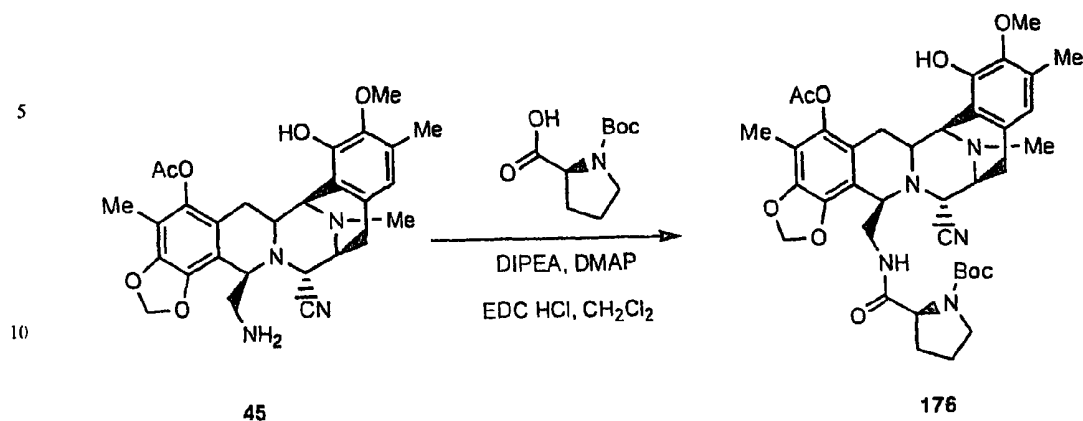
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,42 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,50 (bs, 1H), 4,82 (bs, 1H), 4,15 (bs, 1H), 4,03 (bs, 1H), 3,96 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,41-3,15 (m, 3H), 2,96 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,81 (dd, $J_1 = 14,1$ Hz, $J_2 = 14,7$ Hz, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,83-0,76 (m, 2H), 0,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

30

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,6, 168,7, 155,4, 146,8, 144,5, 142,9, 140,7, 130,7, 128,8, 121,0, 120,6, 117,7, 116,8, 113,3, 111,9, 101,4, 60,6, 60,0, 59,3, 57,2, 56,3, 55,2, 41,7, 29,7, 29,3, 28,2, 26,2, 25,2, 22,6, 20,3, 18,9, 17,7, 15,7, 14,1, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_9$: 719,82. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 720,3.

Eksempel 138



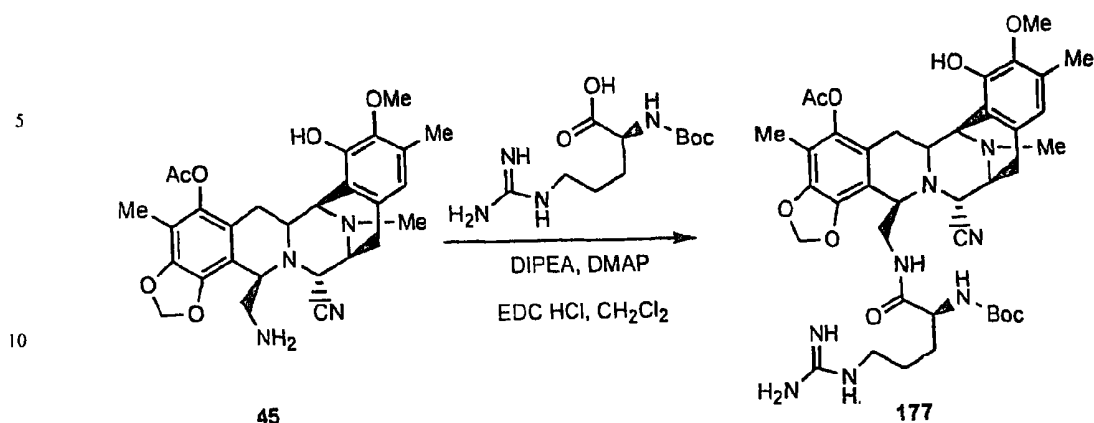
15 Til en oppløsning av **45** (38 mg, 0,073 mmol) i CH_2Cl_2 (1,09 ml) ble DIPEA (19,0 ml, 0,109 mmol), EDC-HCl (34,9 mg, 0,182 mmol), N-Boc-prolin (23,5 mg, 0,109 mmol) og DMAP (0,8 mg, 0,007 mmol) tilsatt ved 23 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4,5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 33 mg **176** (63%) som et hvitt, fast stoff.

25 $R_f = 0,14$ heksan:EtOAc 1:2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 6,02 (bs, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,19 (bs, 1H), 4,09 (bs, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,50-0,83 (m, 7H), 1,21 (s, 9H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 717,81. Funnet $(M+1)^+$: 718,3.

Eksempel 139

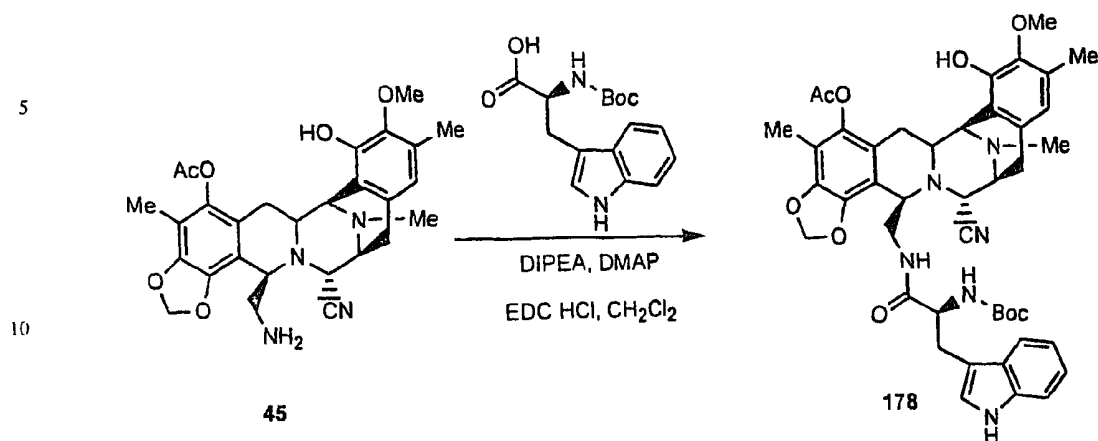


15 Til en oppløsning av **45** (50 mg, 0,144 mmol) i CH_2Cl_2 (0,96 ml) ble DIPEA (41,8 ml, 0,240 mmol), EDC-HCl (46,0 mg, 0,240 mmol), N-Boc-arginin-hydrokloridhydrat (47,2 mg, 0,144 mmol) og DMAP (1,1 mg, 0,01 mmol) tilsatt ved 23 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer. Oppløsningsmidlet ble
20 deretter fjernet under vakuum, og residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 58 mg **177** (78%) som et hvitt, fast stoff.

R_f = 0,40 MeOH:EtOAc 1:5.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (bs, 1H), 6,95 (bs, 3H), 6,54 (bs, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,00 (bs, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,11 (bs, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (bs, 1H), 3,48 (bs, 1H), 3,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (brt, J = 14,1 Hz, 1H),
30 1,40 (s, 9H), 1,25 (bs, 3H), 0,95-0,85 (m, 2H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_9$: 776,88. Funnet $(\text{M}+1)^+$: 777,3.

Eksempel 140

15

Til en oppløsning av **45** (50 mg, 0,096 mmol) i CH_2Cl_2 (1,44 ml) ble DIPEA (25,8 ml, 0,144 mmol), EDC·HCl (46,0 mg, 0,240 mmol), N-Boc-tryptofan (43,8 mg, 0,144 mmol) og DMAP (1,2 mg, 0,009 mmol) tilsatt ved 23 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 57 mg **178** (74%) som et hvitt, fast stoff.

25

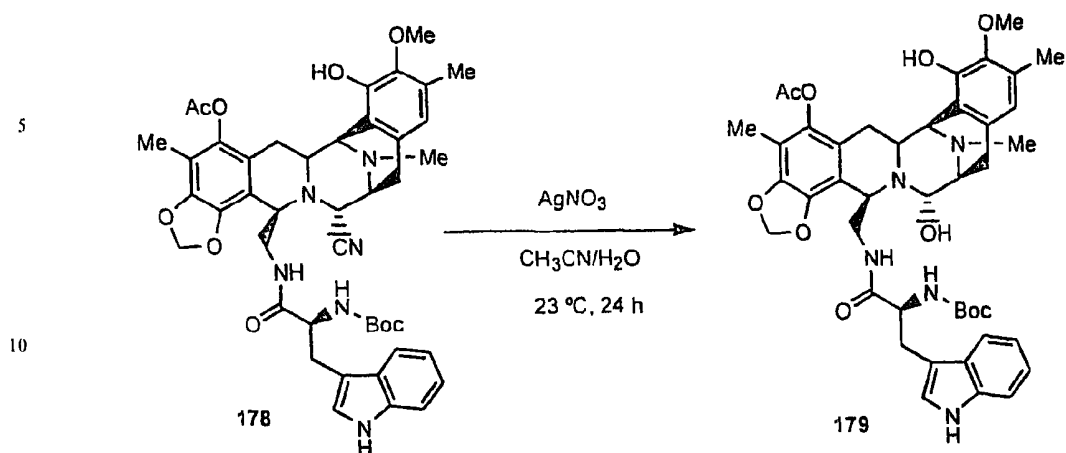
$R_f = 0,12$ heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (bs, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,36 (bs, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (bs, 2H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,89-2,82 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,26-1,25 (m, 2H).

35

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_9$: 806,90. Funnet $(M+1)^+$: 807,3.

Eksempel 141



15 Til en oppløsning av **178** (43 mg, 0,053 mmol) i CH₃CN/H₂O (3 ml/2 ml) ble AgNO₃ (271 mg, 1,60 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 17 timer. Deretter ble vandig, mettet NaCl (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en

20 celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 24 mg **179** (56%) som et hvitt, fast stoff.

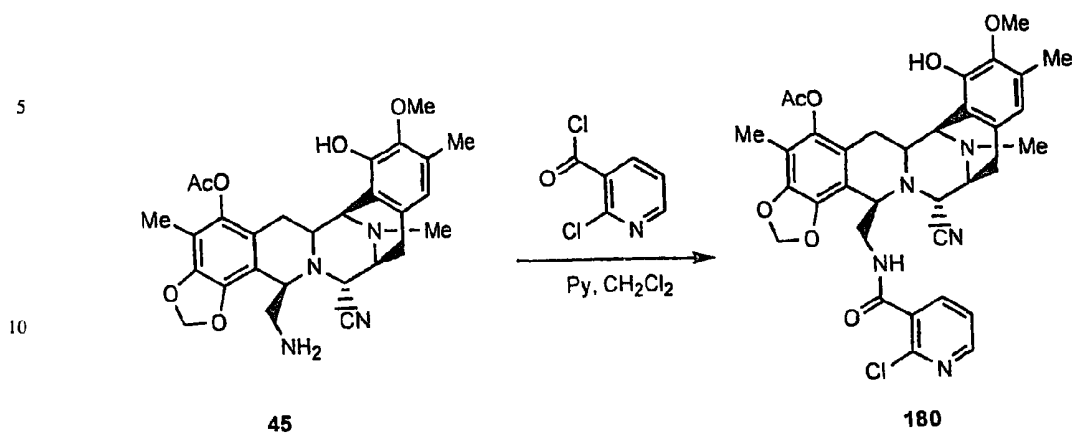
25 R_f = 0,38 EtOAc:MeOH 5:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,75 (bs, 1H), 5,55 (bs, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,16 (bs, 1H), 4,05 (bs, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,35-3,02 (m, 6H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 15,3 Hz, 1H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₃H₅₁N₅O₁₀: 797,89. Funnet (M-17)⁺: 780.

Eksempel 142



15 Til en oppløsning av **45** (50 mg, 0,0960 mmol) i CH_2Cl_2 (0,7 ml) ble 2-klornikotinoylchlorid (17,7 mg, 0,101 mmol) og pyridin (8,1 ml, 0,101 mmol) tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 timer, hvorefter oppløsningen ble for-

20 organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:1), hvorved det ble oppnådd 45 mg **180** (71%) som et hvitt, fast stoff. Rf: 0,18 heksan:EtOAc 1:2.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,32-8,29 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,92-5,91 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,91-3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,31 (dt, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 11,7$ Hz, 1H),

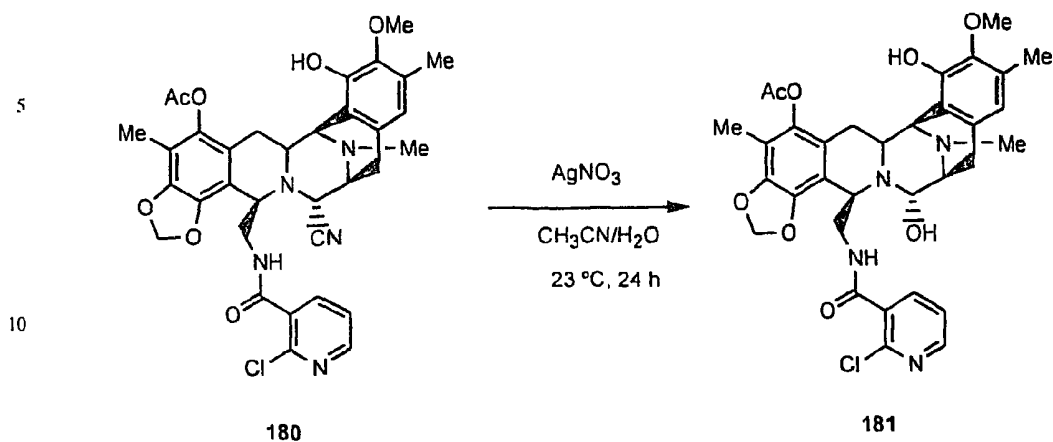
30 2,92 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,58 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 164,8, 150,3, 147,2, 146,5, 144,6, 142,5, 140,6, 139,0, 130,9, 130,5, 128,8, 122,3, 120,8,

35 120,3, 117,6, 116,3, 112,7, 112,1, 101,6, 60,6, 58,8, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 41,6, 39,8, 31,5, 26,2, 24,9, 20,3, 15,5, 9,3.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_7$: 659,2. Funnet $(M+1)^+$: 660,1.

Eksempel 143



15 Til en oppløsning av **180** (39 mg, 0,059 mmol) i CH₃CN/H₂O (3 ml/2 ml) ble AgNO₃ (301 mg, 1,77 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingens ble omrørt ved 23 °C i 17 timer. Deretter ble vandig, mettet NaCl (10 ml) og vandig, mettet NaHCO₃ (10 ml) tilsatt ved 0 °C, og blandingen ble omrørt i 15 minutter, filtrert gjennom en

20 celittpute og vasket med CH₂Cl₂ (20 ml). Oppløsningen ble dekantert, og det organiske sjikt ble tørket og inndampet i vakuum. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, EtOAc:MeOH 5:1), hvorved det ble oppnådd 28 mg **181** (73%) som et hvitt, fast stoff.

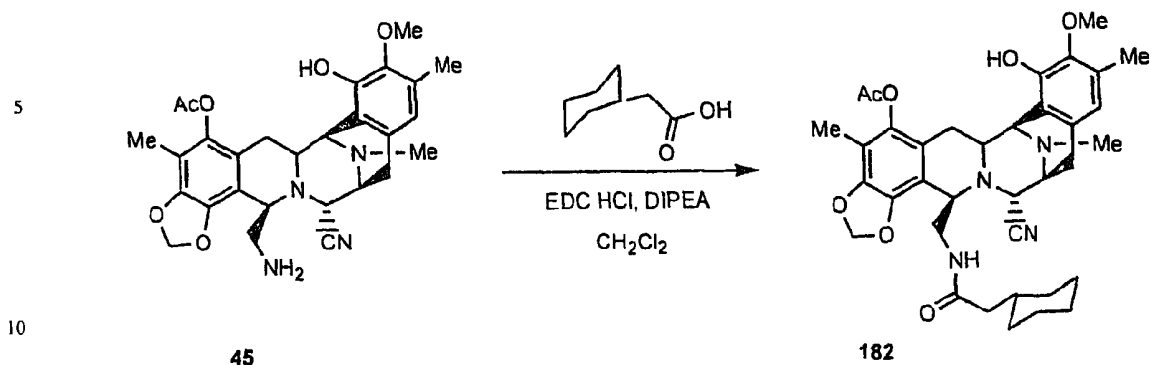
25 R_f = 0,24, EtOAc:MeOH 5:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,33-8,31 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,63 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,47 (bs, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,17 (brd, J = 7,2 Hz, 1H), 2,88 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 15 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168,1, 165,0, 150,0, 147,2, 146,5, 144,4, 142,5, 140,9, 138,7, 131,5, 130,2, 128,9, 122,3, 121,1, 120,7, 116,1, 114,4, 111,4, 101,5, 82,6, 60,6, 57,8, 56,2, 52,1, 41,6, 31,5, 26,4, 24,5, 22,6, 20,3, 15,6, 14,1, 9,3.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₃H₃₅ClN₄O₈: 650,2. Funnet (M-17)⁺: 633,3.

Eksempel 144



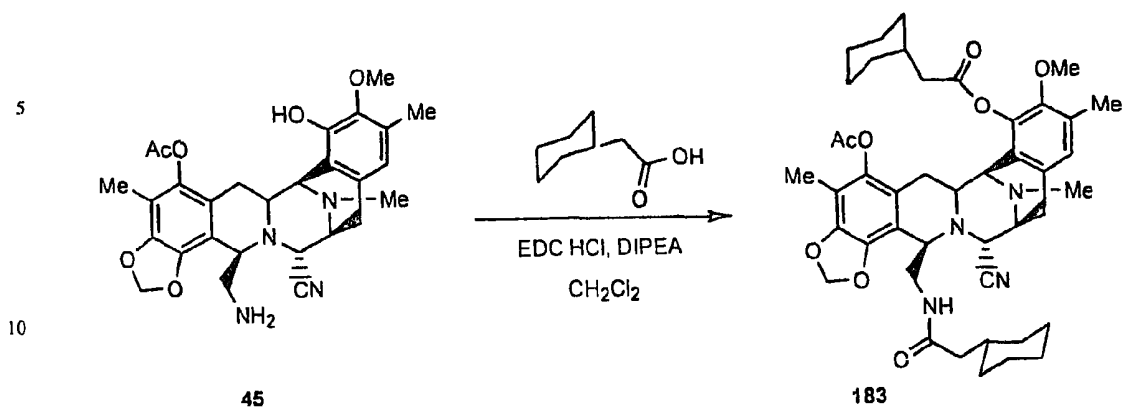
Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC·HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), sykloheksyleddiksyre (12,2 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 10 mg **182** (27%) som et hvitt, fast stoff.

