

(19) C2 (11) 129055 (13) UA

(98) а/с 24, м. Київ, 01135
(85) 2021-07-16
(74) Бочаров Максим Анатолійович, (UA)
(45) [2025-01-01]
(43) [2021-11-10]
(24) 2025-01-02
(22) 2019-12-17
(12) Патент України (на 20 р.)
(21) а202104151
(46) 2025-01-01

(86) PCT/EP2019/085544 2019-12-17

(30) 18382934.0 2018-12-17 EP

(54) ПРОТИРАКОВІ СПОЛУКИ ANTICANCER COMPOUNDS

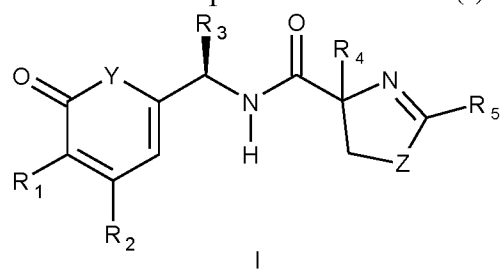
(56) WO 2010/137351 A1, 02.12.2010 2 WO 2009/054983 A1, 30.04.2009 2 Total Synthesis of Pyrophen and Campyrones A-C / KEITH P. R EBER ET AL. // JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS. 2018. Vol. 81. No. 2. Pages 292 - 297 3

(71) ФАРМА МАР, С.А. ES ФАРМА МАР, С.А. ES PHARMA MAR, S.A. ES

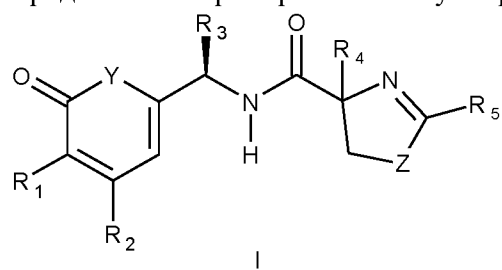
(72) Мартін Лопес Марія Хесус ES Мартин Лопес Марія Хесус ES Martín López, María Jesús ES Родрігес Асебес Ра кель ES Родригес Асебес Ракель ES Rodríguez Acebes, Raquel ES Крус Лопес Патрісія Хема ES Крус Лопес Патрисия Хема ES Cruz López, Patricia Gema ES Франсеш Соллосо Андрес М. ES Франсеш Соллосо Андрес М. ES Francesch Sollo so, Andrés M. ES Куевас Марчанте Марія дель Кармен ES Куэвас Марчанте Марія дель Кармен ES Cuevas Marchante, M aria del Carmen ES

(73) ФАРМА МАР, С.А. ES ФАРМА МАР, С.А. ES PHARMA MAR, S.A. ES

Anticancer compounds of formula (I) and derivatives thereof are provided.



Представлені протиракові сполуки формули I і їхні похідні.

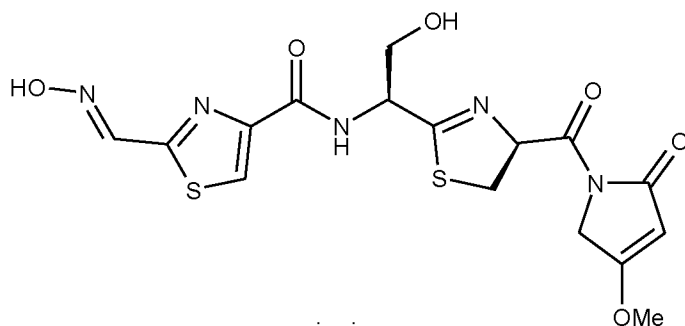


Даний винахід стосується нових протиракових сполук, їхнього застосування як протиракових засобів, їхніх фармацевтичних композицій і способів їхнього синтезу.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

В 1957 році Ямагучі і ін. повідомили про виділення альтіоміцину з *Streptomyces*, що належить до *Streptomyces althioticus*, n. sp (Yamaguchi, H et al. J. of Antibiotics A, 1957, 10, 195-200). В цій статті також розкрита його антибіотична активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій.

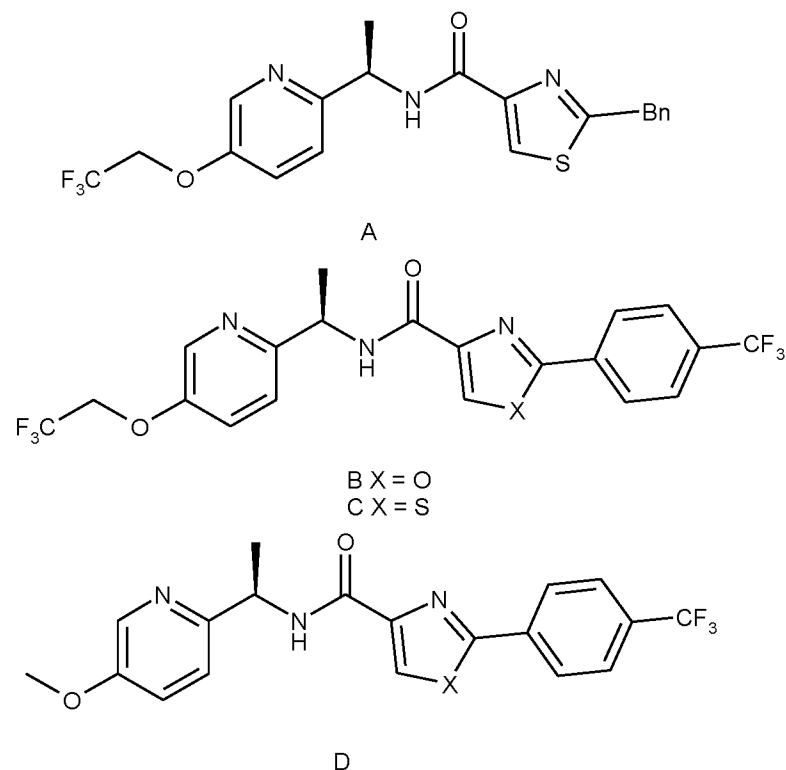
Структура цієї сполуки була з'ясована в 1974 р. Umezawa et al. (J. of Antibiotics, 1974, 27, 897-899).



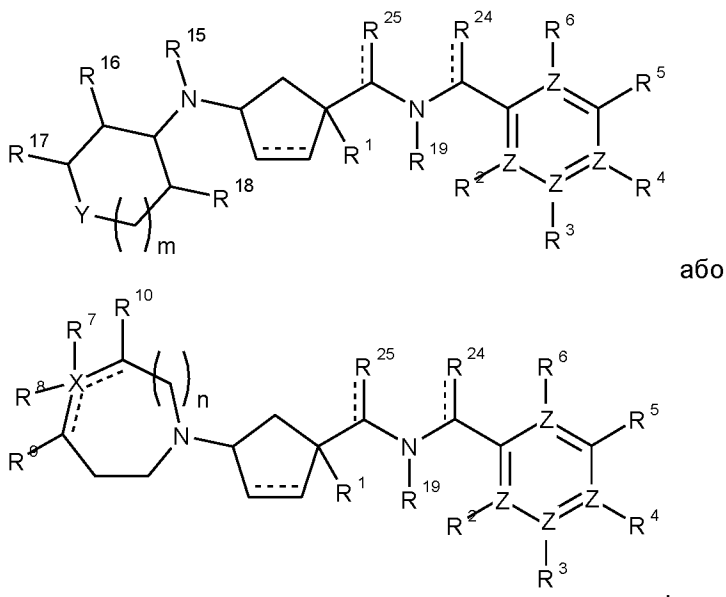
альтіоміцин

Цитотоксична активність альтіоміцину проти кількох клітинних ліній раку шлунка і печінки описана в публікації міжнародної патентної заявки WO2002066046. Зокрема, значення IC_{50} альтіоміцину знаходиться в мікромолярному діапазоні відносно клітинних ліній раку шлунка SNU-638, SNU-216 і AGS (0,77 мкМ, 0,77 мкМ і 0,85 мкМ, відповідно) і проти клітинних ліній раку печінки HepG2, Hep3B і SK-HEP-1 (1,43 М, 0,88 М і 0,81 М, відповідно).

В публікації міжнародної патентної заявки WO2010137351 описані сполуки A-D, які мають блокувальну активність кальцієвих каналів Т-типу або натрієвих каналів, що залежать від напруги, як тетродотоксин-чутливих (TTX-S) блокаторів, таких як $Nav_{1.3}$ і $Nav_{1.7}$, зі значеннями IC_{50} в мікромолярному діапазоні. В цій патентній заявці також розкрито застосування цих сполук для лікування кількох захворювань, включаючи рак.



В публікації міжнародної патентної заявки WO2005014537 розкрита сполука загальної формули:



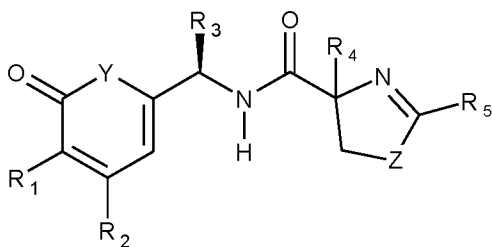
де R^1 - R^{10} , R^{15} - R^{19} , R^{24} - R^{25} , X, Y, Z, m і n набувають кілька значень;

які є модуляторами активності хемокинових рецепторів, і їхнє застосування для профілактики або лікування запальних і імунорегуляторних порушень і захворювань.

Оскільки рак є основною причиною смерті у тварин і людей, робилися і продовжують робитися зусилля з отримання додаткових протипухлинних терапевтичних засобів, які є як активними, так і безпечними для пацієнтів, які їх приймають, які страждають на рак.

СУТЬ ВИНАХОДУ

В першому аспекті даний винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру:



де:

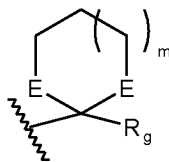
R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_3 вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R_4 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$,



$-(C=CH_2)R_g$ і $-(C=CH_2)OR_a$; або R_5 являє собою групу $-(C=CH_2)R_g$, де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожен групу E незалежно вибирають з O і S ;

Y і Z незалежно вибирають з $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$ і $-(NProt^{NH})-$, де $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміногрупи;

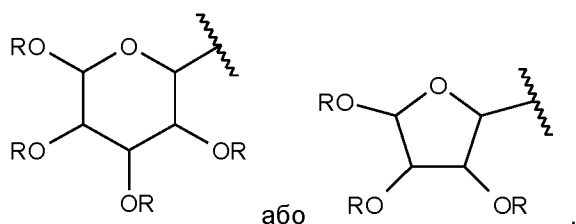
Кожну групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH , заміщеного або незаміщеного C_1-C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{24} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ і $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу з R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C_1-C_{12} алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і групи формули:



де кожен групу R , при кожній появі, незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1-C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксibenзиліден-ацеталів;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

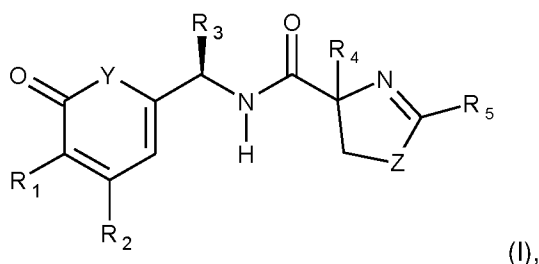
кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH , заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло- C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C_1-C_{12} алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2-C_{12} алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2-C_{12} алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, $OP(=O)(OR_y)_2$, NR_yR_z , $NR_yC(=O)R_z$, $NR_yC(=O)OR_z$, $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково

можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z і $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілокси груп, які містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , і причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільні групи, які заміщені арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях).

В додатковому аспекті даний винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру



де:

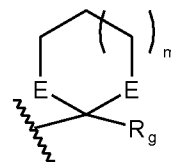
R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_3 вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R_4 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-$



$NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$ і $-(C=O)NR_cR_d$; або R_5 являє собою групу , де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожен групу E незалежно вибирають з O і S;

Y і Z незалежно вибирають з $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$ і $-(NProt^{NH})-$, де $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміногрупи;

кожну групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ і $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу з R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C_1 - C_{12} алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ і $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH , заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z і $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілокси груп, які містять алкоксигрупу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , і причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в вказаном(-их) кільці(-ях).

В додатковому аспекті даного винаходу надається фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і фармацевтично прийнятний носій.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається лікарська форма, яка містить фармацевтичну композицію за даним винаходом.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сполука, фармацевтична композиція або лікарська форма за даним винаходом для застосування як лікарського засобу.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сполука, фармацевтична композиція або лікарська форма за даним винаходом для застосування при лікуванні раку.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається застосування сполуки, фармацевтичної композиції або лікарської форми за даним винаходом для виробництва лікарського засобу, переважно для лікування раку.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається спосіб профілактики або лікування раку, який включає введення ефективної кількості сполуки за даним винаходом, введення ефективної

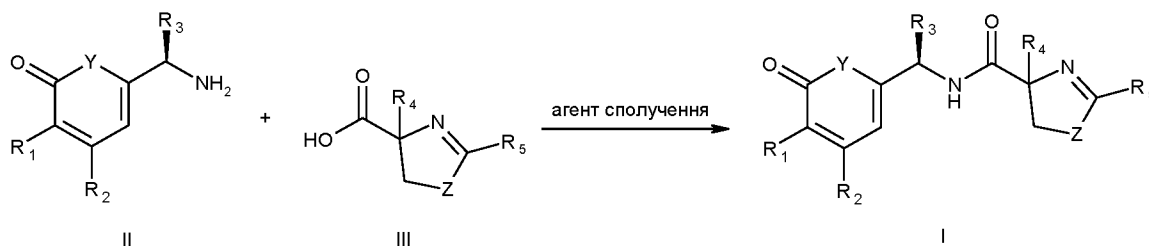
кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом або введення ефективної кількості лікарської форми за даним винаходом пацієнту, який потребує цього, зокрема людині.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається застосування сполуки за даним винаходом для лікування раку.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається набір, який містить терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій. Набір переважно призначений для лікування раку.