R_f = 0,11 heksan:EtOAc 1:1.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 3H), 3,05 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 18,0 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (dd, J_1 = 11,7 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H), 1,59-0,61 (m, 13H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: 644,76. Funnet $(M+1)^+$: 645,3.

Eksempel 145



15 Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC·HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), sykloheksyleddiksyre (12,2 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en

20 oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografi (SiO₂, heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 17 mg

25 **183** (38%) som et hvitt, fast stoff.

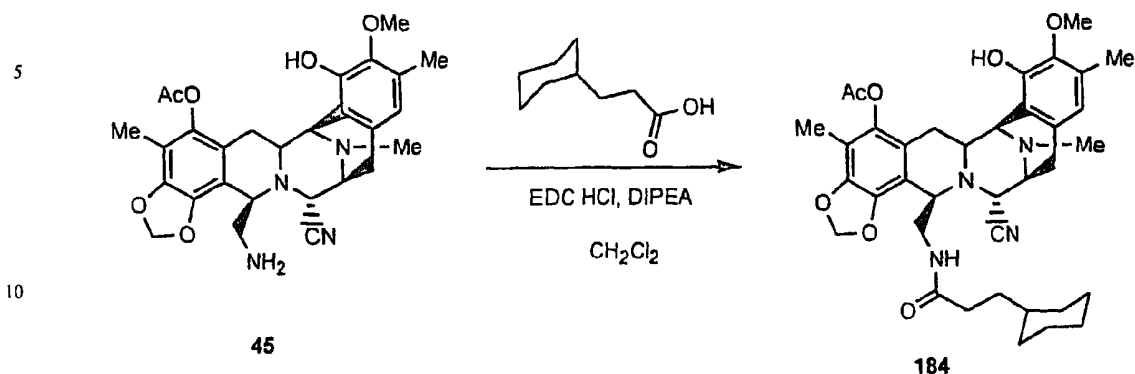
R_f = 0,13 heksan:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,87 (s, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,08 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,27 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,06 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,60-0,62 (m, 26H).

30

ESI-MS m/z: Beregn. for $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$: 768,94. Funnet (M+1)⁺: 769,3.

Eksempel 146



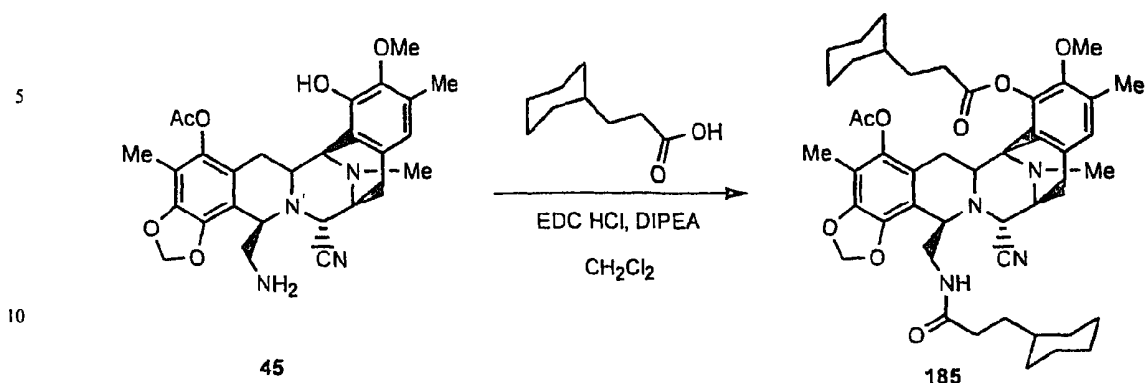
Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC-HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), sykloheksylpropionsyre (13,5 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 6 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 15 mg **184** (39%) som et hvitt, fast stoff.

25 Rf = 0,15 heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,01 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (bs, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,05 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,77 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 15,9 Hz, 1H), 1,62-0,71 (m, 15H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7$: 658,78. Funnet $(M+1)^+$: 659,3.

Eksempel 147



Til en oppløsning av **45** (30 mg, 0,058 mmol) i CH_2Cl_2
 15 (0,87 ml) ble DIPEA (15,0 ml, 0,086 mmol), EDC·HCl (27,6 mg, 0,145 mmol), sykloheksylpropionsyre (13,5 mg, 0,086 mmol) og DMAP (0,7 mg, 0,006 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en
 20 oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 21 mg **185** (46%) som et hvitt, fast stoff.

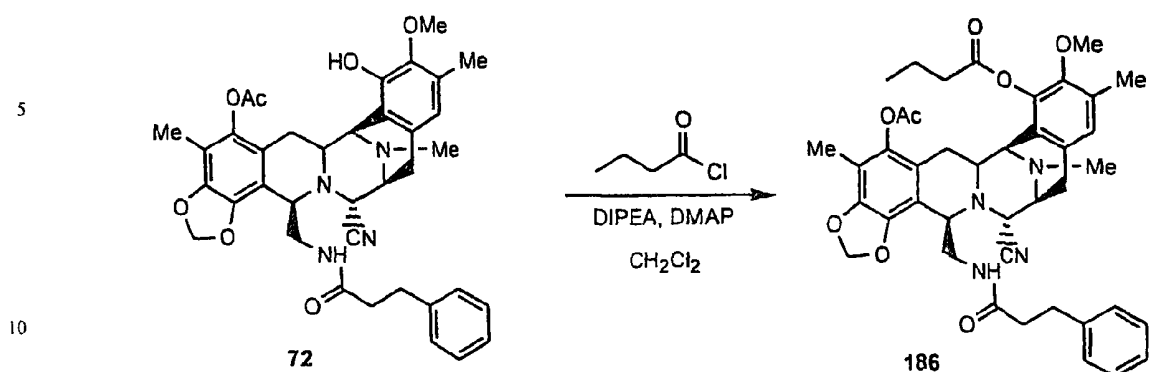
25 $R_f = 0,17$ heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,86 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,97 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,51 (bs, 1H), 3,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,69–2,59 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,76–0,72 (m, 30H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173,1, 171,5, 168,2, 147,9, 144,7, 142,5, 140,7, 140,3, 130,9, 130,6, 127,7, 123,3, 120,0, 117,5, 113,1, 111,9, 101,6, 60,5, 59,0, 57,3, 56,7, 55,2, 55,0, 41,6, 39,9, 37,2, 33,5, 33,0, 32,9, 32,9, 32,8, 32,5, 32,4, 31,9, 31,7, 29,7, 29,3, 26,6, 26,5, 26,2, 24,9, 20,3, 15,8, 14,1, 9,4.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$: 796,4. Funnet $(M+1)^+$: 797,5.

Eksempel 148



Til en oppløsning av **72** (111 mg, 0,162 mmol) i CH_2Cl_2
 15 (0,81 ml) ble DIPEA (56,3 ml, 0,324 mmol), butyrylchlorid
 (33,6 ml, 0,324 mmol) og DMAP (1,96 mg, 0,016 mmol) tilsatt ved
 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer ved denne temp-
 eratur. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og
 ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av
 20 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og
 filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.
 Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (RP-18,
 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1), hvorved det ble oppnådd 65,4 mg **186** (54%) som et
 hvitt, fast stoff.

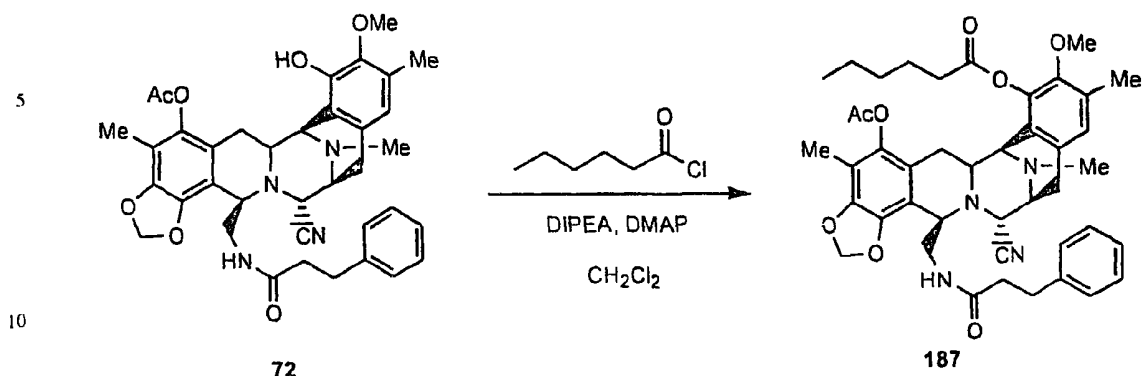
25 $R_f = 0,21$ heksan:EtOAc 1:2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,15 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H),
 6,84 (s, 1H), 5,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H),
 4,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,63 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H),
 3,50 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,24 (dt,
 30 $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 11,7$ Hz, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 =$
 18,3 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07
 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 3H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz,
 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 170,8, 168,2, 147,8, 144,7,
 35 142,5, 140,8, 140,6, 140,3, 131,1, 130,5, 128,3, 128,2, 127,6,
 126,0, 123,2, 117,5, 112,9, 111,8, 101,6, 60,2, 59,0, 57,3, 56,6,
 55,1, 54,9, 41,5, 39,9, 37,8, 36,0, 31,0, 26,5, 24,8, 22,6, 20,2,
 18,5, 15,6, 13,7, 9,3.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$: 722,83. Funnet $(M+1)^+$: 723,2.

Eksempel 149



Til en oppløsning av **72** (80 mg, 0,122 mmol) i CH_2Cl_2
 15 (0,61 ml) ble DIPEA (64,0 ml, 0,367 mmol), heksanoylklorid
 (49,5 ml, 0,367 mmol) og DMAP (1,50 mg, 0,012 mmol) tilsatt ved
 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i
 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og
 ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av
 20 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og
 filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.
 Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (RP-18,
 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 6:4), hvorved det ble oppnådd 86,1 mg **187** (94%) som et
 hvitt, fast stoff.

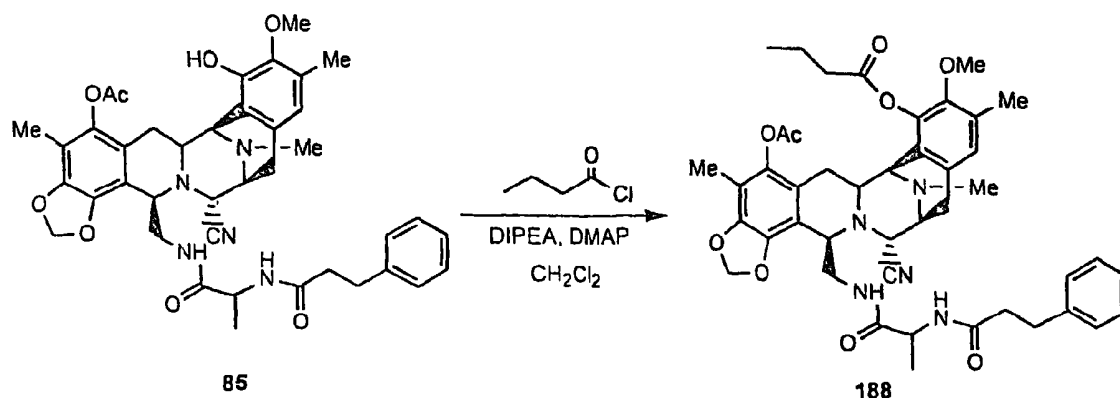
25 R_f = 0,25 heksan:EtOAc 1:2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,06 (m, 3H), 6,99-6,97 (m, 2H),
 6,77 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,96 (d,
 J = 3 Hz, 2H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,43 (bs, 2H), 3,36 (bs, 3H),
 3,29 (brd, J = 10,5 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,97 (dd,
 30 J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H), 2,58-2,46 (m, 6H), 2,28 (s, 3H),
 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,86-1,66 (m, 7H),
 1,41-1,38 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 171,0, 168,2, 147,8, 144,7,
 142,5, 140,8, 140,6, 140,3, 131,1, 130,5, 128,3, 128,2, 127,6,
 30 126,0, 117,5, 112,9, 111,8, 101,6, 60,2, 59,0, 57,3, 56,6, 55,1,
 55,0, 41,5, 39,9, 37,8, 34,1, 31,3, 31,1, 29,6, 24,8, 24,7, 22,3,
 20,2, 15,6, 13,8.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8$: 750,88. Funnet $(M+1)^+$: 751,3.

Eksempel 150

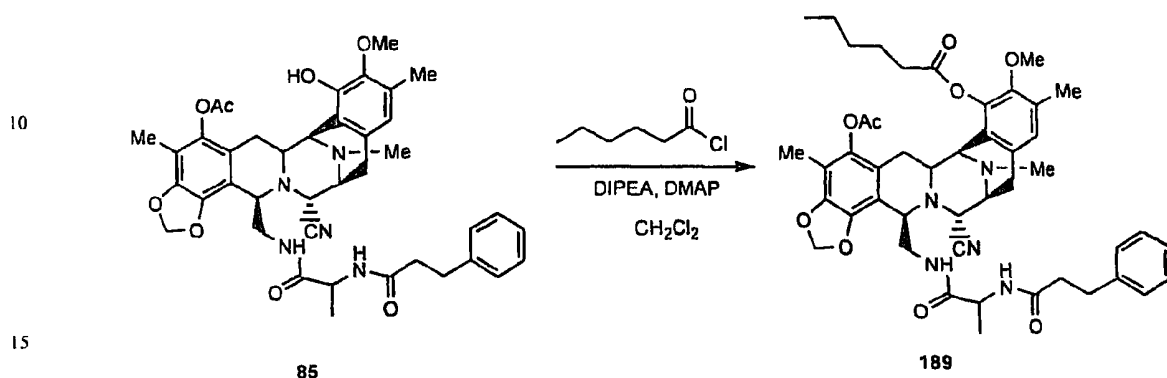


- Til en oppløsning av **85** (80 mg, 0,110 mmol) i CH_2Cl_2 (0,55 ml) ble DIPEA (57,7 ml, 0,331 mmol), butyrylklorid (34,4 ml, 0,331 mmol) og DMAP (1,30 mg, 0,011 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1), hvorved det ble oppnådd 70,1 mg **188** (80%) som et hvitt, fast stoff.
- Rf = 0,54 MeOH:EtOAc 1:5.
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,14 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,07 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,05 (bs, 1H), 3,89 (brt, J = 6,9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,63 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,40 (brd, J = 7,8 Hz, 1H), 3,20 (dt, J_1 = 2,7 Hz, J_2 = 12 Hz, 1H), 3,00 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,69 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
- ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 171,3, 170,8, 168,5, 147,7, 144,7, 142,5, 140,6, 140,5, 140,3, 131,0, 130,7, 128,4, 128,2, 127,7, 126,1, 123,1, 120,3, 117,5, 112,7, 111,8, 101,6, 60,3,

59,1, 57,3, 57,2, 55,4, 54,9, 48,2, 41,5, 39,5, 38,0, 36,0, 31,4, 26,8, 26,6, 24,6, 20,1, 18,5, 18,1, 15,7, 13,7, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{44}H_{51}N_5O_9$: 793,9. Funnet $(M+1)^+$: 794,3.

Eksempel 151



Til en oppløsning av **85** (80 mg, 0,110 mmol) i CH_2Cl_2 (0,55 ml) ble DIPEA (57,7 ml, 0,331 mmol), heksanoylchlorid (46,3 ml, 0,331 mmol) og DMAP (1,30 mg, 0,011 mmol) tilsatt ved 20 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% $NaHCO_3$ (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og 25 filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $CH_3CN:H_2O$ 1:1), hvorved det ble oppnådd 80 mg **189** (88%) som et hvitt, fast stoff.

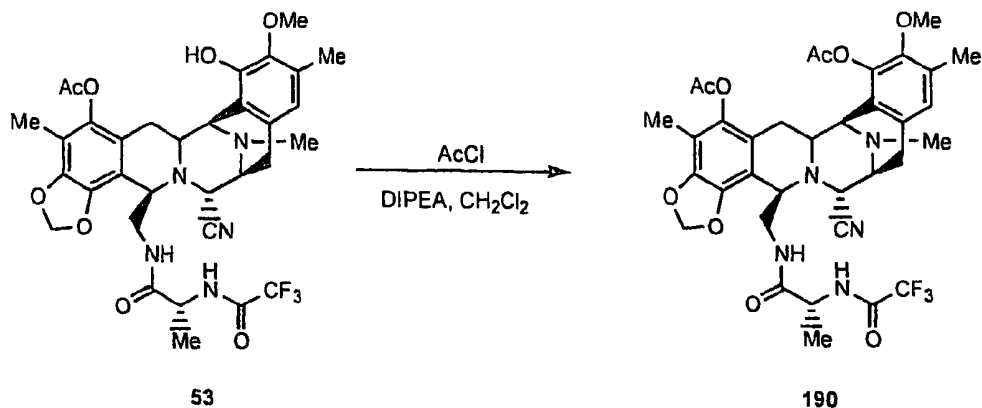
Rf = 0,23 heksan:EtOAc 1:3.

30 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,21-7,08 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 6,00 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,83 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,94 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 3H), 0,62 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

35

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,0, 171,3, 171,1, 168,4, 147,8, 144,8, 142,6, 140,7, 140,5, 131,2, 130,6, 128,4, 128,3, 127,7, 126,2, 123,1, 120,3, 117,5, 112,6, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 57,4, 57,2, 55,4, 54,9, 48,3, 41,5, 39,6, 38,1, 34,1, 33,6, 31,5, 31,3, 26,7, 24,7, 22,3, 20,2, 18,2, 15,7, 13,9, 9,3.
ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_9$: 821,96. Funnet $(M+1)^+$: 822,3.