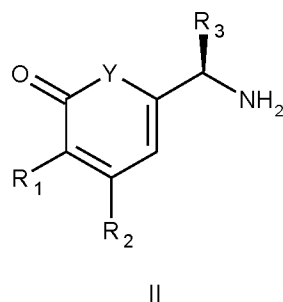
В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається спосіб отримання сполук формули I або їхньої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який включає реакцію сполучення сполуки формули II зі сполукою формули III відповідно до схеми I:

Схема I



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено для сполуки формули I, або, за необхідністю, захищеною відповідним чином групою.

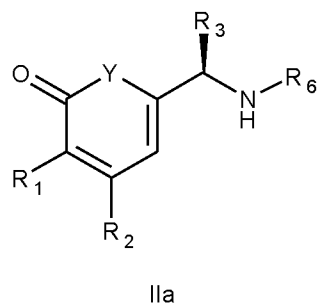
В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається застосування проміжних сполук формули II або їхньої солі:



де R_1 , R_2 , R_3 і Y є такими, як

визначено для сполук формули I, або, за необхідністю, захищеною відповідним чином групою, у виробництві сполук формули I, визначених в даному описі, або їхньої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надаються проміжні сполуки формули IIa:



де:

R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, галоген-заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R₆ вибирають з водню і карбаматної захисної групи для аміногрупи;

Y вибирають з -O-, -S-, -(NH)- і -(NProt^{NH})-, де Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміногрупи, за умови, що, коли R₂ являє собою водень, то Y вибирають з -O- і -S-;

R_a вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₂₄алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкінілу, заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу з R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

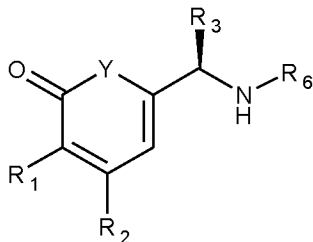
R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C₁-C₁₂ алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z, OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z і NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково замщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілокси груп, які містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково замщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y, і причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C₁-C₁₂ алкільних груп, C₁-C₁₂ алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C₁-C₁₂ алкільні групи, які заміщені арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C₁-C₁₂ алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях);

або їхні солі.

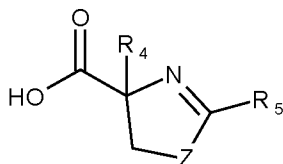
В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається застосування проміжних сполук формули IIc або їхніх солей:



IIc

де R_1 , R_2 , R_3 і Y є такими, як визначено для сполук формули I, або, за необхідністю, захищеною відповідним чином групою, і R_6 вибирають з водню і карбаматної захисної групи для аміногрупи, у виробництві сполук формули I, визначених в даному описі, або їхньої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

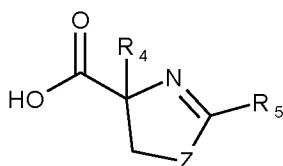
В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається застосування проміжних сполук формули III або їхніх солей:



III

де R_4 , R_5 і Z є такими, як вони визначені для сполук формули I, або, за необхідністю, захищеною відповідним чином групою, для отримання сполук формули I, визначених в даному описі, або їхньої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надаються проміжні сполуки формули IIIa:



IIIa

де R_4 вибирають з незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, $-(C=CH_2)R_g$ і



$(C=CH_2)OR_a$; або R_5 являє собою групу, де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожен групу E незалежно вибирають з O і S ;

Z вибирають з $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$ і $-(NProt^{NH})-$, де $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміногрупи;

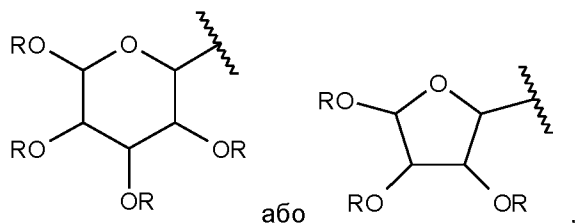
кожен групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH , заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ і $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожен групу з R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного

або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₁₂ алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і групи формули:



де кожну групу R, при кожній появі, незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C₁-C₆ алкільної групи, заміщеного або незаміщеного -(C=O)-(C₁-C₆)алкілу і заміщеного або незаміщеного -(C=O)NH(C₁-C₆)алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксибензиліден-ацеталів;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло-C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, -(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C₁-C₁₂ алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z, OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z і NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, аралкільних груп, які містять алкільні групи, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілокси груп, які містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y, і причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C₁-C₁₂ алкільних груп, C₁-C₁₂ алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C₁-C₁₂ алкільні групи, які заміщені арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C₁-C₁₂ алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(-их) кільці(-ах); або

їхні солі.

В ще одному аспекті даного винаходу надається виділення сполуки 1 з губки ряду Lithistida, сімейства Theonellidae, рода Discodermia (du Voeage 1869), і утворення похідних з виділеної сполуки.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається очищена сполука 1.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сполука 1.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сполука 1 з чистотою вище приблизно 80 %, вище приблизно 90 %, вище приблизно 95 %, вище приблизно 98 %, вище приблизно 99 %, вище приблизно 99,5 % або вище приблизно 99,9 %.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сполука 1 в аморфній формі.

В ще одному аспекті даного винаходу надається сполука 1 в кристалічній формі.

В додатковому аспекті надається композиція, яка містить сполука 1 в кристалічній формі. В ще одному варіанті здійснення композиція може містити сполуку 1, яка знаходиться в кристалічній формі на щонайменше 30 %, щонайменше 50 %, щонайменше 75 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 99 % або приблизно 100 %.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір сполуки 1.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається сольват сполуки 1, наприклад гідрат.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається стабільна композиція сполуки 1.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається тверда фармацевтична композиція (включаючи таблетку, пілюлю, капсулу або гранулу) або рідка композиція (включаючи розчин, суспензію або емульсію) сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

В ще одному додатковому аспекті даного винаходу надається фармацевтична композиція, адаптована для перорального, місцевого або парентерального введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

Наведені нижче варіанти здійснення застосовуються до всіх аспектів даного винаходу.

В сполуках, визначених в даному описі формулою Маркуша, групи можуть бути вибрані відповідно до наступних рекомендацій:

Алкільні групи можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими і переважно мають від 1 до приблизно 24 атомів вуглецю. Один з переважних класів алкільних груп має від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один з переважних класів алкільних груп має від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю або від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є алкільні групи, які містять 1, 2, 3 або 4 атома вуглецю. Метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил і ізобутил є особливо переважними алкільними групами у сполуках за даним винаходом. Використовуваний в даному описі термін алкіл, якщо не указано інше, стосується як циклічних, так і нециклічних груп, хоча циклічні групи будуть містити не менше трьох вуглецевих членів в кільці.

Циклоалкілалкільні групи являють собою нециклічні алкільні групи, заміщені циклоалкільною групою. Переважний клас циклоалкілалкільної групи має циклоалкільний фрагмент, який містить від 3 до приблизно 6 атомів вуглецю в кільці, і алкільний фрагмент, який містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один переважний клас циклоалкілалкільних груп має циклоалкільний фрагмент, який містить від 3 до приблизно 4 атомів вуглецю в кільці, і алкільний фрагмент, який містить від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Циклопропілметил є особливо переважною циклоалкільною групою у сполуках за даним винаходом.

Переважні алкенільні і алкінільні групи у сполуках за даним винаходом можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, мати один або більше ненасичених зв'язків і містити від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. Ще один переважний клас алкенільних і алкінільних груп має від 2 до приблизно 8 атомів вуглецю або від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є алкенільні і алкінільні групи, які містять 2, 3 або 4 атома вуглецю. Використовувані в даному описі терміни алкеніл і алкініл стосуються як циклічних, так і нециклічних груп, хоча циклічні групи будуть містити не менше трьох вуглецевих членів в кільці.

Прийнятні арильні групи у сполуках за даним винаходом включають сполуки з одним або кількома кільцями, включаючи сполуки з кількома кільцями, які містять окремі і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи містять від 1 до 3 відділених і/або конденсованих кілець і від 6 до приблизно 18 кільцевих атомів вуглецю. Переважно арильні групи містять від 6 до приблизно 14 кільцевих атомів вуглецю. Особливо переважні арильні групи включають заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений нафтил, заміщений або незаміщений біфеніл, заміщений або незаміщений фенантрин і заміщений або незаміщений антрин. Найбільш переважною арильною групою є заміщений або незаміщений феніл.

Прийнятні гетероциклічні групи можуть бути насиченими або ненасиченими і включають гетероароматичні і гетероаліциклічні групи, останні з яких можуть бути частково ненасиченими, причому як ароматичні, так і аліциклічні гетероциклічні групи містять від 1 до 3 відділених і/або конденсованих кілець і від 5 до приблизно 18 кільцевих атомів. Переважно гетероароматичні і гетероаліциклічні групи містять від 5 до приблизно 10 кільцевих атомів, більш переважно 5, 6 або 7 кільцевих атомів. Прийнятні гетероароматичні групи у сполуках за даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і включають, наприклад, кумариніл, включаючи 8-

кумариніл, хіноліл, включаючи 8-хіноліл, ізохіноліл, піридил, піразиніл, піразоліл, піримідиніл, фурил, піроліл, тієніл, тiazоліл, іzотiazоліл, тriaзоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, піридазиніл, триазиніл, цинолініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридил. Прийнятні гетероаліциклічні групи у сполуках за даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і включають, наприклад, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тiazепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, 3-азабіцикло[4.1.0]гептил, 3H-індоліл і хінолізиніл.

Гетероциклоалкільні групи являють собою нециклічні алкільні групи, заміщені гетероциклічною групою. Переважний клас гетероциклоалкільної групи має гетероциклічний фрагмент, який містить від 5 до приблизно 10 кільцевих атомів і 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N і S, і алкільний фрагмент, який містить від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще один переважний клас циклоалкілалкільних груп має гетероциклічний фрагмент, який містить від 5 до 6 кільцевих атомів і 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з O і N, і алкільний фрагмент, який містить від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є заміщений або незаміщений морфоліно-C₃-C₅алкіл і заміщений або незаміщений піперазиніл-C₃-C₅алкіл. [4λ²-морфолін]-(CH₂)₄- і [1-метил-4λ²-піперазин]-(CH₂)₃ є найбільш переважними гетероциклоалкільними групами у сполуках за даним винаходом.

Прийнятні моносахариди включають альдози, сахарид, що несе альдегідну функціональну групу в кінцевому положенні, і більш конкретно альдогексозу, сахарид з 6 атомами вуглецю, або альдопентозу, сахарид з 5 атомами вуглецю. Зокрема, вказані моносахариди можуть представлять алозу, альтрозу, глюкозу, манозу, гулозу, ідозу, галактозу, талозу, рибозу, арабінозу, кsilозу або лікxозу в D або L формі. Моносахарид переважно знаходиться в циклізованій формі, зокрема, в формі піранози, 6-членного кільця, або в формі фуранози, 5-членного кільця. В цих випадках альдегідна функціональна група, яку несе сахарид, знаходиться в напівацетальній формі, яка також називається псевдоальдегідною функціональною групою. Особливо переважною є форма піранози.

В контексте даного винаходу "моносахаридний залишок" означає частину моносахариду, як визначено вище, яка в результаті реакції конденсації між альдегідною або псевдоальдегідною функціональною групою моносахариду і гідроксильною функціональною групою (OH) стає зв'язаною з рештою частини молекули через її атом вуглецю 1.

Прийнятні галогенові групи або замісники у сполуках за даним винаходом включають F, Cl, Br і I. У сполуках за даним винаходом фтор є найбільш переважною галогеновою групою.

Термін галоген-заміщена група стосується групи, заміщеної одним або більше атомами галогену в одному або більше прийнятних положеннях, при цьому атоми галогену в кожній галоген-заміщеній групі можуть бути однаковими або різними.

Терміни "фармацевтично прийнятна сіль" і "складний ефір" стосуються будь-якої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, які при введенні пацієнту забезпечують (прямо або опосередковано) сполуку, описану в даному документі. Однак слід розуміти, що фармацевтично неприйнятні солі також входять в об'єм винаходу, оскільки вони можуть бути корисними при отриманні фармацевтично прийнятних солей. Солі можна отримувати способами, відомими в даній галузі техніки.

Наприклад, фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених в даному описі, синтезують з батьківської сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою звичайних хімічних способів. Звичайно такі солі отримують, наприклад, шляхом взаємодії цих сполук у вигляді вільних кислот або основ зі стехіометричною кількістю прийнятної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їхній суміші. Як правило, переважними є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, 2-пропанол або ацетонітрил. Приклади солей, отриманих при взаємодії з кислотами, включають солі мінеральних кислот, такі як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат, і солі органічних кислот, такі як, наприклад, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади солей лужних металів включають неорганічні солі, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію і амонію, і органічні лужні солі, такі як, наприклад, етилендіамін, етаноламін, N,N-діалкілаетаноламін, триетаноламін і солі основних амінокислот.

Сполуки за винаходом можуть бути в аморфній формі або в кристалічній формі або у вигляді вільних сполук, або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів), причому всі форми входять в об'єм даного винаходу. Способи сольватації звичайно відомі в даній галузі техніки.

Можлива стереоізомерія асиметричних атомів вуглецю з невизначеною стереохімією, тому в таких випадках асиметричний вуглець може мати (R) або (S) конфігурацію. Всі діастереомери, утворені

Крім того, згадані в даному описі сполуки можуть існувати у формах, мічених ізотопами. Всі фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і мічені ізотопами форми сполук, згадані в даному описі, і їхні суміші входять в об'єм даного винаходу.