Eksempel 152



Til en oppløsning av **53** (100 mg, 0,145 mmol) i CH_2Cl_2 (0,72 ml) ble DIPEA (50,6 ml, 0,291 mmol) og acetylklorid (20,7 ml, 0,291 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 23 °C. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flash-kolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 27 mg **190** (25%) som et hvitt, fast stoff.

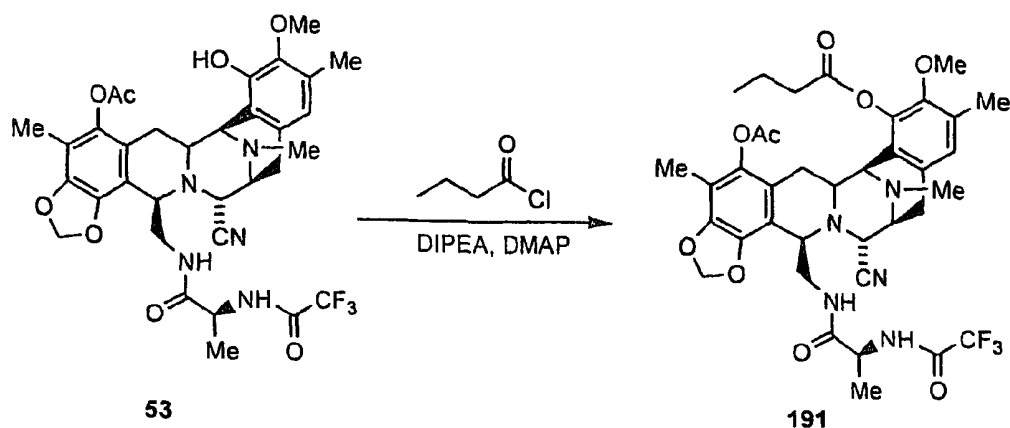
R_f = 0,24 heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82 (s, 1H), 6,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,90-3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (bs, 1H), 3,49 (bs, 1H), 3,42 (brd, J = 8,1 Hz, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,01 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 18,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,64 (brd, J = 15,6 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H),

2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 0,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,2, 168,6, 168,1, 167,6, 147,9, 144,9, 142,8, 140,5, 131,5, 131,0, 127,7, 123,2, 120,3, 117,5, 112,3, 112,2, 101,7, 60,4, 59,0, 57,4, 57,2, 55,2, 54,9, 48,6, 41,5, 39,1, 36,6, 29,7, 26,7, 24,6, 20,7, 20,2, 17,6, 15,5, 9,2. ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9$: 729,70. Funnet $(M+1)^+$: 730,3.

Eksempel 153



Til en oppløsning av **53** (150 mg, 0,218 mmol) i CH_2Cl_2 (1,09 ml) ble DIPEA (151,9 ml, 0,87 mmol), butyrylchlorid (90,6 ml, 0,87 mmol) og DMAP (2,70 mg, 0,02 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Opp-løsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 4:1), hvorved det ble oppnådd 20,2 mg **191** (12%) som et hvitt, fast stoff.

$R_f = 0,3$ heksan:EtOAc 1:1.

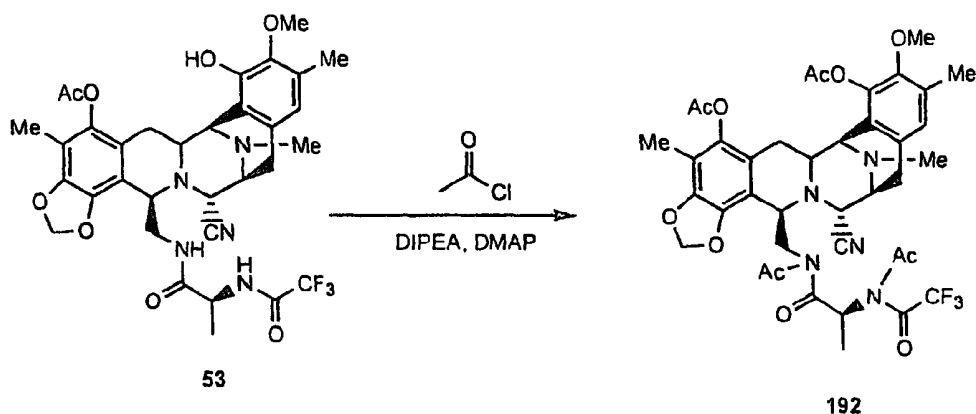
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,10 (bs, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,42 (brd, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 3,02 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz,

$J_2 = 18,3$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,64 (brd, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,8, 172,1, 170,4, 157,8, 150,0, 146,9, 144,8, 142,6, 142,5, 133,3, 132,8, 129,6, 125,3, 122,3, 119,5, 118,4, 115,7, 114,3, 114,2, 103,8, 62,4, 61,0, 59,4, 59,2, 57,2, 57,0, 50,6, 43,6, 41,2, 38,1, 31,7, 28,7, 26,6, 22,2, 20,6, 19,7, 17,5, 15,7, 11,2.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9$: 757,75. Funnet: 758,5 ($M+1$)⁺, 780,5 ($M+23$)⁺.

Eksempel 154



25

Til en oppløsning av **53** (150 mg, 0,218 mmol) i CH_2Cl_2 (1,09 ml) ble DIPEA (151,9 ml, 0,87 mmol), acetylklorid (62,0 ml, 0,87 mmol) og DMAP (2,70 mg, 0,02 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 5 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1), hvorved det ble oppnådd 111 mg **192** (62%) som et hvitt, fast stoff.

$R_f = 0,25$ heksan:EtOAc 1:1.

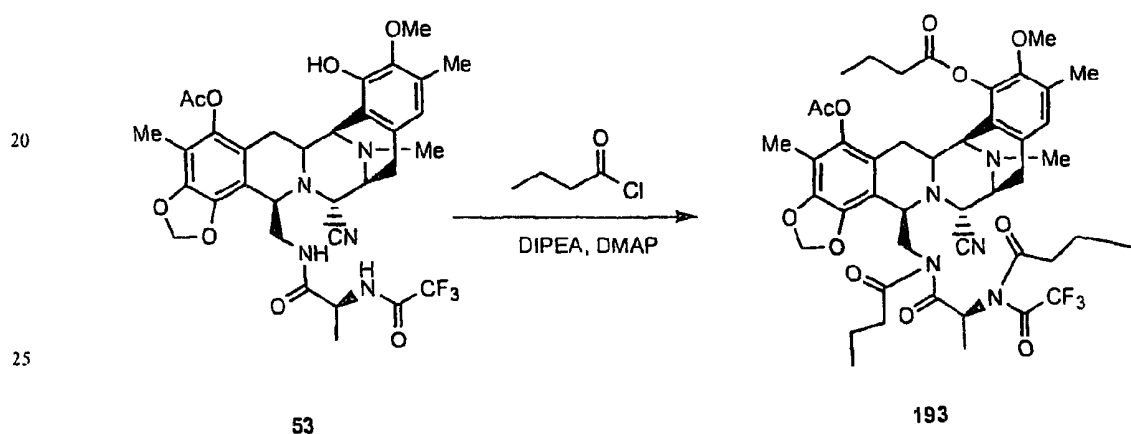
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,70 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 6,3$ Hz,

1H), 4,09 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,07 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 18,3 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,47-2,20 (m, 1H), 2,37 (s, 1H),
 5 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,72 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174,1, 168,6, 168,4, 167,5, 147,7, 144,8, 142,2, 140,4, 131,1, 130,5, 126,9, 123,3, 120,4, 117,5,
 10 112,4, 111,8, 101,1, 60,7, 60,6, 57,6, 57,2, 56,6, 55,3, 52,7, 48,3, 41,5, 31,6, 29,7, 26,4, 25,5, 23,0, 22,6, 20,7, 20,5, 20,2, 17,8, 15,9, 14,1, 9,5.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₃₉H₄₂F₃N₅O₁₁: 813,7. Funnet (M+1)⁺: 814,3.

15 Eksempel 155



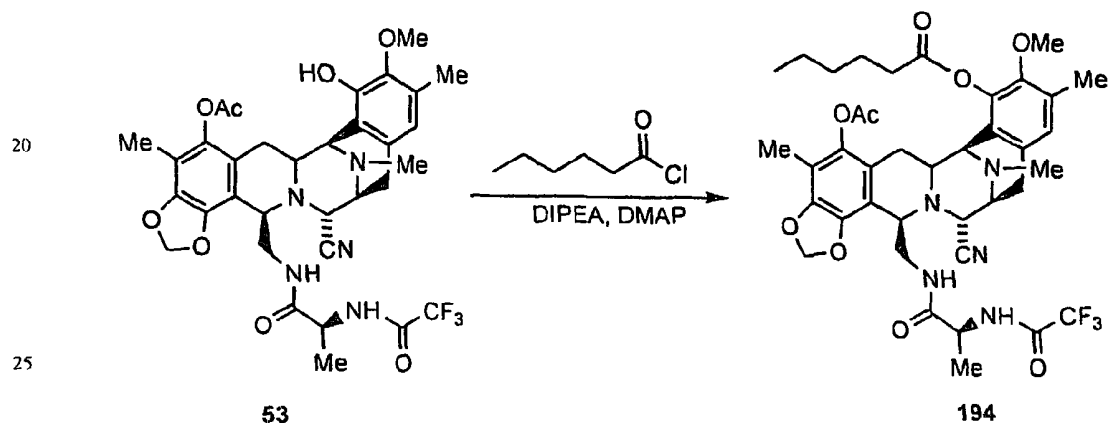
Til en oppløsning av 53 (150 mg, 0,218 mmol) i CH₂Cl₂
 30 (1,09 ml) ble DIPEA (151,9 ml, 0,87 mmol), butyrylchlorid (90,6 ml, 0,87 mmol) og DMAP (2,70 mg, 0,02 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Opp-
 løsningen ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og ble vasket
 suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO₃
 35 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og
 oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble
 rensed ved flashkolonnekromatografering (RP-18, CH₃CN:H₂O 4:1),
 hvorved det ble oppnådd 58 mg 193 (30%) som et hvitt, fast stoff.
 R_f = 0,38 heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,47-5,42 (m, 2H), 4,09-4,08 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,07 (dd, J_1 = 8,1 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,61-2,39 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 6H), 1,72-1,59 (m, 6H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,99-0,94 (m, 6H), 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,2, 170,7, 169,1, 168,4, 148,1, 145,0, 142,7, 140,9, 140,6, 131,2, 130,5, 128,4, 123,4, 119,9, 117,6, 113,0, 112,1, 101,9, 60,7, 59,5, 57,6, 56,5, 55,7, 55,2, 41,8, 41,4, 36,3, 35,8, 29,9, 27,0, 25,3, 20,5, 20,0, 18,8, 18,3, 15,8, 14,0, 13,8, 13,4, 12,7, 9,6.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{11}$: 897,93. Funnet $(M+1)^+$: 898,3.

Eksempel 156



Til en oppløsning av **53** (150 mg, 0,218 mmol) i CH_2Cl_2 (1,09 ml) ble DIPEA (151,9 ml, 0,87 mmol), heksanoylchlorid (121,9 ml, 0,87 mmol) og DMAP (2,70 mg, 0,02 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 4:1), hvorved det ble oppnådd 37,5 mg **194** (22%) som et hvitt, fast stoff.

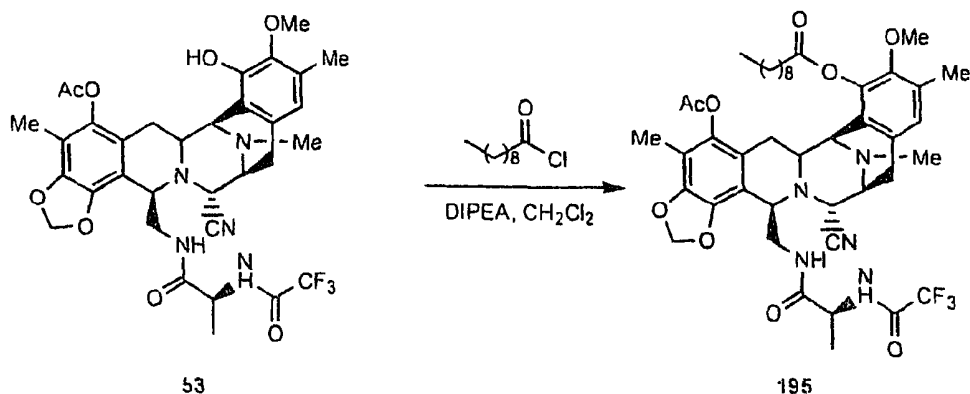
Rf = 0,32 heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (s, 1H), 6,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,41 (brd, J = 6,6 Hz, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 3,00 (dd, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 18,6 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,43-1,38 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 3H), 0,67 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,2, 170,3, 168,6, 148,2, 145,1, 143,0, 140,8, 140,7, 131,7, 131,1, 127,8, 123,5, 120,6, 117,7, 112,5, 102,0, 60,7, 59,2, 57,6, 57,4, 55,4, 55,2, 48,9, 41,8, 34,4, 31,8, 31,6, 29,9, 26,9, 25,0, 24,8, 22,9, 22,5, 20,4, 17,9, 15,8, 14,3, 14,1, 9,5.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_9$: 785,81. Funnet: 786 ($M+1$) $^+$, 805,5 ($M+23$) $^+$.

Eksempel 157



Til en oppløsning av **53** (150 mg, 0,218 mmol) i CH_2Cl_2 (1,09 ml) ble DIPEA (75,9 ml, 0,436 mmol) og dekanoylchlorid (92,7 ml, 0,436 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble

fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flash-kolonnekromatografering (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1), hvorved det ble oppnådd 75 mg **195** (41%) som et hvitt, fast stoff.

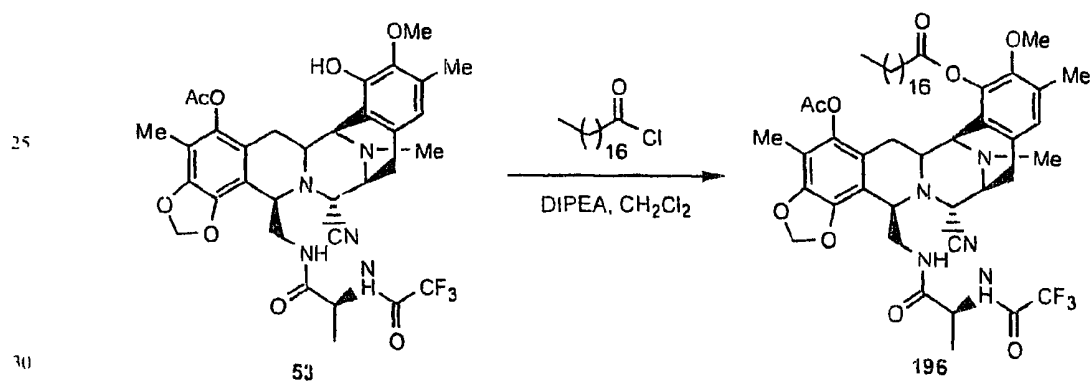
R_f = 0,32 heksan:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃): δ 6,82 (s, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,26 (bs, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (bs, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 (brd, J = 11,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J₁ = 7,8 Hz, J₂ = 17,4 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 12H), 0,90-8,88 (m, 3H), 0,68 (d, J = 6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃): δ 171,0, 170,1, 168,4, 148,0, 144,8, 142,8, 140,5, 131,5, 130,8, 127,5, 123,3, 120,3, 117,5, 112,3, 112,2, 101,7, 60,4, 59,0, 57,4, 57,2, 55,1, 55,0, 48,6, 41,5, 39,1, 34,2, 31,8, 29,4, 29,2, 26,7, 25,0, 24,6, 22,6, 20,2, 17,6, 15,5, 14,0, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₄₃H₅₄F₃N₅O₉: 841,91. Funnet (M+1)⁺: 842,3.

Eksempel 158



Til en oppløsning av **53** (150 mg, 0,218 mmol) i CH₂Cl₂ (1,09 ml) ble DIPEA (75,9 ml, 0,436 mmol) og stearoylklorid (147,3 ml, 0,436 mmol) tilsatt ved 0 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C i 4 timer. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO₃ (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na₂SO₄ og filtrert, og oppløsningsmidlet ble

fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flash-kolonnekromatografering (RP-18, CH₃CN:H₂O 1:1), hvorved det ble oppnådd 86 mg **196** (41%) som et hvitt, fast stoff.

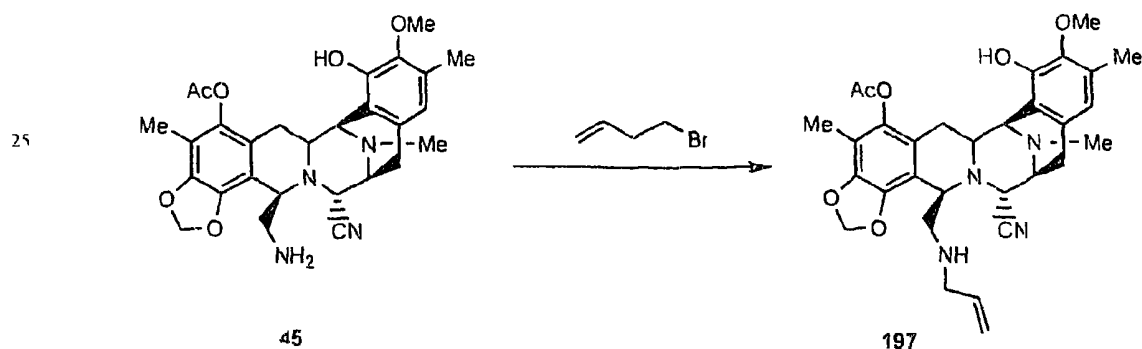
R_f = 0,42 heksan:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,81 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,21 (bs, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 3,49 (brd, J = 14,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,22 (brd, J = 11,4 Hz, 1H), 3,02 (dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 18,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,68-2,56 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,42-1,19 (m, 28H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171,0, 170,2, 168,5, 147,9, 144,8, 142,8, 140,4, 131,4, 130,9, 127,5, 123,3, 120,4, 117,5, 112,4, 112,1, 101,7, 60,4, 58,9, 57,4, 57,2, 55,2, 55,0, 48,6, 41,5, 39,0, 34,2, 31,9, 29,7, 29,6, 29,4, 29,3, 29,2, 26,7, 25,1, 24,6, 22,7, 20,2, 17,6, 15,5, 14,1, 9,2.

ESI-MS m/z: Beregn. for C₅₁H₇₀F₃N₅O₉: 953,5. Funnet (M+1)⁺: 954,4.

Eksempel 159



30

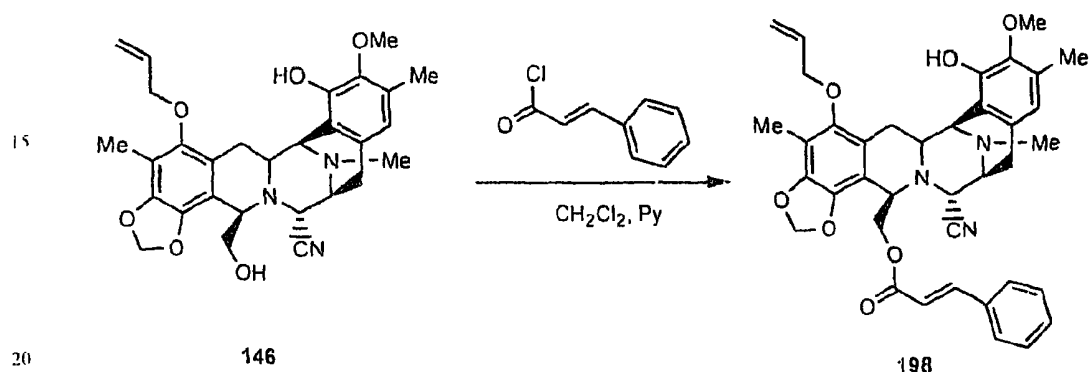
Til en oppløsning av **45** (10 mg, 0,019 mmol) i CH₂Cl₂ (0,095 ml) ble trietylamin (2,94 ml, 0,021 mmol) og allylbromid (2,0 ml, 0,023 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 timer, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, MeOH:EtOAc 1:5), hvorved det ble oppnådd 3,8 mg **197** (35%) som et hvitt, fast stoff.

R_F = 0,19 EtOAc:MeOH 5:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3). δ 6,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,07 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 17,4$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,79 (dd, $J_1 = 12,9$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$: 560,64. Funnet $(M+1)^+$: 561,3.

Eksempel 160



Til en oppløsning av **146** (50 mg, 0,096 mmol) i CH_2Cl_2 (0,96 ml) ble pyridin (11,7 ml, 0,144 mmol) og cinnamoylchlorid (24,0 mg, 0,144 mmol) tilsatt ved 23 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved denne temperatur. Oppløsningen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og ble vasket suksessivt med 0,1 N HCl (5 ml) og en oppløsning av 10% NaHCO_3 (5 ml). Det organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved flashkolonnekromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 1:2), hvorved det ble oppnådd 54 mg **198** (86%) som et hvitt, fast stoff. $R_f = 0,45$ heksan:EtOAc 1:1.

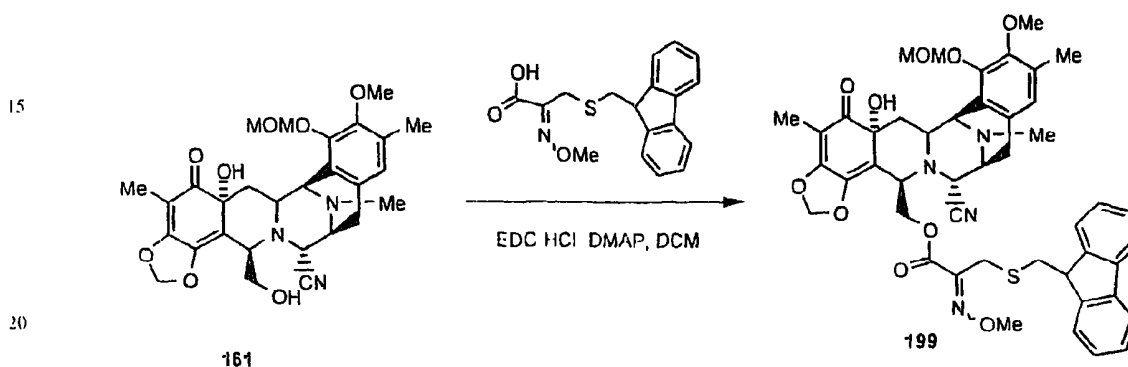
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,37 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,38 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 4,23-4,11 (m, 5H), 3,89 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,34 (brd,

$J = 8,4$ Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,97 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 17,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166,5, 148,8, 146,7, 144,7, 144,5, 142,7, 139,5, 134,4, 134,1, 131,1, 130,6, 129,1, 128,7, 128,2, 121,9, 121,2, 118,5, 117,8, 116,8, 112,9, 112,7, 101,5, 74,7, 65,2, 60,7, 60,6, 57,4, 56,8, 56,6, 55,7, 41,9, 31,8, 26,7, 25,5, 22,9, 15,9, 14,4, 9,7.

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7$: 649,7. Funnet $(M+1)^+$: 650,3.

Eksempel 161



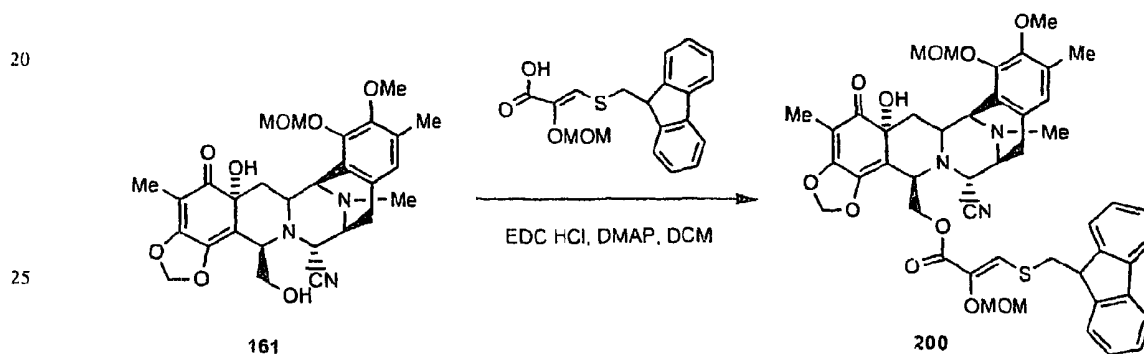
Til en oppløsning av **161** (78,5 mg, 0,146 mmol) og cysteinderivatet (81,1 mg, 0,247 mmol) i vannfritt CH_2Cl_2 (7,3 ml) ble DMAP (50 mg, 0,41 mmol) og EDC·HCl (78,1 mg, 0,41 mmol) tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 °C under argonatmosfære i 1,5 timer. Blandingen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (20 ml) og ekstrahert med en vandig, mettet oppløsning av natriumbikarbonat (25 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med ytterligere mengder CH_2Cl_2 (20 ml), og de sammenslåtte, organiske ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet av reaksjonen ble rensert ved flashkolonnekromatografi (kolonnens innvendige diameter 2 cm, høyden av silica 10 cm) med blandinger av etylacetat og heksan med en gradient fra 1:4 til 3:1 som elueringssmiddel. Det ble oppnådd 113 mg av forbindelsen **199** (88%) som et blekgult, fast stoff.

$R_f = 0,36$ heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 4,9 Hz, J = 11,8 Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 8,9 Hz, J = 17,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 4,8 Hz, J = 14,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

ESI-MS m/z : Beregn. for $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 848,3. Funnet: 849,3 ($M+1$) $^+$, 871,3 ($M+23$) $^+$. HPLC: Betingelser: Kolonne: Symmetri C18, mobil fase: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ i gradient fra 50 til 100% i 25 minutter. $\emptyset$ = 1 ml/min, t = 40 $^\circ\text{C}$. Retensjonstid: 16,04 minutter. HPLC-renhet i område: 89,29%.

Eksempel 162



Til en oppløsning av **161** (80 mg, 0,148 mmol) og cysteinderivatet (76 mg, 0,223 mmol) i vannfritt CH_2Cl_2 (6,8 ml) ble DMAP (45 mg, 0,37 mmol) og EDC HCl (71 mg, 0,37 mmol) tilsatt ved 23 $^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 23 $^\circ\text{C}$ under argonatmosfære i 2,5 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 (20 ml) og ekstrahert med en vandig, mettet oppløsning av natriumbikarbonat (25 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med ytterligere mengder CH_2Cl_2 (20 ml), og de sammenslåtte, organiske ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Råproduktet av reaksjonen ble renset ved flashkolonnekromatografi (kolonnens inn-

vendige diameter 2 cm, høyden av silika 10 cm) med blandinger av etylacetat og heksan med en gradient fra 1:4 til 3:1 som elueringsmiddel. Det ble oppnådd 83 mg av forbindelsen **200** (65%) som et blekkult, fast stoff.

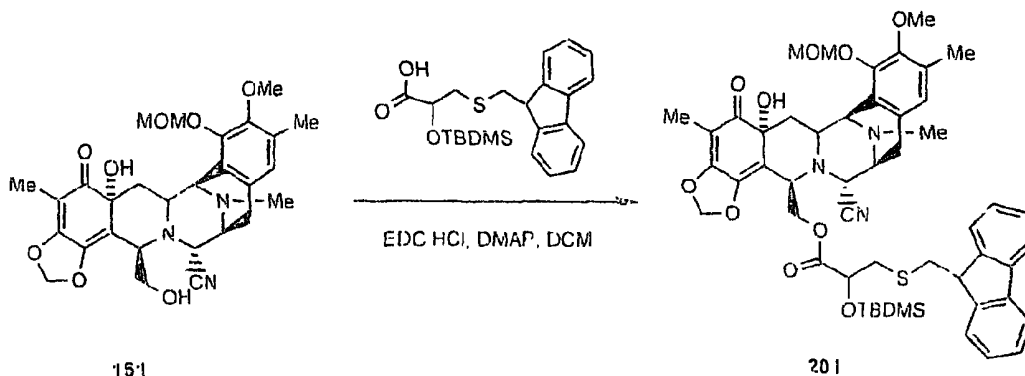
5 Rf = 0,5 heksan:EtOAc 1:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 3,9 Hz, J = 11,9 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 4H), 3,96 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 5,5 Hz, J = 13,5 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,98 (dd, J = 8,06, J = 15,1 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196,98, 161,13, 158,21, 149,01, 148,78, 145,05, 144,91, 141,01, 140,69, 140,07, 137,53, 132,76, 131,15, 129,41, 127,70, 127,67, 127,21, 126,83, 125,28, 125,05, 124,94, 122,51, 119,84, 119,73, 116,61, 110,26, 104,57, 101,40, 99,23, 96,70, 70,25, 63,15, 60,40, 58,89, 57,52, 56,98, 56,72, 56,15, 55,06, 47,22, 41,37, 38,26, 35,22, 29,57, 25,34, 15,62, 7,26.

ESI-MS m/z: Beregn. for $C_{47}H_{49}N_3O_{11}S$: 863,97. Funnet: 865,0 (M+1)⁺, 887,1 (M+23)⁺. HPLC: Betingelser: Kolonne: Symmetri C18, mobil fase: CH₃CN/H₂O i gradient fra 50 til 100% i 25 minutter. Ø = 1 ml/min, t = 40 °C. Retensjonstid: 15,36 minutter. HPLC-renhet i område: 91,56%.

Eksempel 163



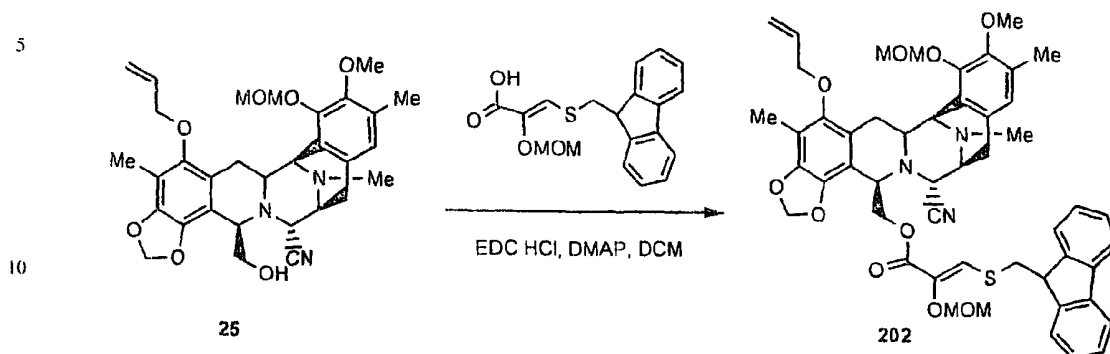
Til en oppløsning av **161** (418 mg, 0,77 mmol) og cysteinderivatet (321 mg, 0,77 mmol) i vannfritt CH_2Cl_2 (35 ml) ble DMAP (235 mg, 1,92 mmol) og EDC HCl (369 mg, 1,92 mmol) tilsatt ved 23 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt under argon-
 5 atmosfære i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med CH_2Cl_2 (20 ml) og ekstrahert med en vandig, mettet oppløsning av natriumbikarbonat (25 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med ytterligere mengder CH_2Cl_2 (20 ml), og de sammenslåtte, organiske ekstrakter ble tørket over Na_2SO_4 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble
 10 fjernet under redusert trykk. Råproduktet av reaksjonen ble rensed ved flashkolonnekromatografi (kolonnens innvendige diameter 3 cm, høyden av silika 11 cm) med blandinger av etylacetat og heksan med en gradient fra 1:3 til 3:1 som elueringsmiddel. Det ble oppnådd 372 mg av forbindelsen **201** (52%) som et blekgult,
 15 fast stoff

Rf = 0,41 heksan:EtOAc 1:1.

^1H NMR. (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,76-7,64 (m, 4H), 7,41-7,30 (m, 4H), 6,54 (s, 1H hovedisomer), 6,51 (s, 1H, underordnet isomer), 5,69 (s, 1H, underordnet isomer), 5,67 (s, 1H, hovedisomer), 5,60 (s, 1H underordnet isomer), 5,57 (s, 1H hovedisomer), 5,08 (s, 2H),
 20 4,26 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H underordnet isomer), 4,23 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H hovedisomer), 4,07-4,03 (m, 3H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (dt, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H, hovedisomer), 3,49 (s, 3H, underordnet isomer), 3,40 (dt, $J_1 =$
 25 5,6 Hz, $J_2 = 9,5$ Hz, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H, hovedisomer), 2,14 (s, 3H, underordnet isomer), 2,03 (s, 3H), 1,91 (dt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1H), 1,76 (s, 3H, underordnet isomer), 1,76 (s, 3H hovedisomer), 0,85 (s, 9H underordnet
 30 isomer), 0,85 (s, 9H hovedisomer), 0,04 og 0,01 (s, 6H begge isomerer)

ESI-MS m/z . Beregn. for $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SS}_1$: 935,4. Funnet: 936,4 ($M+1$)⁺, 958,3 ($M+23$)⁺.

Eksempel 164



Til en oppløsning av **25** (2 mg, 0,0035 mmol) og et over-
 15 skudd av cysteinderivatet i vannfritt CH_2Cl_2 (0,2 ml) ble et
 overskudd av DMAP og EDC·HCl tilsatt ved 23 °C. Reaksjonsbland-
 ingen ble omrørt ved 23 °C under argonatmosfære i 14 timer.
 Deretter ble blandingen fortynnet med CH_2Cl_2 (10 ml) og vasket med
 en mettet, vandig oppløsning av natriumbikarbonat (10 ml). Den
 20 vandige fase ble ekstrahert med ytterligere mengder CH_2Cl_2
 (10 ml). De sammenslåtte, organiske sjikt ble tørket over Na_2SO_4
 og filtrert, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert
 trykk. Råproduktet av reaksjonen ble rensset ved flashkolonne-
 kromatografering (SiO_2 , heksan:EtOAc 4:1), hvorved forbindelsen
 25 **202** ble oppnådd som et blekgult, fast stoff.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (dårlig oppløsning): δ 7,78-7,62 (m, 4H),
 7,41-7,26 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,92 (d, J =
 1,3 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,40-5,22 (m, 2H), 5,11
 (s, 3H), 5,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,29-4,02 (m, 6H), 3,97 (m,
 30 1H), 3,72 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,51
 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,49-3,20 (m, 4H), 2,54-2,28
 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

FERMENTERINGSPROSEDYRER

13

Eksempel A

Kim-medium YMP3 inneholdende 1% glukose, 0,25% okse-
 kjøttekstrakt, 0,5% baktipepton, 0,25% NaCl og 0,8% CaCO_3 ble
 podet med 0,1% av en fryst vegetativ beholdning av mikroorgan-

ismen av stamme A2 2 av *Pseudomonas fluorescens* og inkubert i et roterende rysteapparat (250 rpm) ved 27 °C. Etter 30 timers inkubering ble kimkulturen tilsatt til en fermentor bestående av en beholder med omrøring, med et produksjonsmedium sammensatt av
 5 2% dekstrose, 4% mannitol, 2% tørket bryggeriggær (Vitalevor Biolux, Belgia), 1% (NH₄)₂SO₄, 0,04% K₂HPO₄, 0,8 KCl, 0,001% FeCl₃, 0,1% L-Tyr, 0,8% CO₃Ca, 0,05% PPG-2000 og 0,2% antiskumsilikon (ASSAF-100, RHODIA UK). Steriliseringen ble utført ved 122 °C i 30 minutter. Det innpodede volum var 2 vol%. Temperaturen var
 10 27 °C (fra 0 til 16 h) og 24 °C fra 16 h til sluttprosessen (41 timer). Oksygenoppløsningstrykket var over 25%. pH-verdien ble regulert til å holde seg på 6,0 med fortynnet svovelsyre fra 28 timer til sluttprosessen. Overtrykket var 0,5 bar. 1% mannitol eller sorbitol ble tilsatt fra 16 h til sluttprosessen (gjennom
 15 to døgn), og 2% ble tilsatt under tre-døgns-fermenteringsprosessen.