В контексті даного винаходу захисна група для ОН визначена як О-зв'язаний фрагмент, отриманий в результаті захисту ОН-групи через утворення прийнятої захищеної ОН-групи. Приклади таких захищених ОН-груп включають прості ефіри, силілефіри, складні ефіри, сульфонати, сульфенати і сульфінати, карбонати і карбамати. У випадку простих ефірів захисна група для ОН може бути вибрана з метилу, метоксиметилу, метилтіометилу, (фенілдиметилсиліл)метоксиметилу, бензилоксиметилу, п-метоксибензилоксиметилу, [(3,4-диметоксибензил)окси]метилу, п-нітробензилоксиметилу, о-нітробензилоксиметилу, [(R)-1-(2-нітрофеніл)етокси]метилу, (4-метокси-фенокси)метилу, гваяколметилу, [(п-фенілфеніл)окси]метилу, т-бутоксиметилу, 4-пентенілоксиметилу, силіоксиметилу, 2-метоксіетоксиметилу, 2-ціаноетоксиметилу, біс(2-хлоретокси)метилу, 2,2,2-трихлоретоксиметилу, 2-(триметил-силіл)етоксиметилу, ментоксиметилу, О-біс(2-ацетоксіетокси)метилу, тетрагідропіранілу, фтористого тетрагідропіранілу, 3-бромтетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу, 1-метоксициклогексилу, 4-метокситетрагідропіранілу, 4-метокситетрагідротіопіранілу, 4-метокси-тетрагідротіопіраніл S, S-діоксиду, 1-[(2-хлор-4-метил)-феніл]-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(2-фторфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(4-хлорфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1,4-діоксан-2-ілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофуранілу, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ілу, 1-етоксіетилу, 1-(2-хлоретокси)етилу, 2-гідроксіетилу, 2-брометилу, 1-[2-(триметилсиліл)етоксі]етилу, 1-метил-1-метоксіетилу, 1-метил-1-бензилоксіетилу, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетилу, 1-метил-1-феноксіетилу, 2,2,2-трихлоретилу, 1,1-дианізил-2,2,2-трихлоретилу, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фенілпропілу, 1-(2-ціаноетокси)етилу, 2-триметилсилілетилу, 2-(бензилтіо)етилу, 2-фенілселенілетилу, т-бутилу, циклогексилу, 1-метил-1'-циклопропілметилу, алілу, пренілу, цинамілу, 2-феналілу, пропаргілу, п-хлорфенілу, п-метоксифенілу, п-нітрофенілу, 2,4-динітрофенілу, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенілу, бензилу, п-метоксибензилу, 3,4-диметоксибензилу, 2,6-диметоксибензилу, о-нітробензилу, п-нітробензилу, пентадієнілнітробензилу, пентадієніл-нітропіперонілу, галоген-бензилу, 2,6-дихлорбензилу, 2,4-дихлорбензилу, 2,6-дифторбензилу, п-ціанобензилу, фтористого бензилу, 4-фторалкоксибензилу, триметилсилілксилілу, п-фенілбензилу, 2-феніл-2-пропілу, п-ациламінобензилу, п-азидобензилу, 4-азидо-3-хлорбензилу, 2-трифторметилбензилу, 4-трифторметилбензилу, п-(метилсульфініл)бензилу, п-силетанілбензилу, 4-ацетоксибензилу, 4-(2-триметилсиліл)етоксиметоксибензилу, 2-нафтилметилу, 2-піколілу, 4-піколілу, 3-метил-2-піколілу N-оксиду, 2-хінолінілметилу, 6-метокси-2-(4-метилфеніл-4-хінолінметилу, 1-пиренілметилу, дифенілметилу, 4-метоксидифенілметилу, 4-фенілдифенілметилу, п, п'-динітробензгідрилу, 5-дибензосуберилу, трифенілметилу, тріс(4-т-бутилфеніл)метилу, α-нафтилдифенілметилу, п-метоксифенілдифенілметилу, ди(п-метоксифеніл)фенілметилу, три(п-метоксифеніл)метилу, 4-(4'-бромфенацилокси)фенілдифенілметилу, 4,4',4''-тріс(4,5-дихлорфталімідофеніл)метилу, 4,4',4''-тріс(левуліноїлоксифеніл)метилу, 4,4',4''-тріс(бензоїлоксифеніл)метилу, 4,4'-диметокси-3''-[N-(імідазолілметил)]тритулу, 4,4'-диметокси-3''-[N-(імідазолілметил)карбамоїл]тритулу, біс(4-метоксифеніл)-1'-пиренілметилу, 4-(17-тетрабензо[а, с, g, і]флуоренілметил)-4,4''-диметокситритулу, 9-антрилу, 9-(9-феніл)ксантенілу, 9-фенілтіоксантила, 9-(9-феніл-10-оксо)антрилу, 1,3-бензодитіолан-2-ілу і 4,5-біс(етоксикарбоніл)-[1,3]-діоксолан-2-ілу, бензіотіазоліл S, S-діоксиду. У випадку силілефірів захисні групи для ОН можуть бути вибрані з триметилсилілу, триетилсилілу, три-ізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, т-бутилдиметилсилілу, т-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-т-бутилметилсилілу, біс(т-бутил)-1-піренілметоксисилілу, тріс(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистиріл)диметилсилілу, (2-