Etter 41 timer eller 64 timer må fermenteringsbuljongen ekstraheres for utvinning av safracin B eller for KCN-behandling av den klarede buljong for utvinning av safracin B-cyan.

20

Eksempel B

Utvinning av safracin B-cyan fra den urene ekstrakt.

En klaring eller filtrering av fermenteringsbuljongen ved pH 6 fjerner de faste stoffer. Den klarede buljong ble inn-
 25 stilt på pH 9,5 med fortynnet natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med 2:1 (vol/vol) etylacetat, metylenklorid eller butylacetat. Ekstraksjonen ble utført i en omrørt beholder i 20 minutter, mens blandingens temperatur ble holdt ved fra 8 °C til 10 °C. De to faser ble skilt fra hverandre i en væske-væske-
 30 sentrifuge. Den organiske fase ble tørket med vannfritt natriumsulfat eller fryst og deretter filtrering for fjerning av is. Den organiske fase (etylacetatsjiktet) ble inndampet, inntil det var blitt oppnådd en oljeaktig råekstrakt.

Eksempel C

Utvinning av safracin B-cyan fra den klarede buljong

En klaring eller filtrering av fermenteringsbuljongen ved pH 6 fjerner de faste stoffer. Den klarede buljong ble justert til pH 3,9 med konsentrert eddiksyre 0,5 g KCN pr. liter

ble tilsatt til den klarede buljong, og det ble foretatt inkubering ved 20 °C i 1 time, under omrøring. Deretter ble temperaturen senket til 15 °C, og pH-verdien ble innstilt på 9,5 med fortynnet natriumhydroksid, og det ble foretatt ekstraksjon med 2:1,5 (vol/vol) etylacetat. Ekstraksjonen ble utført i en beholder med omrøring, i et tidsrom av 20 minutter, hvorunder blandingens temperatur ble holdt ved fra 8 °C til 10 °C. De to faser ble skilt fra hverandre i en væske-væske-sentrifuge. Den organiske fase ble tørket med vannfritt natriumsulfat. Den organiske fase (etylacetatsjiktet) ble inndampet, inntil det var blitt oppnådd en oljeaktig råekstrakt. Denne ekstrakt ble rensset ved flashkolonnekromatografering (SiO₂, gradient fra 20:1 til 10:1 til 5:1 etylacetat:metanol), hvorved forbindelse 2 ble oppnådd i kvantitativt utbytte som et lysegult, fast stoff.

R_f: 0,55 (etylacetat:metanol 5:1), t_R = 19,9 min [HPLC, Delta Pack C4, 5 µm, 300 Å, 150 x 3 mm, λ = 215 nm, strømming = 0,7 ml/min, temp = 50 °C, grad.: CH₃CN-vandig NaOAc (10 mM) 85%-70% (20 min)].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (dd, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (bs, 1H), 3,65 (ddd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 8,7 Hz, J₃ = 9,9 Hz, 1H), 3,35 (br. D, J = 8,4 Hz, 1H), 3,15-2,96 (m, 4H), 2,92 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,64 (ddd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 11,1 Hz, J₃ = 14,1 Hz, 1H), 0,79 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186,0 (q), 175,9 (q), 156,2 (q), 146,8 (q), 142,8 (q), 140,7 (q), 136,6 (q), 130,5, (q), 128,8 (q), 127,0 (q), 120,5 (s), 117,4 (q), 116,5 (q), 60,8 (t), 60,4 (s), 58,7 (t), 56,2 (s), 55,7 (s), 54,8 (s), 54,8 (s), 54,4 (s), 50,0 (s), 41,6 (t), 39,8 (d), 25,2 (d), 24,4 (d), 21,2 (t), 15,5 (t), 8,4 (t).

ESI-MS m/z: Beregn. for C₂₉H₃₅N₅O₆: 549,6. Funnet (M+Na)⁺: 572,3.

Eksempel D

Et medium (50 l) sammensatt av dekstrose (2%), mannitol (4%), tørr bryggerigjær (2%), ammoniumsulfat (1%), kalium-sek.-fosfat (0,04%), kaliumklorid (0,8%), jern(III)klorid-6-hydrat (0,001%), L-tyrosin (0,1%), kalsiumkarbonat (0,8%), poly-(propylenglykol) 2000 (0,05%) og antiskum ASSAF 1000 (0,2%) ble

hellet i en krukkefermentor med total kapasitet 75 l og ble, etter sterilisering, podet med kimbakter (2%) av stammen A2-2 (FERM BP-14), og aerert dyrkning ble foretatt under omrøring ved fra 27 °C til 24 °C i 64 timer (aerering på 75 l/min og omrøring med turtall på fra 350 til 500 rpm). pH-verdien ble regulert gjennom automatisk tilførsel av fortynnet svovelsyre fra 27 timer til prosessens avslutning. Et kvantum mannitol på 2% ble tilsatt fra 16 timer til prosessens avslutning. Det således oppnådde dyrkningsmedium (45 l) ble, etter fjerning av celler ved sentrifugering, innstilt på pH 9,5 med fortynnet natriumhydroksid og ekstrahert med 25 l etylacetat to ganger. Blandeoperasjonen ble utført i en omrørt beholder ved 8 °C i 20 minutter. De to faser ble skilt fra hverandre i en væske-væske-sentrifuge. De organiske faser ble fryst ved -20 °C og filtrert for fjerning av is og fordampet is, og ble inndampet inntil det var blitt oppnådd 40 g av en oljeaktig, mørk råekstrakt. Etter innføring av cyanidgruppen og rensing ble det oppnådd 3,0 g safracin B-cyan.

Eksempel E

Et medium (50 l) sammensatt av dekstrose (2%), mannitol (4%), tørr bryggerigjær (2%), ammoniumsulfat (1%), kalium-sek.-fosfat (0,02%), kaliumklorid (0,2%), jern(III)klorid-6-hydrat (0,001%), L-tyrosin (0,1%), kalsiumkarbonat (0,8%), poly-(propylenglykol) 2000 (0,05%) og antiskum ASSAF 1000 (0,2%) ble hellet i en krukkefermentor med en total kapasitet på 75 l og ble, etter sterilisering, podet med en kimbakter (2%) av stammen A2-2 (FERM BP-14), og en aerert dyrkning under omrøring ble foretatt ved fra 27 °C til 24 °C i 41 timer (aerering med 75 l/min og omrøring ved turtall fra 350 til 500 rpm). pH-verdien ble regulert ved automatisk tilførsel av fortynnet svovelsyre fra 28 timer til avsluttet prosess. En kvantum mannitol på 1% ble tilsatt fra 16 timer til avsluttet prosess. Dyrkningsmediet (45 l) som således ble oppnådd, ble etter fjerning av celler ved sentrifugering innstilt på pH 3,9 med 200 ml konsentrert eddiksyre. 25 g 97% kaliumcyanid ble tilsatt, og etter omrøring i 1 time ved 20 °C ble pH-verdien innstilt på 9,5 med 1500 ml av en 10% natriumhydroksidoppløsning. Det ble så foretatt ekstraksjon med 35 l etylacetat. Blandeoperasjonen ble utført i en omrørt beholder ved 8 °C i 20 minutter. De to faser ble skilt fra

hverandre i en væske-væske-sentrifuge. Den organiske fase ble tørket med vannfritt natriumsulfat, og det ble foretatt inndampning inntil det var blitt oppnådd 60 g av en oljeaktig, mørk råekstrakt.

Etter kromatografering ble det oppnådd 4,9 g safracin B-cyan.

REFERANSER

Europeisk patentskrift 309 477.

US patentskrift 5 721 362.

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipse, M.V.S. og Rinehart, K.L., J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023.

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. og

Corey, E.J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 3496-3501.

Japansk Kokai JP-A2 59/225189.

Japansk Kokai JP-A2 60/084288.

Arai, T., Kubo, A.: i The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology, Brossi, A. red., Academic: New York, 1983, vol. 21, s. 56-110.

Remers, W.A.: i The Chemistry of Antitumor Antibiotics, vol. 2, Wiley, New York, 1988, s. 93-118.

Gulavita N.K., Scheuer, P.J.: Desilva, E.D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, 23.-27. februar 1989, s. 28.

Arai, T., Takahashi, K., Kubo, A., J. Antibiot, 1977, 30, 1015-1018.

Arai, T., Takahashi, K., Nakahara, S., Kubo, A., Experientia, 1980, 36, 1025-1028.

Mikami, Y., Takahashi, K., Yazawa, K., Hour-Young, C., Arai, T., Saito, N., Kubo, A., J. Antibiot., 1988, 41, 734-740.

Arai, T., Takahashi, K., Ishiguro, K., Yazawa, K., J. Antibiot., 1980, 33, 951-960.

Yazawa, K., Takahashi, K., Mikami, Y., Arai, T., Saito, N., Kubo, A., J. Antibiot, 1986, 39, 1639-1650.

Arai, T., Yazawa, K., Takahashi, K., Maeda, A., Mikami, Y., Antimicrob. Agent Chemother., 1985, 28, 5-11.

Takahashi, K., Yazawa, K., Kishi, K., Mikami, Y., Arai, T., Kubo, A., J. Antibiot, 1982, 35, 196-201.

Yazawa, K , Asaoka, T., Takahashi, K., Mikami, Y.,
Arai, T., J. Antibiot., 1982, 35, 915-917.

Frincke, J.M., Faulkner, D.J., J. Am. Chem. Soc , 1982,
104, 265-269.

5 He, H.-Y., Faulkner, D.J., J. Org. Chem. 1989, 54,
5822-5824.

Kubo, A., Saito, N., Kitahara, Y., Takahashi, K.,
Tazawa, K., Arai, T., Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 440-442.

Trowitzsch-Kienast, W., Irschik, H., Reichenback, H.,
10 Wray, V., Höfle, G., Liebigs Ann. Chem., 1988, 475-481

Ikeda, Y., Idemoto, H., Hirayama, F., Yamamoto, K.,
Iwao, K , Asano, T., Munakata, T., J. Antibiot., 1983, 36, 1279-
1283.

Asaoka, T., Yazawa, K., Mikami, Y. Arai, T., Taka-
15 hashi, K., J. Antibiot., 1982, 35, 1708-1710.

Lown, J.W., Hanstock, C.C., Joshua, A.V., Arai, T.,
Takahashi, K., J. Antibiot. 1983, 36, 1184-1194.

Munakata et al., US patentskrift 4 400 752, 1984.

Y. Ikeda et al., The Journal of Antibiotics, vol.
20 XXXVI, N°10, 1284, 1983.

R. Cooper, S. Unger, The Journal of Antibiotics, vol.
XXXVIII, N°1, 1985.

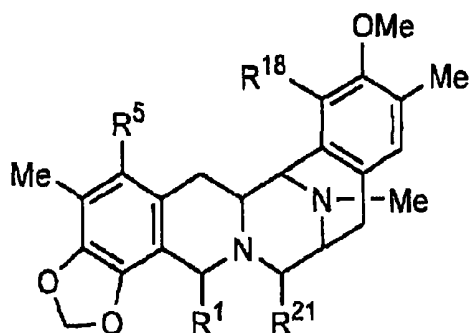
Corey et al., US patentskrift 5 721 362, 1998.

Corey et al., J. Am. Chem. Soc., vol. 118, s. 9202-
25 9204, 1996.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., vol. 96, s. 3496-3501,
1999.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse, karakterisert ved formelen:



hvor:

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvori R^a er alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl eller aminosyre-acyl;

R^5 er $-\text{OR}''$ hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksykarbonyl; eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvori R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl;

R^{21} er $-\text{CN}$;

eller

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er H; alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl; aminosyre-acyl eller alkyl-O-CO-;

R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksykarbonyl; eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl;

R^{21} er $-\text{OH}$;

hvor

alkyl har 1 til 12 karbonatomer;

sykloalkyl har 3 til 12 karbonatomer;

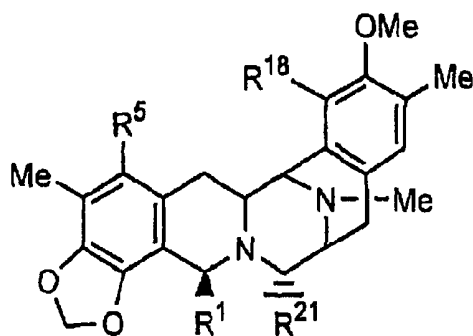
alkenyl har 2 til 12 karbonatomer;

arylgruppen har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 karbonatomer;

heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer, hvert bestående av N, O og S;

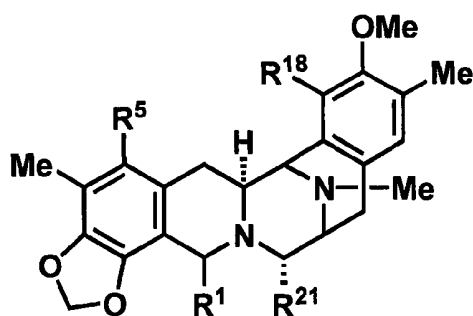
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved** formelen:



- 5 hvor R^1 , R^5 , R^{18} og R^{21} er som definert i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved** formelen:



10

hvor R^1 , R^5 , R^{18} og R^{21} er som definert i krav 1.

4. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, **karakterisert ved** at

- 15 R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; eller aminosyre-acyl;

R^5 er $-\text{OR}''$; hvor R'' er H eller C_1-C_4 alkyl-CO-;

R^{18} er $-\text{OH}$; og

R^{21} er $-\text{CN}$;

- 20 hvor i definisjonene av R^a

alkyl har 1 til 12 karbonatomer;

alkenyl har 2 til 12 karbonatomer;

arylgruppen er valgt fra fenyl, bifenyl og naftyl; og

heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer hver bestående av N, O, og S.

25

5. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, **karakterisert ved at**

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; eller alkenyl;

R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksy-karbonyl eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R is H; alkyl-CO- or sykloalkylalkyl-CO-; og

R^{21} er $-\text{CN}$;

hvor

alkyl har 1 til 12 karbonatomer;

10 sykloalkyl har 3 til 12 karbonatomer;

alkenyl har 2 til 12 karbonatomer;

arylgruppen har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 karbonatomer, og

heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer hver bestående av N, O og S.

15

6. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, **karakterisert ved at**

R^1 er $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$ eller $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er H; alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; aminosyre-acyl eller alkyl-O-CO-;

20 R^5 er $-\text{OR}''$; hvor R'' er H eller $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl-CO-;

R^{18} er $-\text{OH}$; og

R^{21} er $-\text{OH}$; og

hvor i definisjonene av R^a

alkylgruppen har 1 til 12 karbonatomer;

25 alkenylgruppen har 2 til 12 karbonatomer,

arylgruppen er valgt fra fenyl, bifenyl og naftyl, og

heteroarylgruppen inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer hver bestående av N, O og S.

7. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, **karakterisert ved at**

30 R^1 er $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$, hvor R^a er H; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl; eller alkyl-O-CO-;

R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksy-karbonyl; eller alkenyl;

R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl; og

35 R^{21} er $-\text{OH}$;

hvor

alkylgruppen har 1 til 12 karbonatomer;

sykloalkylgruppen har 3 til 12 karbonatomer;

alkenylgruppen har 2 til 12 karbonatomer;

arylgruppen har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 karbonatomer, og heteroarylgruppen inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer hver bestående av N, O og S.

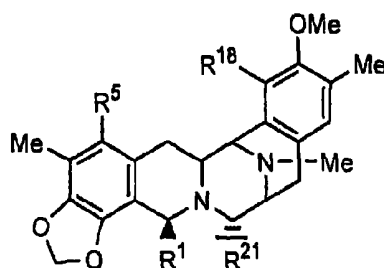
- 5 8. Forbindelse ifølge krav 2 eller 3, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2-\text{OR}^a$, hvor R^a er H; alkyl-CO-; haloalkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; haloalkyl-O-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-; heteroaryl-CO-; alkenyl-CO-; alkenyl; aminosyre-acyl eller alkyl-O-CO-; R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO-; sykloalkyl-CO-; haloalkyl-CO-; alkenyloksy-
 10 karbonyl; eller alkenyl; R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H; alkyl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkoksyalkyl; og R^{21} er $-\text{OH}$;
 hvori
 alkylgruppen har 1 til 12 karbonatomer;
 15 sykloalkylgruppen har 3 til 12 karbonatomer;
 alkenylgruppen har 2 til 12 karbonatomer;
 aarylgruppen har 1 til 3 separate eller kondenserte ringer og fra 6 til 18 karbonatomer, og
 heteroarylgruppen inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer hver bestående av N, O og S.
 20
9. Forbindelse ifølge krav 4 eller 6, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$.
10. Forbindelse ifølge krav 7, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NHR}^a$.
- 25 11. Forbindelse ifølge krav 4 eller 6, **karakterisert ved** at R^a er $-\text{aa}-R^b$ hvori aa er aminosyre-acyl og R^b er som definert for R^a i krav 4 eller 6.
12. Forbindelse ifølge krav 8, **karakterisert ved** at R^a er $-\text{aa}-R^b$ hvor aa er aminosyre-acyl og R^b er som definert for R^a i krav 8.
- 30 13. Forbindelse ifølge krav 11, **karakterisert ved** at aminosyre-acylgruppen er ytterligere substituert med én eller flere R^a -grupper.
14. Forbindelse ifølge krav 12, **karakterisert ved** at aminosyre-acylgruppen er
 35 ytterligere substituert med én eller flere R^a -grupper.
15. Forbindelse ifølge krav 4 eller 6, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}-R^b$, hvor aa er en aminosyre og R^b er hydrogen; alkyl-O-CO-; arylalkenyl-CO-; haloalkyl-

CO-; alkyl-CO-; arylalkyl-CO-; eller aminosyre-acyl. hvori aryl-, alkenyl- og alkylgruppen er som definert i krav 4 eller 6.