гідроксистирил)діізопропілсилілу, т-бутилметоксифенілсилілу, т-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметокси)етокси]дисилоксан-1-ілу і фтористого силілу. У випадку складних ефірів захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН-групи, до якого вона приєднана, утворює складний ефір, який може бути вибраний з формату, бензоїлформату, ацетату, хлорацетату, дихлорацетату, трихлорацетату, трихлорацетамідату, трифторацетату, метоксіяцетату, трифенілметоксіяцетату, феноксіяцетату, п-хлорфеноксіяцетату, фенолацетату, дифенілацетату, 3-фенілпропіонату, бісфтор-аналога пропаноїлу, 4-пентеноату, 4-оксопентеноату, 4,4-(етилендітіо)пентаноату, 5-[3-біс(4-метоксифеніл)гідроксиметилфенокси]левулінаату, півалоату, 1-адамantoату, кротонату, 4-метоксикротонату, бензоату, п-фенілбензоату, 2,4,6-триметилбензоату, 4-бромобензоату, 2,5-дифторбензоату, п-нітробензоату, піколінату, нікотинату, 2-(азидометил)бензоату, 4-азидобутирату, (2-азидометил)фенілацетату, 2-[(триметилтіо)окси]метилбензоату, 2-[(4-метокситриметилтіо)окси]метилбензоату, 2-[(метил(триметилтіо)аміно)метил]бензоату, 2-[(4-метокситриметилтіо)метиламіно]-метилбензоату, 2-(аліл-окси)фенілацетату, 2-(пренілоксиметил)бензоату, 6-(левулінілоксиметил)-3-метокси-2-нітробензоату, 6-(левулінілоксиметил)-3-метокси-4-нітробензоату, 4-бензилоксибутирату, 4-триалкілсилілоксибутирату, 4-ацетокси-2,2-диметилбутирату, 2,2-диметил-4-пентеноату, 2-йодобензоату, 4-нітро-4-метилпентаноату, о-(дибромометил)бензоату, 2-формілбензолсульфонату, 4-(метилтіометокси)бутирату, 2-(метилтіометоксиметил)бензоату, 2-(хлорацетокси-метил)бензоату, 2-[(2-хлорацетокси)етил]бензоату, 2-[2-(бензилокси)етил]бензоату, 2-[2-(4-метоксибензилокси)етил]бензоату, 2,6-дихлор-4-метилфеноксіяцетату, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіяцетату, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіяцетату, хлордифенілацетату, ізобутирату, моносукциноату, (Е)-2-метил-2-бутеноату, о-(метоксикарбоніл)бензоату, α-нафтоату, нітрату, алкілу N,N,N',N'-тетраметил-фосфородіамідату і 2-хлорбензоату. У випадку сульфонатів, сульфенатів і сульфінатів захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН-групи, до якого вона приєднана, утворює групу, яку можна вибрати з сульфату, алілсульфонату, метансульфонату, бензилсульфонату, тозилату, 2-[(4-нітрофеніл)етил]сульфонату, 2-трифторметилбензолсульфонату, 4-монометокситриметилсульфенату, алкілу 2,4-динітрофенілсульфенату і 2,2,5,5-тетраметилпіролідін-3-он-1-сульфінату. У випадку карбонатів захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН-групи, до якого вона приєднана, утворює карбонатну групу, яка може бути вибрана з метилкарбонату, метоксиметилкарбонату, 9-флуоренілметил карбонату, етилкарбонату, бромоетилкарбонату, 2-(метилтіометокси)етил карбонату, 2,2,2-трихлоретил карбонату, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил карбонату, 2-(триметилсиліл)етил карбонату, 2-[диметил(2-нафтилметил)силіл]етил карбонату, 2-(фенілсульфоніл)етил карбонату, 2-(трифенілфосфонио)етил карбонату, цис-[4-[(метокситриметил)сульфеніл]окси]-тетрагідрофуран-3-іл]окси карбонату, ізобутил карбонату, т-бутил карбонату, вініл карбонату, аліл карбонату, цинаміл карбонату, пропаргіл карбонату, п-хлорфеніл карбонату, п-нітрофеніл карбонату, 4-етокси-1-нафтил карбонату, 6-бром-7-гідроксикумарин-4-ілметил карбонату, бензил карбонату, о-нітробензил карбонату, п-нітробензил карбонату, п-метоксибензил карбонату, 3,4-диметоксибензил карбонату, антрахінон-2-ілметил карбонату, 2-дансилетил карбонату, 2-(4-нітрофеніл)етил карбонату, 2-(2,4-динітрофеніл)етил карбонату, 2-(2-нітрофеніл)пропіл карбонату, алкіл 2-(3,4-метилендіокси-6-нітрофеніл)пропіл карбонату, 2-ціано-1-фенілетил карбонату, 2-(2-піридил)аміно-1-фенілетил карбонату, 2-[N-метил-N-(2-піридил)]аміно-1-фенілетил карбонату, фенаціл карбонату, 3',5'-диметоксибензоїл карбонату, метил дітіокарбонату і S-бензил тіокарбонату. У випадку карбаматів захисна група для ОН разом з атомом кисню незахищеної ОН-групи, до якого вона приєднана, утворює карбамат, який може бути вибраний з диметилтіокарбамату, N-фенілкарбамату, N-метил-N-(о-нітрофеніл)карбамату.

В контексті даного винаходу захисна група для аміногрупи визначена як N-зв'язаний фрагмент, отриманий в результаті захисту аміногрупи шляхом утворення прийнятної захищеної аміногрупи. Приклади таких захищених аміногруп включають карбамати, сечовини, аміди, гетероциклічні системи, аміни N-алкілу, аміни N-алкенілу, аміни N-алкіламіну, аміни N-арилу, іміни, енаміни, похідні N-металів, N-N похідні, N-P похідні, N-Si похідні і N-S похідні. У випадку карбаматів захисна група для аміногрупи разом з атомом азоту незахищеної аміногрупи, до якого вона приєднана, утворює карбамат, який може бути вибраний з метилкарбамату, етилкарбамату, 9-флуоренілметилкарбамату, 2,6-ди-т-бутил-9-флуоренілметилкарбамату, 2,7-біс(триметилсиліл)флуоренілметилкарбамату, 9-(2-сульфо)флуоренілметилкарбамату, 9-(2,7-дибром)флуоренілметилкарбамату, 17-тетрабензо[a,c,g,i]флуоренілметилкарбамату, 2-хлор-3-інденілметилкарбамату, бенз[f]інден-3-ілметилкарбамату, 1,1-діоксобензо[b]-тіофен-2-ілметилкарбамату, 2-метилсульфоніл-3-феніл-1-проп-2-енілкарбамату, 2,7-ди-т-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метилкарбамату, 2,2,2-трихлоретилкарбамату, 2-триметилсилілетилкарбамату, (2-феніл-2-триметилсиліл)етилкарбамату, 2-фенілетилкарбамату, 2-хлоретилкарбамату, 1,1-диметил-2-галоген-етилкарбамату, 1,1-диметил-2,2-диброметилкарбамату, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбамату, 2-(2'-піридил)етилкарбамату, 2-(4'-піридил)етилкарбамату, 2,2-біс(4'-нітрофеніл)етилкарбамату, 2-[(2-