16. Forbindelse ifølge krav 15, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NH-aa-R}^b$ hvor aa er alanin og R^b er hydrogen, Boc, $\text{CF}_3\text{CO-}$, trans(trifluormetyl)cinnamoyl, cinnamoyl, $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO-}$, butyryl, 3-klorpropionoyl, hydrocinnamoyl, fenylacetyl eller acetyl; aa er valin og R^b er Cbz eller Boc; aa er fenylalanin og R^b is Boc; aa er prolin og R^b er Boc; aa er arginin og R^b er Boc; eller aa er tryptofan og R^b er Boc.
17. Forbindelse ifølge krav 6, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NR}^a\text{-aa-R}^b$ hvori aa er en aminosyre, R^a er alkyl-CO- og R^b er haloalkyl-CO-, hvor alkylgruppen er som definert i krav 6.
18. Forbindelse ifølge krav 17, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NR}^a\text{-aa-R}^b$, hvor aa er acetylalanin, R^a er acetyl eller butyryl, og R^b er $\text{CF}_3\text{-CO-}$.
19. Forbindelse ifølge krav 4, **karakterisert ved** at R^{21} er $-\text{CN}$ og R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er alkyl-CO-; alkenyl-CO-; arylalkenyl-CO-; eller heteroaryl-CO-; hvori alkyl-, alkenyl- og heteroarylgruppen er som definert i krav 4.
20. Forbindelse ifølge krav 19, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$, hvor R^a er acetyl, isovaleryl, dekanoyl, cinnamoyl eller trans-3-(trifluormetyl)cinnamoyl.
21. Forbindelse ifølge krav 19, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$, hvor R^a er propionyl, myristoyl, stearoyl, heksanoyl, krotonyl eller klornikotinoyl.
22. Forbindelse ifølge krav 6, **karakterisert ved** at R^{21} er $-\text{OH}$ og R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er hydrogen; alkyl-O-CO-; alkyl-CO-; alkenyl-CO-; arylalkyl-CO-; arylalkenyl-CO-; eller heteroaryl-CO-, hvori alkyl-, alkenyl-, arylalkyl-, arylalkenyl- og heteroarylgruppen er som definert i krav 6.
23. Forbindelse ifølge krav 7, **karakterisert ved** at R^{21} er $-\text{OH}$ og R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er hydrogen; alkyl-O-CO-, alkenyl-CO-; arylalkyl-CO-; heteroaryl-CO-; sykloalkylalkyl-CO-; eller alkenyl, hvori alkenyl-, arylalkyl-, heteroaryl- og sykloalkylalkylgruppen er som definert i krav 7.
24. Forbindelse ifølge krav 22, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er hydrogen. Troc, acetyl, isovaleroyl, dekanoyl, trans-3-(trifluormetyl)-cinnamoyl, cinnamoyl, hydrocinnamoyl eller fenylacetyl.

25. Forbindelse ifølge krav 22, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er propionyl, myristoyl, stearoyl, heksanoyl, krotonyl eller klornikotinoyl.
26. Forbindelse ifølge krav 23, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-NHR}^a$ hvor R^a er sykloheksylacetyl, sykloheksylpropionyl eller allyl.
27. Forbindelse ifølge krav 4, **karakterisert ved** at R^{21} er $-\text{CN}$ og R^1 er $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ hvori R^a er et beskyttet cystein; alkyl-CO-; eller arylalkenyl-CO-, hvori alkyl- og arylalkenylgruppene er som definert i krav 4.
28. Forbindelse ifølge krav 27, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ hvori R^a er butyryl; trans(trifluormetyl)cinnamoyl eller cinnamoyl.
29. Forbindelse ifølge krav 6, **karakterisert ved** at R^{21} er $-\text{OH}$ og R^1 er $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ hvor R^a er hydrogen; et beskyttet cystein; alkyl-O-CO-; alkyl-CO-; arylalkyl-CO-; eller arylalkenyl-CO-, hvor alkyl-, arylalkyl- eller arylalkenylgruppene er som definert i krav 6.
30. Forbindelse ifølge krav 29, **karakterisert ved** at R^1 er $-\text{CH}_2\text{-OR}^a$ hvor R^a er hydrogen; butyryl; trans(trifluormetyl)cinnamoyl; cinnamoyl eller hydrocinnamoyl.
31. Forbindelse ifølge krav 8, **karakterisert ved** at R^a er valgt fra gruppen som består av hydrogen; S-9-fluorenylmetyl-O-TBDMS-cystein; et cysteinderivat av formel $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-CH(NHProt}^{\text{NH}}\text{)-CO-}$ hvor Prot^{SH} er 9-fluorenylmetyl og Prot^{NH} er Troc; butyryl; (trifluormetyl)cinnamoyl; cinnamoyl; et cysteinderivat av formel $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH}_2\text{-C(=NOProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$ hvor Prot^{SH} er 9-fluorenylmetyl og Prot^{OH} er metoksy; og et cysteinderivat av formel $\text{Prot}^{\text{SH}}\text{-S-CH=C(-OProt}^{\text{OH}}\text{)-CO-}$, hvor Prot^{SH} er 9-fluorenylmetyl og Prot^{OH} er MOM.
32. Forbindelse ifølge krav 7, **karakterisert ved** at R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO- hvor alkylgruppen har et oddetall karbonatomer; ω -sykloheksylalkyl-CO-; alkenyloksykarbonyl; eller alkenyl, hvori alkyl og alkenyl er som definert i krav 7.
33. Forbindelse ifølge krav 5 eller 8, **karakterisert ved** at R^5 er $-\text{OR}''$, hvor R'' er H; alkyl-CO- hvor alkylgruppen har et oddetall karbonatomer; ω -sykloheksylalkyl-CO-; alkenyloksykarbonyl; eller alkenyl, hvori alkyl og alkenyl er som definert i krav 5 eller 8.

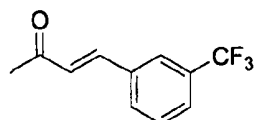
34. Forbindelse ifølge krav 4 eller 6, **karakterisert ved** at R^5 er $-\text{OCOCH}_3$.
35. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 32 og 33, **karakterisert ved** at R^5 er $-\text{OCOCH}_3$.
36. Forbindelse ifølge krav 7 eller 8, **karakterisert ved** at R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H, alkyl-CO- eller alkoksyalkyl, og hvori alkylgruppen er som definert i krav 7 eller 8.
37. Forbindelse ifølge krav 5, **karakterisert ved** at R^{18} er $-\text{OR}$, hvor R er H eller alkyl-CO-, hvori alkylgruppen er som definert i krav 5.
38. Forbindelse ifølge krav 36 eller 37, **karakterisert ved** at R^{18} er $-\text{OH}$.
39. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved** følgende generelle struktur (I):



(I)

hvor R^1 er CH_2NHR^a eller CH_2OR^a , og R^a , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uavhengig valgt fra gruppene definert nedenfor:

R^a
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\text{COCH}=\text{CHPh}$

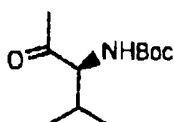
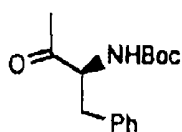


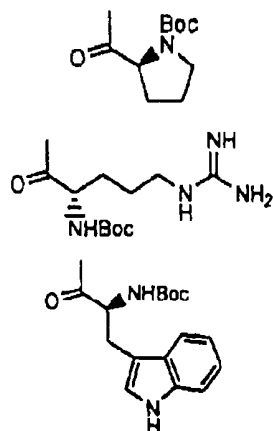
R^5
 OH
 OAc

R^{18}
 OH

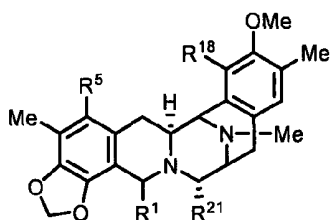
R^{21}
 CN

$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 $\text{CO}-(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$
 $\text{CO}-(R)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$
 $\text{CO}-(S)-\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$





40. Forbindelse ifølge krav 1, **karakteriseret ved følgende generelle struktur (II):**



(II)

5

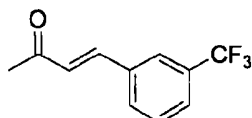
hvor R^1 er CH_2NHR^a eller CH_2OR^a , og R^a , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uafhængig valgt fra gruppene defineret nedenfor:

R^a
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $\text{COCH}=\text{CHPh}$

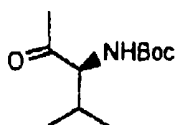
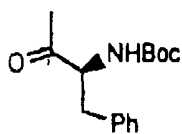
R^5
 OH
 OAc

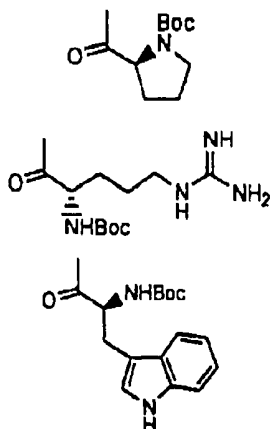
R^{18}
 OH

R^{21}
 CN

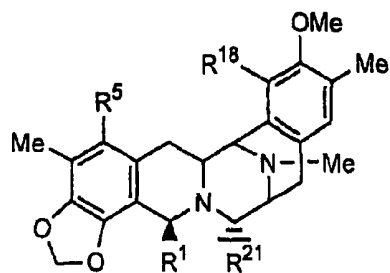


$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 $\text{CO}-(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$
 $\text{CO}-(R)-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCF}_3$
 $\text{CO}-(S)-\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$





41. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved** følgende generelle struktur (I):



(I)

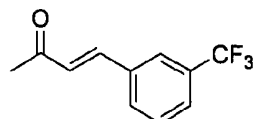
hvor R^1 er $\text{CH}_2\text{-NH-CO-CHCH}_3\text{-NHR}^b$ og R^b , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uavhengig valgt
5 fra gruppene definert nedenfor:

R^b
H
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 COCH_2Ph
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 COCH=CHPh

R^5
OH
OAc

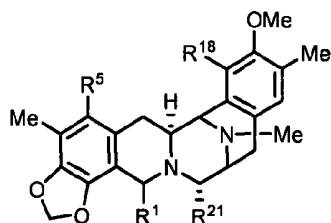
R^{18}
OH

R^{21}
CN



Boc
CSNHPh.

42. Forbindelse ifølge krav 1, **karakteriseret ved** følgende generelle struktur (II):



(II)

hvor R^1 er $\text{CH}_2\text{-NH-CO-CHCH}_3\text{-NHR}^b$ og R^b , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uafhængig valgt

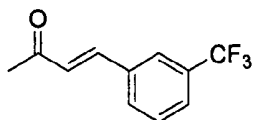
5 fra gruppene defineret nedenfor:

R^b
H
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 COCH_2Ph
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 COCH=CHPh

R^5
OH
OAc

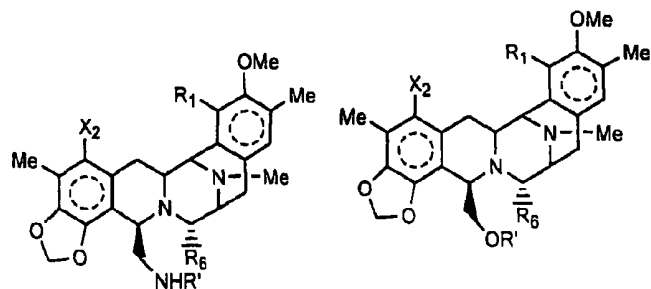
R^{18}
OH

R^{21}
CN



Boc
CSNHPh.

43. Forbindelse ifølge krav 1, **karakteriseret ved** følgende generelle struktur (III) eller (IV):



(III)

(IV)

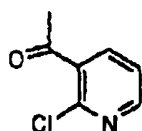
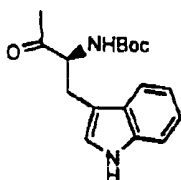
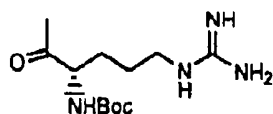
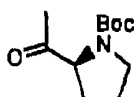
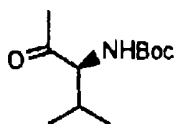
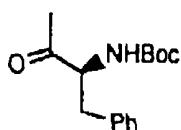
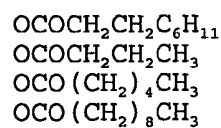
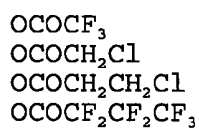
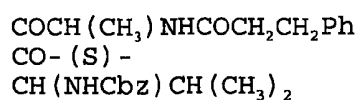
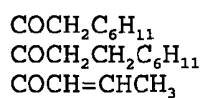
10 hvor R' , X_2 , R_1 og R_6 er hver uafhængig valgt fra gruppene defineret nedenfor:

R'
 $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$
 COCH_2CH_3
 $\text{CO(CH}_2)_4\text{CH}_3$

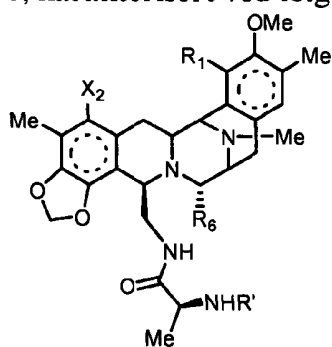
X_2
OH
OAc
 $\text{OCOOCH}_2\text{CH=CH}_2$

R_1
OH
OAc
 $\text{OCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$

R_6
CN



44. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved følgende generelle struktur (V)** :



(V)

hvor R' , X_2 , R_1 og R_6 er hver uavhengig valgt fra gruppene definert nedenfor:

R'

CH₂CH=CH₂
 COCH₂CH₃
 CO(CH₂)₄CH₃

COCH₂C₆H₁₁
 COCH₂CH₂C₆H₁₁
 COCH₂Ph
 COCH₂CH₂Ph
 COCH=CHCH₃
 COCH(CH₃)NHCCH₂CH₂Ph
 CO-(S)-CH(CH₃)NHCOCF₃
 CO-(R)-CH(CH₃)NHCOCF₃
 CO-(S)-
 CH(NHCbz)CH(CH₃)₂
 Boc

X₂

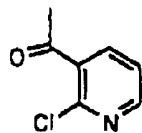
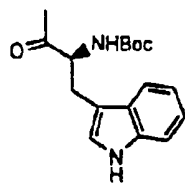
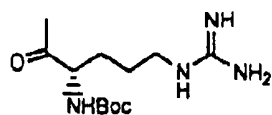
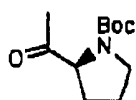
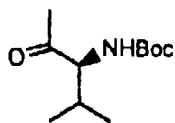
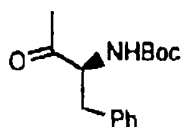
OH
 OAc
 OCOOCH₂CH=CH₂
 OCOCF₃
 OCOCH₂Cl
 OCOCH₂CH₂Cl
 OCOCF₂CF₂CF₃

R₁

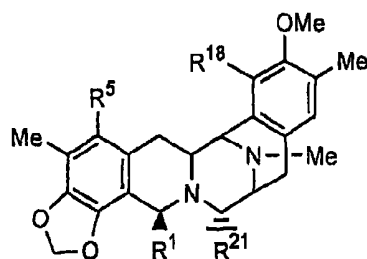
OH
 OAc
 OCOCH₂C₆H₁₁
 OCOCH₂CH₂C₆H₁₁
 OCOCH₂CH₂CH₃
 OCO(CH₂)₄CH₃
 OCO(CH₂)₈CH₃

R₆

CN



45. Forbindelse ifølge krav 1, **karakterisert ved** følgende generelle struktur (I):



(I)

hvor R^1 er CH_2NHR^a , CH_2OR^a eller $\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH(CH}_3\text{)-NHR}^a$; og R^a , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uavhengig valgt fra gruppene definert nedenfor:

R^a

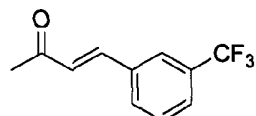
H

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

COCH_2Ph

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

COCH=CHPh



$\text{COCH(CH}_3\text{)NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

$\text{CO-(S)-CH(CH}_3\text{)NHCOCF}_3$

$\text{CO-(R)-CH(CH}_3\text{)NHCOCF}_3$

$\text{CO-(S)-CH(NHCbz)CH(CH}_3\text{)}_2$

Boc

R^5

OH

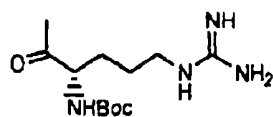
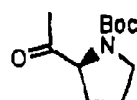
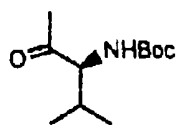
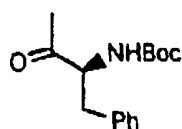
OAc

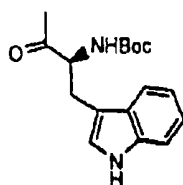
R^{18}

OH

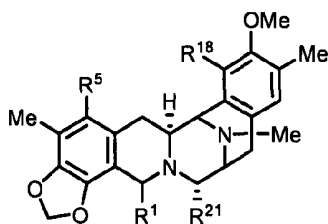
R^{21}

OH





46. Forbindelse ifølge krav 1, **karakteriseret ved følgende generelle struktur (II):**



(II)

- 5 hvori R^1 er CH_2NHR^a , CH_2OR^a eller $\text{CH}_2\text{-NH-CO-CHCH}_3\text{-NHR}^a$; og R^a , R^5 , R^{18} og R^{21} er hver uafhængig valgt fra gruppene defineret nedenfor:

R^a

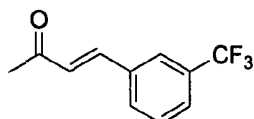
H

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

COCH_2Ph

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

COCH=CHPh



$\text{COCH(CH}_3\text{)NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

$\text{CO-(S)-CH(CH}_3\text{)NHCOCF}_3$

$\text{CO-(R)-CH(CH}_3\text{)NHCOCF}_3$

$\text{CO-(S)-CH(NHCBz)CH(CH}_3\text{)}_2$

Boc

R^5

OH

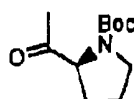
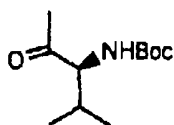
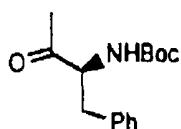
OAc