нітрофеніл)дитіо]-1-фенілетилкарбамату, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етилкарбамату, т-бутилкарбамату, $C_8F_{19}CH_2CH_2C(CH_3)_2$ -карбамату, 1-адамантилкарбамату, 2-адамантилкарбамату, 1-(1-адамантил)-1-метилетилкарбамату, 1-метил-1-(4-біфеніліл)етилкарбамату, 1-(3,5-ди-т-бутилфеніл)-1-метилетилкарбамату, три-ізопропіл-силілкарбамату, вінілкарбамату, алілкарбамату, пренілкарбамату, 1-ізопропілалілкарбамату, цинамілкарбамату, 4-нітроцинамілкарбамату, 3-(3'-піридил)проп-2-енілкарбамату, гексадієнілкарбамату, пропаргілкарбамату, бут-2-инілбіскарбамату, 8-хінолілкарбамату, N-гідроксипіперидинілкарбамату, алкіладітіокарбамату, бензилкарбамату, 3,5-ди-т-бутилбензилкарбамату, п-метоксибензилкарбамату, п-нітробензилкарбамату, п-бромобензилкарбамату, п-хлорбензилкарбамату, 2,4-дихлорбензилкарбамату, 4-метилсульфінілбензилкарбамату, 4-трифторметилбензилкарбамату, $C_8F_{17}CH_2CH_2-C_6H_4-CH_2$ -карбамату, $(C_8F_{17}CH_2CH_2)_3Si-C_6H_4-CH_2$ -карбамату, 2-нафтилметилкарбамату, 9-антрілметилкарбамату, дифенілметилкарбамату, 4-фенілацетоксибензилкарбамату, 4-азидобензилкарбамату, 4-азидо-метоксибензилкарбамату, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамату, п-(дигідроксиборил)бензилкарбамату, 5-бензізоксазолілметилкарбамату, 2-(трифторметил)-6-хромонілметилкарбамату, 2-метилтіоетилкарбамату, 2-метилсульфонілетилкарбамату, 2-(п-толуолсульфоніл)етилкарбамату, 2-(4-нітрофенілсульфоніл)етилкарбамату, 2-(2,4-динітрофенілсульфоніл)етилкарбамату, 2-(4-трифторметилфенілсульфоніл)етилкарбамату, [2-(1,3-дитіаніл)]метилкарбамату, 2-фосфоніоетилкарбамату, 2-[феніл(метил)сульфоніо]етилкарбамату, 1-метил-2-(трифенілфосфоніо)етилкарбамату, 1,1-диметил-2-ціаноетилкарбамату, 2-дансилетилкарбамату, 2-(4-нітрофеніл)етилкарбамату, 4-метилтіофенілкарбамату, 2,4-диметилтіофенілкарбамату, м-нітрофенілкарбамату, 3,5-диметоксибензилкарбамату, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилкарбамату, α -метилнітропиперонілкарбамату, о-нітробензилкарбамату, 3,4-диметокси-6-нітробензилкарбамату, феніл(о-нітрофеніл)метилкарбамату, 2-нітрофенілетилкарбамату, 6-нітровератрилкарбамату, 4-метоксифенацилкарбамату, 3',5'-диметоксибензоїнкарбамату, 9-ксантенілметилкарбамату, т-амілкарбамату, 1-метилциклобутилкарбамату, 1-метилциклогексилкарбамату, 1-метил-1-циклопропілметилкарбамату, циклобутилкарбамату, циклопентилкарбамату, циклогексилкарбамату, ізобутилкарбамату, ізоборнілкарбамату, циклопропілметилкарбамату, п-децилоксибензилкарбамату, діізопропілметилкарбамату, 2,2-диметоксикарбонілвінілкарбамату, о-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензилкарбамату, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропілкарбамату, бутинілкарбамату, 1,1-диметилпропілкарбамату, 2-йодетилкарбамату, 1-метил-1-(4'-піридил)етилкарбамату, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл)етилкарбамату, п-(п'-метоксифенілазо)бензилкарбамату, п-(фенілазо)бензилкарбамату, 2,4,6-триметилбензилкарбамату, ізонікотонілкарбамату, 4-(триметиламоній)бензилкарбамату, п-ціанобензилкарбамату, ди(2-піридил)метилкарбамату, 2-фуранілметилкарбамату, фенілкарбамату, 2,4,6-три-т-бутилфенілкарбамату, 1-метил-1-фенілетилкарбамату і S-бензил тіокарбамату. У випадку сечовини захисні групи для аміногрупи можуть бути вибрані з фенотіазиніл-(10)-карбонілу, N'-п-толуолсульфоніламінокарбонілу, N'-феніламініотіокарбонілу, 4-гідроксифеніламінокарбонілу, 3-гідрокситриптамінокарбонілу і N'-феніламініотіокарбонілу. У випадку амідів захисна група для аміногрупи разом з атомом азоту незахищеної аміногрупи, до якого вона приєднана, утворює амідну групу, яка може бути вибрана з формаміду, ацетаміду, хлорацетаміду, трихлорацетаміду, трифторацетаміду, фенілацетаміду, 3-фенілпропанаміду, пент-4-енаміду, піколінаміду, 3-піридилкарбоксаміду, N-бензоїлфенілаланілу, бензаміду, п-фенілбензаміду, о-нітрофенілацетаміду, 2,2-диметил-2-(о-нітрофеніл)ацетаміду, о-нітрофеноксіацетаміду, 3-(о-нітрофеніл)пропанаміду, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)-пропанаміду, 3-метил-3-нітробутанаміду, о-нітроцинаміду, о-нітробензаміду, 3-(4-т-бутил-2,6-динітрофеніл)-2,2-диметилпропанаміду, о-бензоїл оксиметилбензаміду, 2-(ацетоксиметил)бензаміду, 2-[(т-бутилдифенілсилокси)метил]бензаміду, 3-(3',6'-діоксо-2',4',5'-триметилциклогекса-1',4'-дієн)-3,3-диметилпропіонаміду, о-гідрокси-транс-цинаміду, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанаміду, 4-хлорбутанаміду, ацетоацетаміду, 3-(п-гідроксифеніл)пропанаміду, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетаміду і N-ацетилметіонін аміду. У випадку гетероциклічних систем захисна група для аміногрупи разом з групою азоту незахищеної аміногрупи, до якої вона приєднана, утворює гетероциклічну систему, яка може бути вибрана з 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-ону, N-фталіміду, N-дихлорфталіміду, N-тетрахлорфталіміду, N-4-нітрофталіміду, N-тіодигліколілу, N-дитіасукциніміду, N-2,3-дифенілмалеїміду, N-2,3-диметилмалеїміду, N-2,5-диметилпіролілу, N-2,5-біс(три-ізопропілсилокси)піролілу, аддукту N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазаціклопентану, N-1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилаізоіндоліну, N-дифенілсилілдіетилєну, N-5-заміщеного-1,3-диметил-1,3,5-триазаціклогексан-2-ону, N-5-заміщеного-1,3-бензил-1,3,5-триазаціклогексан-2-ону, 1-заміщеного 3,5-динітро-4-піридону і 1,3,5-діоксазину. У випадку амінів N-алкілу, N-алкенілу, N-алкінілу або N-арилу захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-метилу, N-т-бутилу, N-алілу, N-пренілу, N-цинамілу, N-фенілалілу, N-пропаргілу, N-метоксиметилу, N-[2-(триметилсиліл)етокси]метилу, N-3-ацетоксипропілу, N-ціанометилу, N-2-азанорборненів, N-2,4-динітрофенілу, о-метоксифенілу, п-метоксифенілу, N-бензилу, N-4-метоксибензилу, N-2,4-диметоксибензилу, N-2-гідроксибензилу, N-9-фенілфлуоренілу, N-флуоренілу, N-фероценілметилу, N-2-піколіламіну N'-оксиду, N-7-метоксикумар-4-