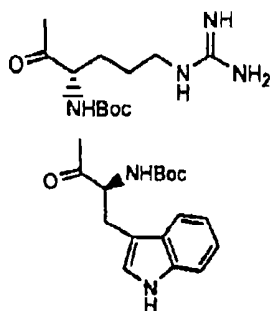
R^{18}

OH

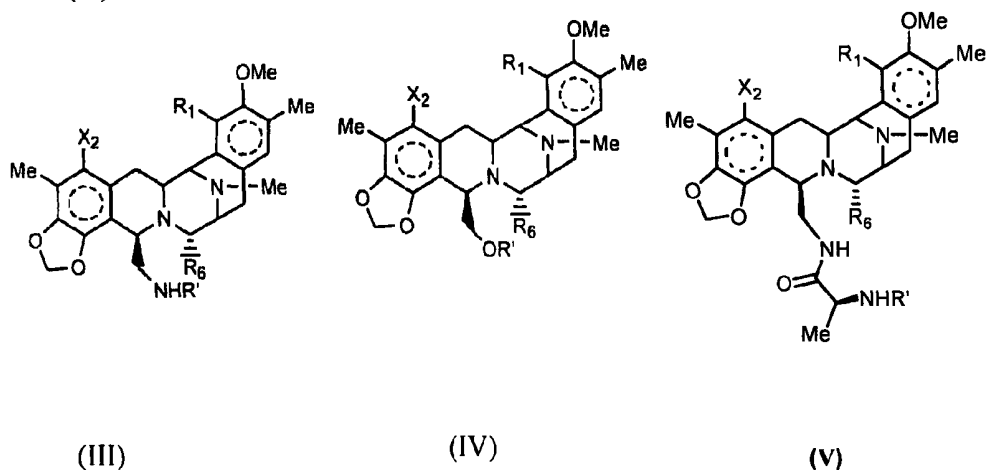
R^{21}

OH





47. Forbindelse ifølge krav 1, **karakteriseret ved** følgende generelle struktur (III), (IV) eller (V):



5 hvori R' , X_2 , R_1 og R_6 er hver uafhængig valgt fra gruppene defineret nedenfor:

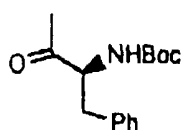
R'
H
 $CH_2CH=CH_2$
 $COCH_2CH_3$
 $CO(CH_2)_4CH_3$

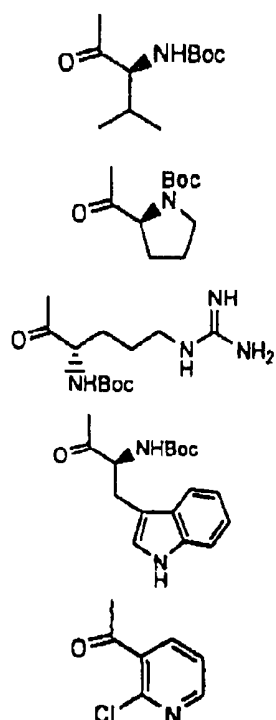
$COCH_2C_6H_{11}$
 $COCH_2CH_2C_6H_{11}$
 $COCH_2Ph$
 $COCH_2CH_2Ph$
 $COCH=CHCH_3$
 $COCH(CH_3)NHCOCCH_2CH_2Ph$
CO- (S) -
 $CH(NHCbz)CH(CH_3)_2$
Boc

X_2
OH
OAc
 $OCH_2CH=CH_2$
 $OCOCCH_2CH=CH_2$
 $OCOCF_3$
 $OCOCCH_2Cl$
 $OCOCCH_2CH_2Cl$
 $OCOCF_2CF_2CF_3$

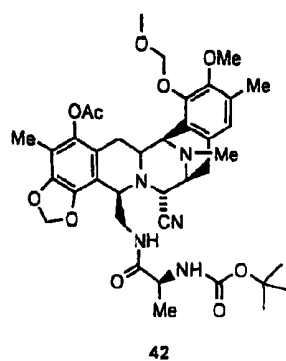
R_1
OH
OAc
OMOM
 $OCOCCH_2C_6H_{11}$
 $OCOCCH_2CH_2C_6H_{11}$
 $OCOCCH_2CH_2CH_3$
 $OCO(CH_2)_4CH_3$
 $OCO(CH_2)_8CH_3$

R_6
OH

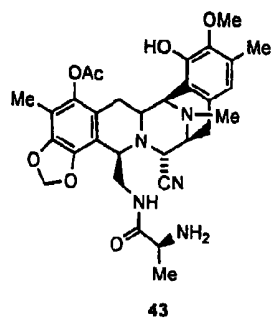




48. Forbindelse, karakterisert ved formelen:

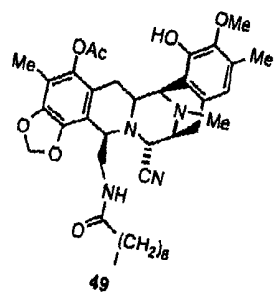
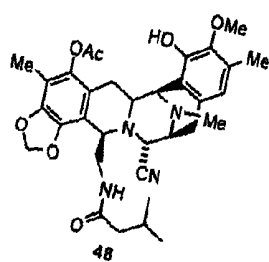
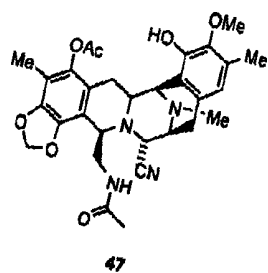
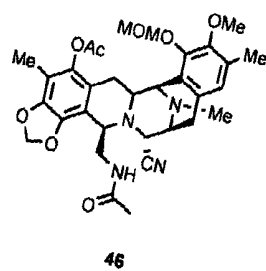
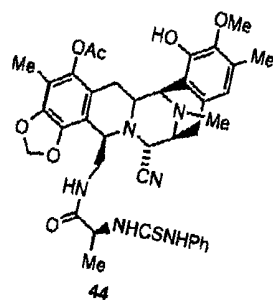


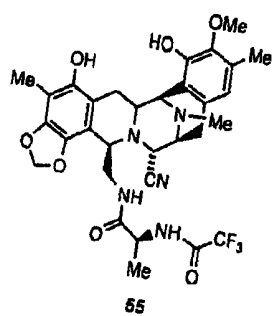
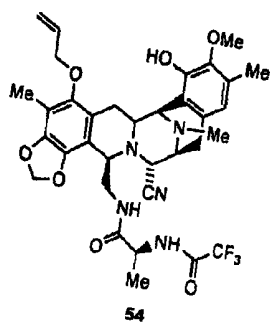
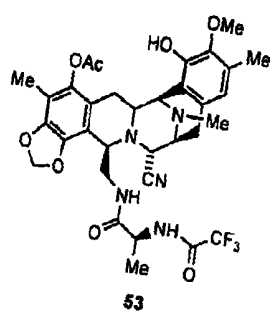
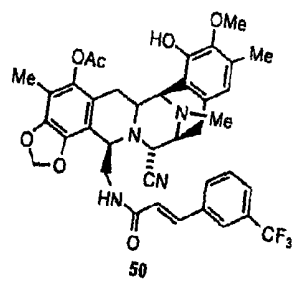
42



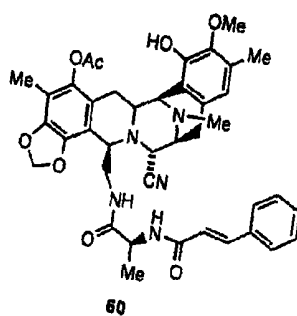
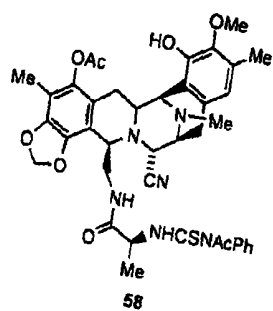
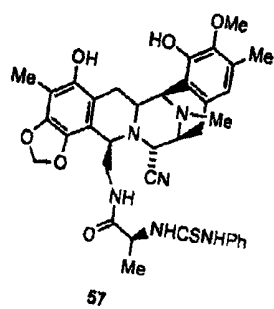
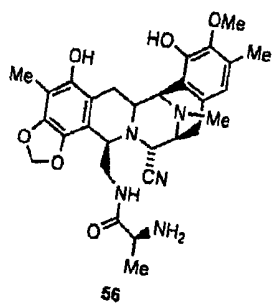
43

265

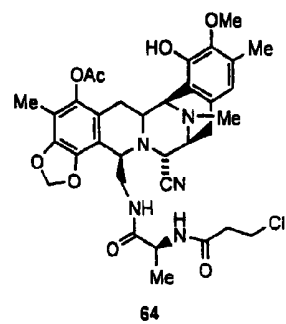
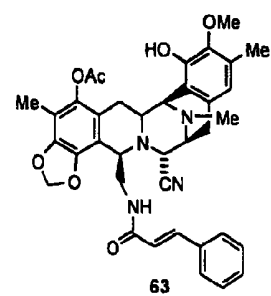
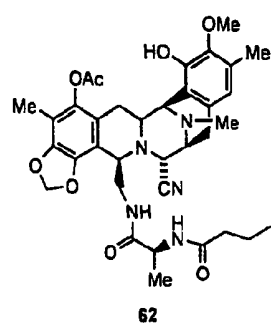
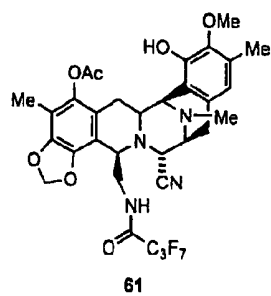




267



268

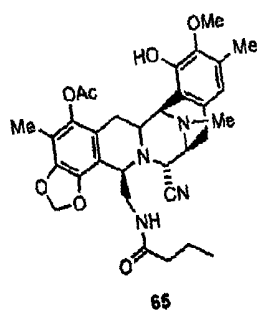


5

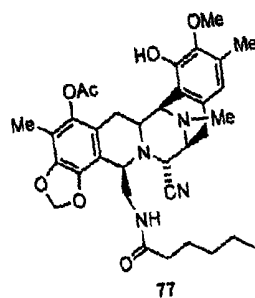
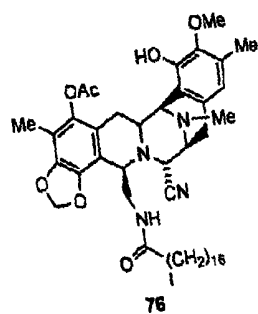
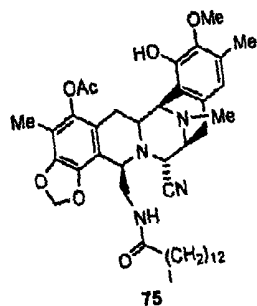
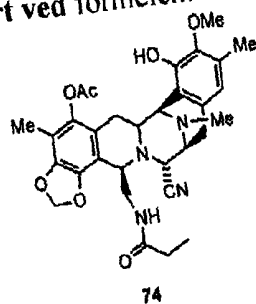
10

eller

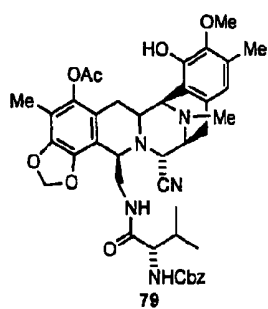
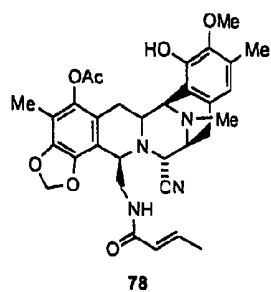
269



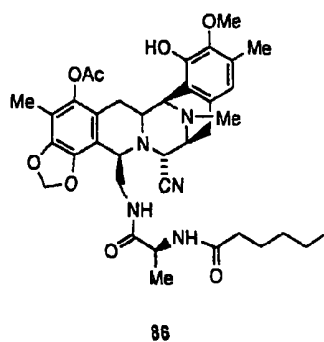
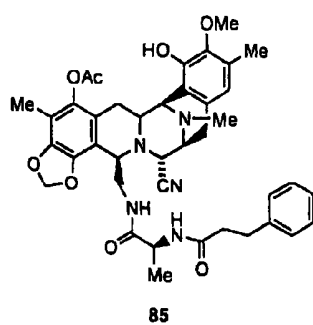
49. Forbindelse, karakteriseret ved formelen:



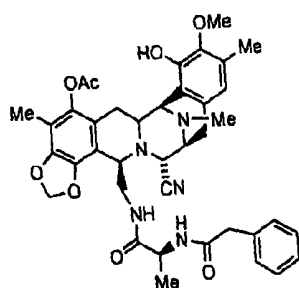
270



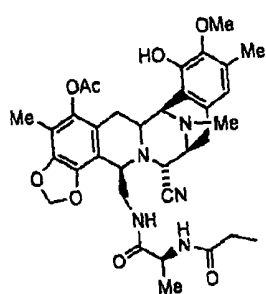
5



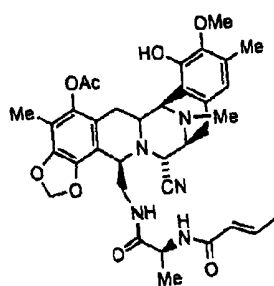
271



87

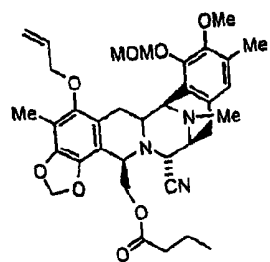


88



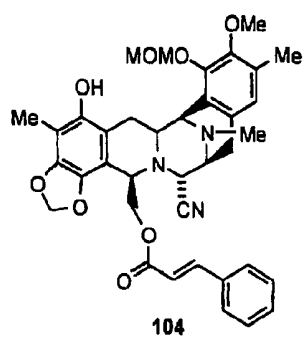
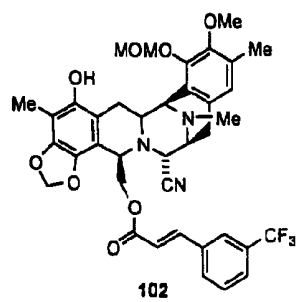
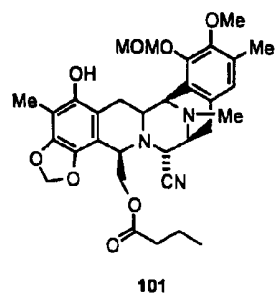
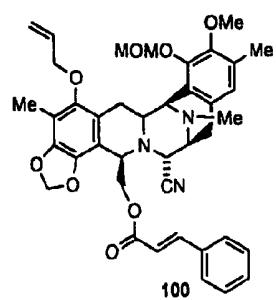
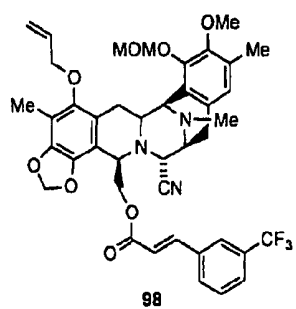
89

5

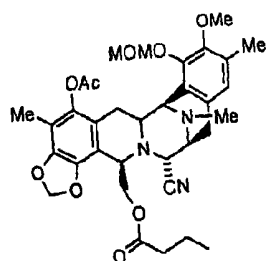


97

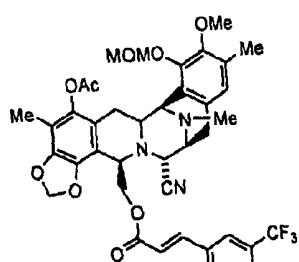
272



273

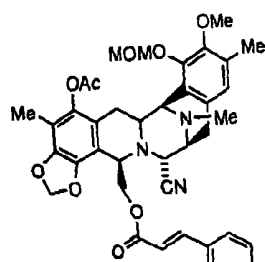


105

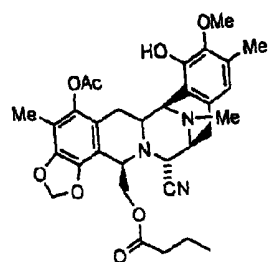


106

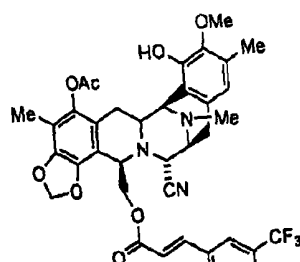
5



108

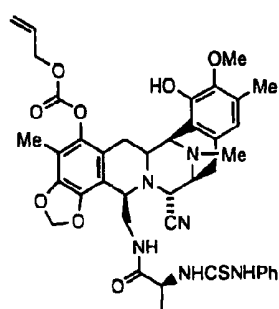
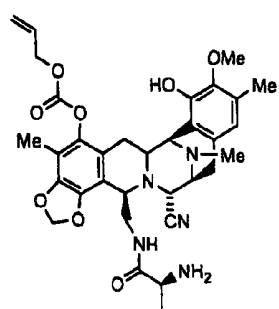
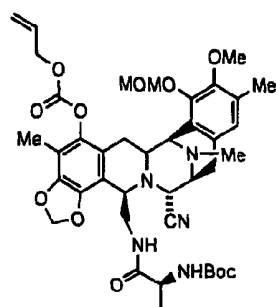
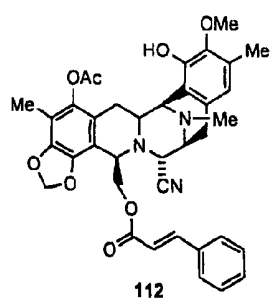


109

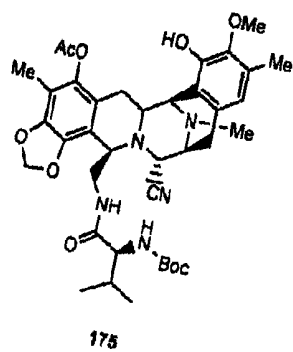
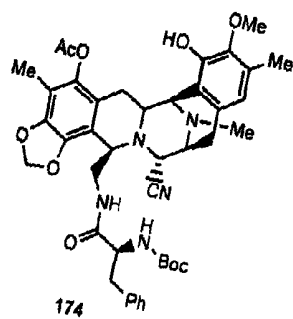
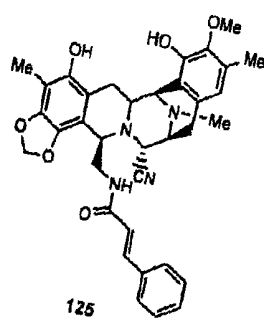
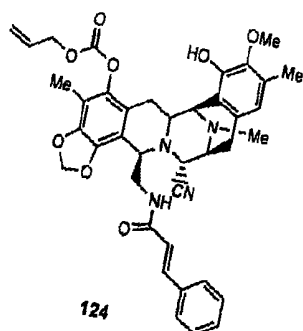


110

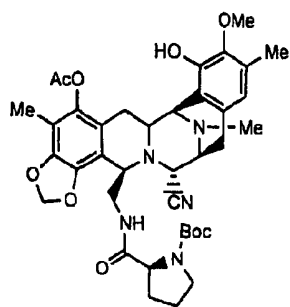
274



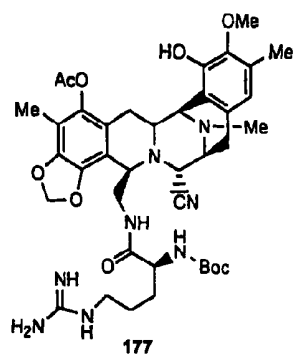
275



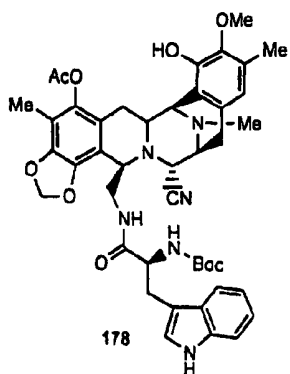
276



176

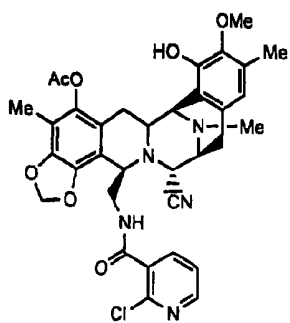


177



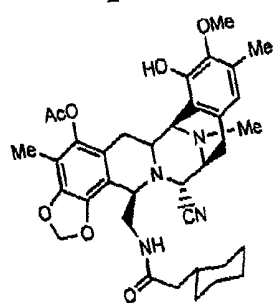
178

5

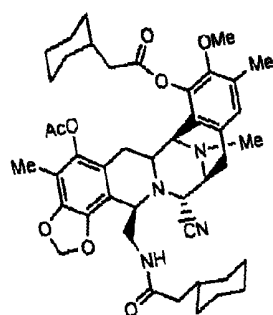


180

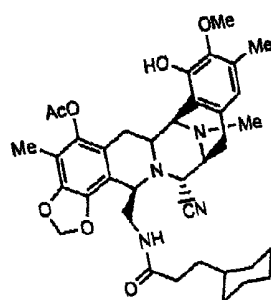
277



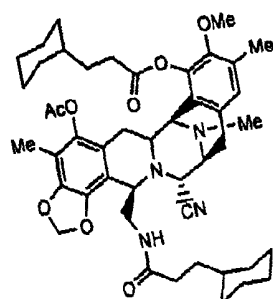
182



183

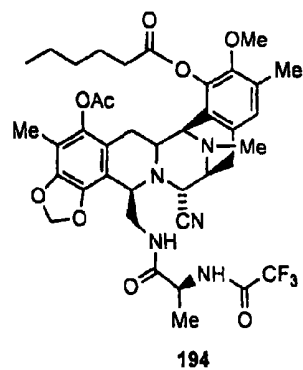
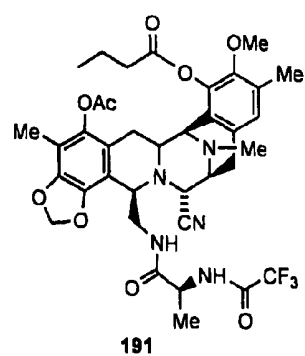
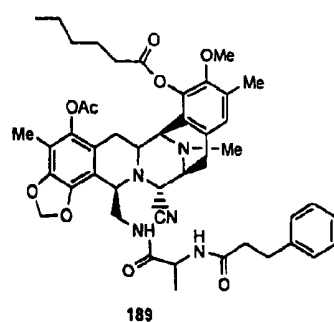
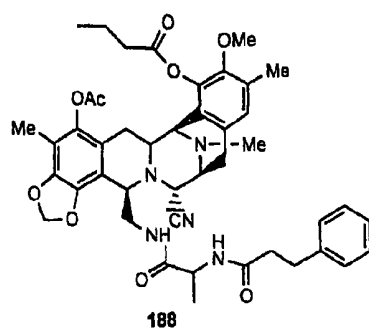


184

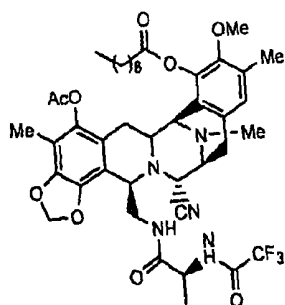


185

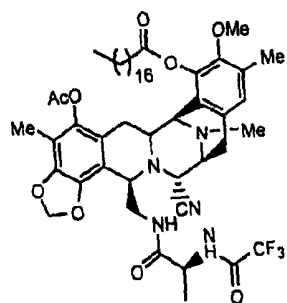
278



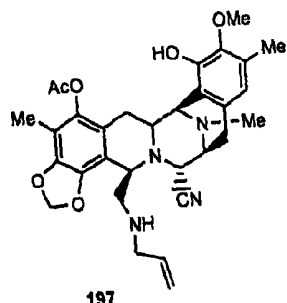
279



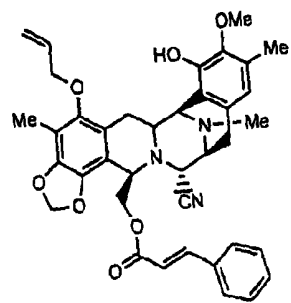
195



196



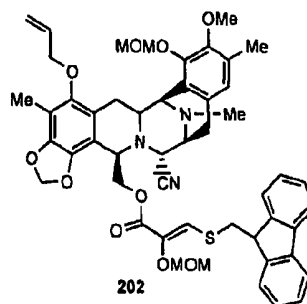
197



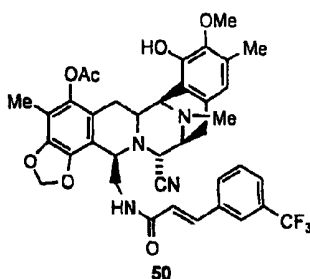
198

eller

280

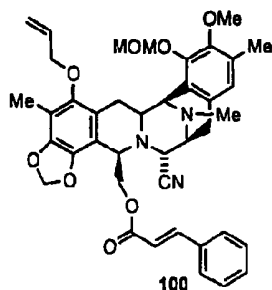


50. Forbindelse ifølge krav 48, **karakterisert ved** formel (50):

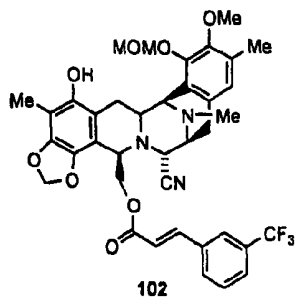


5

51. Forbindelse ifølge krav 49, **karakterisert ved** formel (100):



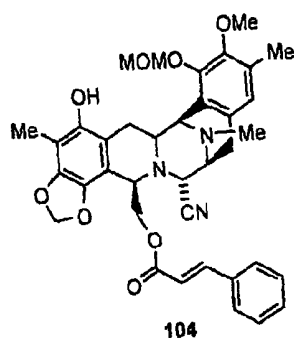
52. Forbindelse ifølge krav 49, **karakterisert ved** formel (102):



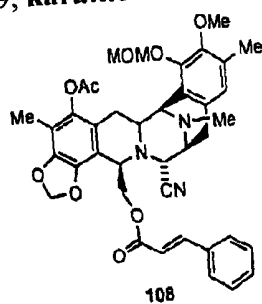
10

53. Forbindelse ifølge krav 49, **karakterisert ved** formel (104):

281

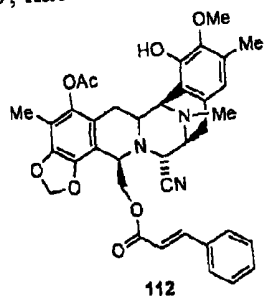


54. Forbindelse ifølge krav 49, **karakteriseret ved** formel (108):

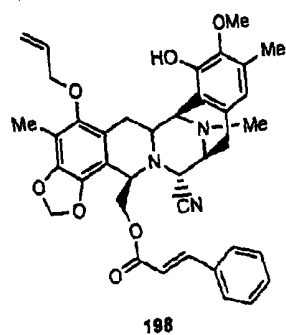


5

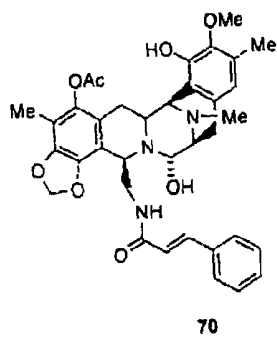
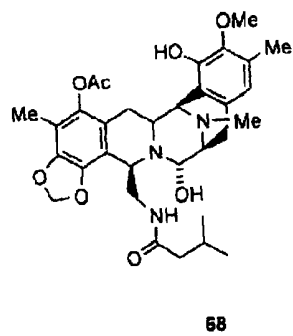
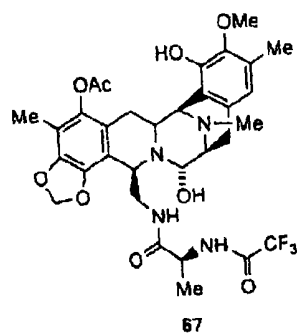
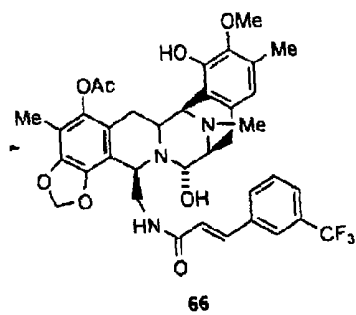
55. Forbindelse ifølge krav 49, **karakteriseret ved** formel (112):



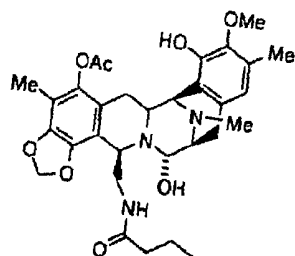
56. Forbindelse ifølge krav 49, **karakteriseret ved** formel (198):



57. Forbindelse, karakteriseret ved formel:

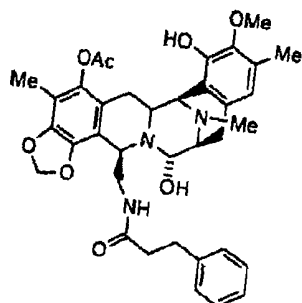


283

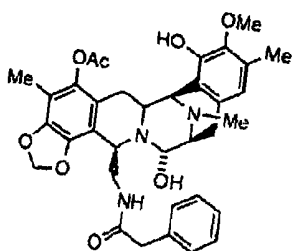


71

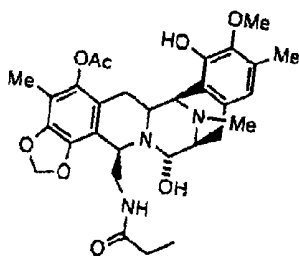
58. Forbindelse, karakteriseret ved formel:



80

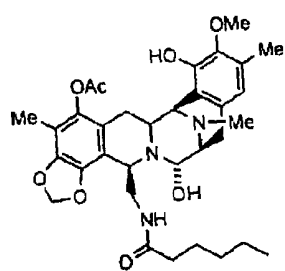


81

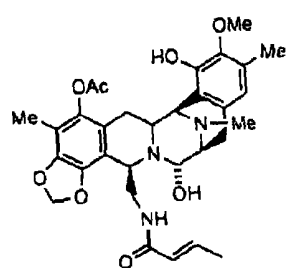


82

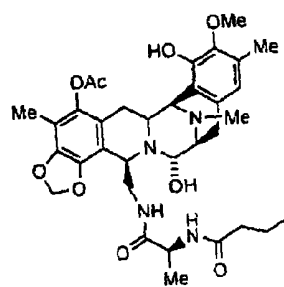
284



83

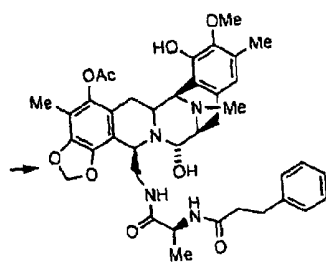


84



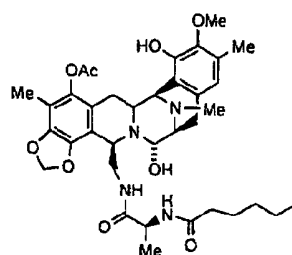
91

5

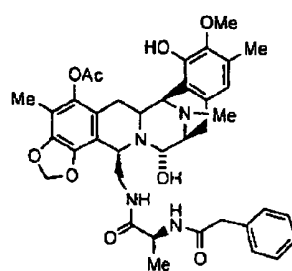


92

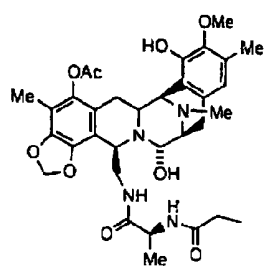
285



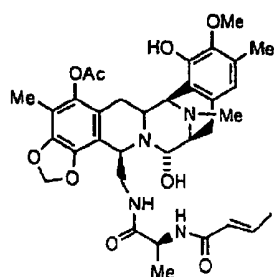
93



94

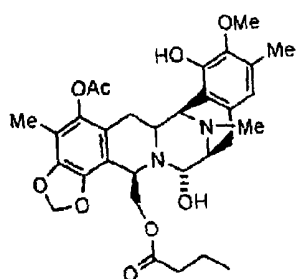


95

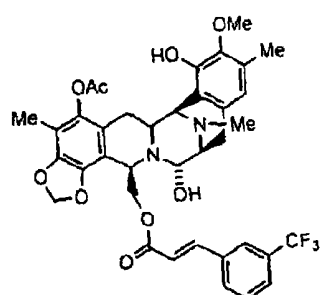


96

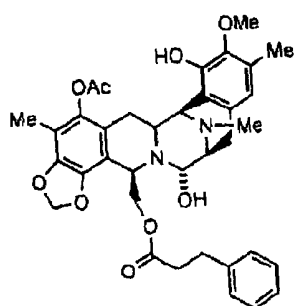
286



113

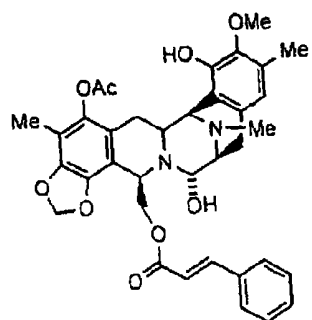


114



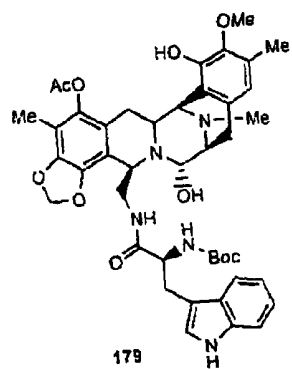
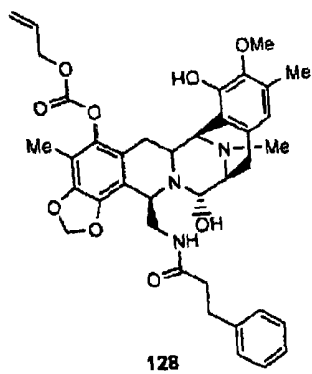
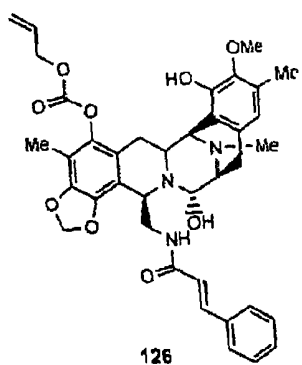
115

5



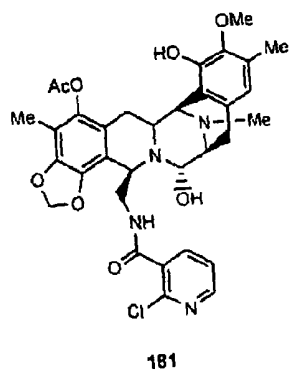
116

287

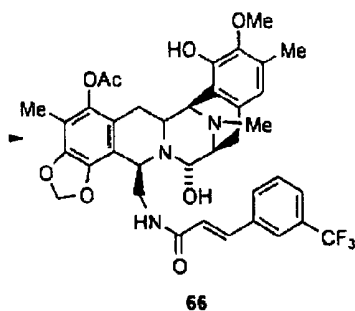


5

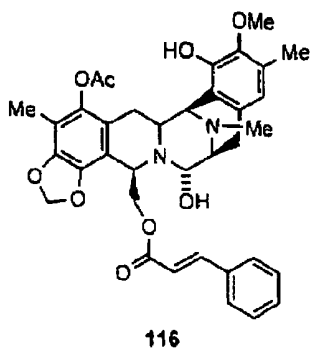
eller



59. Forbindelse ifølge krav 57, **karakterisert ved** formel (66):



5 60. Forbindelse ifølge krav 58, **karakterisert ved** formel (116),:



61. Farmasøytisk preparat, **karakterisert ved** at det omfatter en forbindelse ifølge
10 hvilket som helst av kravene 1-60, sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

62. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-60 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling av en tumor.