ілметилу, N-дифенілметилу, N-біс(4-метоксифеніл)метилу, N-5-добензосуберила, N-трифенілметилу, N-(4-метилфеніл)дифенілметилу і N-(4-метоксифеніл)дифенілметилу. У випадку імінів захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-1,1-диметилтіометилу, N-бензилідену, N-п-метоксибензилідену, N-дифенілметилу, N-[2-піридил]мезитилметилу, N-(N',N'-диметиламінометилу), N-(N',N'-добензиламінометилу), N-(N'-т-бутиламінометилу), N,N'-ізопропілідену, N-п-нітробензилідену, N-саліцилідену, N-5-хлорсаліцилідену, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметилу, N-циклогексилідену і N-т-бутилідену. У випадку енамінів захисна група для аміногрупи може бути вибрана з N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенілу), N-2,7-дихлор-9-флуоренілметилу, N-1-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)етилу, N-(1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-триоксопіримідин-5-ілден)метилу, N-4,4,4-трифтор-3-оксо-1-бутенілу і N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-ілу). У випадку похідних N-металів захисна група для аміногрупи разом з атомом азоту незахищеної аміногрупи утворює похідну, яка може бути вибрана з похідної N-борану, похідної N-дифенілбороїнової кислоти, похідної N-діетилбороїнової кислоти, похідної N-9-борабіциклононану, похідної N-дифторбороїнової кислоти і похідної 3,5-біс(трифторметил)фенілбороїнової кислоти; а також N-[феніл(пентакарбонілхром)]карбеніл, N-[феніл(пентакарбонілвольфрам)]карбеніл, N-[метил(пентакарбонілхром)]карбеніл, N-[метил(пентакарбонілвольфрам)]карбеніл, N-медного хелату, N-цинкового хелату і 18-краун-6-похідної. У випадку N-N похідної захисна група для аміногрупи разом з атомом азоту незахищеної аміногрупи, до якого вона приєднана, утворює похідну, яка може бути вибрана з N-нітро похідної, N-нітросо-похідної, похідної N-оксиду, похідної азиду, похідної триазину і похідної N-триметилсилілметил-N-бензилгідазину. У випадку N-P похідної захисна група для аміногрупи разом з групою азоту незахищеної аміногрупи, до якої вона приєднана, утворює N-P похідну, яка може бути вибрана з N-дифенілфосфінамід, диметилтіофосфінамід, дифенілтіофосфінамід, діалкілфосфатомідату, дибензил фосфатомідату, дифеніл фосфатомідату і імінотрифенілфосфату. У випадку N-Si похідної захисна група для аміногрупи може бути вибрана з трет-бутилдифенілсилілу і трифенілсилілу. У випадку N-S похідної захисна група для аміногрупи разом з атомом азоту незахищеної аміногрупи, до якого вона приєднана, утворює N-S похідну, яка може бути вибрана з похідних N-сульфенілу або N-сульфонілу. Похідні N-сульфенілу можуть бути вибрані з бензолсульфенамід, 2-нітробензолсульфенамід, 2,4-динітробензолсульфенамід, пентахлорбензолсульфенамід, 2-нітро-4-метоксибензолсульфенамід, трифенілметилсульфенамід, 1-(2,2,2)-трифтор-1,1-дифеніл)етилсульфенамід і N-3-нітро-2-піридинсульфенамід. Похідні N-сульфонілу можуть бути вибрані з метансульфонамід, трифторметансульфонамід, т-бутилсульфонамід, бензилсульфонамід, 2-(триметилсиліл)етансульфонамід, п-толуолсульфонамід, бензолсульфонамід, о-анізилсульфонамід, 2-нітробензолсульфонамід, 4-нітробензолсульфонамід, 2,4-динітробензолсульфонамід, 2-нафталенсульфонамід, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамід, 2-(4-метилфеніл)-6-метокси-4-метилсульфонамід, 9-антраценсульфонамід, піридин-2-сульфонамід, бензотіазол-2-сульфонамід, фенацилсульфонамід, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамід, 2,4,6-триметоксибензолсульфонамід, 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамід, пентаметилбензолсульфонамід, 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамід, 4-метоксибензолсульфонамід, 2,4,6-триметилбензолсульфонамід, 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамід, 3-метокси-4-т-бутилбензолсульфонамід і 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамід.

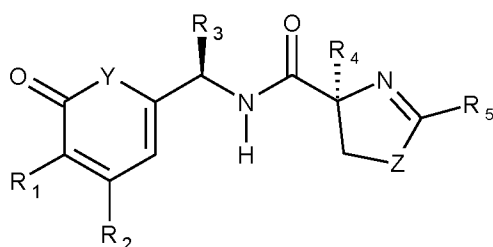
Згадування цих груп не слід інтерпретувати як обмеження об'єму винаходу, оскільки вони наведені лише як ілюстрації захисних груп для ОН і аміно, але фахівцю в даній галузі техніки можуть бути відомі і інші групи, які вказують вказану функцію, і слід розуміти, що вони також включені в об'єм даного винаходу.

Прийнятні агенти сполучення добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Прикладами агентів сполучення є N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід (EDC) і його солі, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіїмід метйодид (EDC метйодид), N,N'-діізопропілкарбодіїмід, 1-т-бутил-3-етил карбодіїмід, N-циклогексил-N'-(2-морфоліноетил)карбодіїмід мето-п-толуолсульфонат (CMC), N,N'-ди-т-бутилкарбодіїмід, 1,3-ди-п-толілкарбодіїмід, 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI), 1,1'-карбоніл-ди-(1,2,4-триазол) (CDT), діімідазолід щавлевої кислоти, 2-хлор-1,3-диметилімідазолодинію хлорид (DMC), 2-хлор-1,3-диметилімідазолодинію тетрафторборат (ClB), 2-хлор-1,3-диметилімідазолодинію гексафторфосфат (ClP), 2-фтор-1,3-диметилімідазолодинію гексафторфосфат (DFIH), (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат, 7-азабензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат (PyAOP), бромотрис(диметиламіно)-фосфонію гексафторфосфат (BROp), хлортрипіролідинофосфонію гексафторфосфат (PyClOP), бромтрипіролідінфосфонію гексафторфосфат, 3-(діетоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (DEPBT), О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TBTU), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-

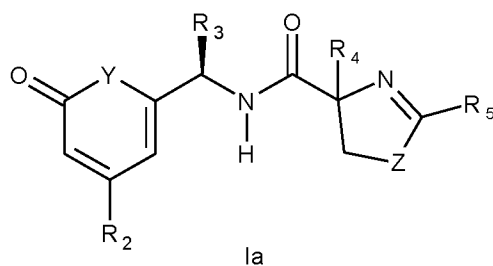
N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-біс(тетраметилен)уронію гексафторфосфат (HBPуU), O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-біс(пентаметилен)уронію гексафторфосфат (HBPipU), (бензотриазол-1-ілокси)дипіперидинокарбенію тетрафторборат (TBPipU), O-(6-хлорбензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HCTU), O-(6-хлор-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TCTU), O-(3,4-дигідро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TDBTU), O-(2-оксо-1(2H)піридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TPTU), O-[(етоксикарбоніл)ціанометиленаміно]-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HOTU), O-[(етоксикарбоніл)ціанометиленаміно]-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TOTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинімідил)уронію гексафторфосфат (HSTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинімідил)уронію тетрафторборат (TSTU), дипіролідино(N-сукцинімідилокси)карбенію (HSPуU) і S-(1-оксидо-2-піридил)-N,N,N',N'-тетраметилтіоуронію тетрафторборат (TOTT).

Для стислості деякі вирази, які позначають вміст, наведені в даному описі, вказані без терміну "приблизно". Зрозуміло, що незалежно від того, чи вказаний термін "приблизно" в явному вигляді або ні, кожне кількісне значення, наведене в даному описі, стосується фактичного вказаного значення, а також стосується розумної апроксимації такого заданого значення, виходячи, зі звичайних навиків фахівця в даній галузі техніки, включаючи еквіваленти і апроксимації такого значення, зумовлені умовами експерименту і/або вимірювання.

Особливо переважною стереохімією вказаних сполук формули I є наступна:

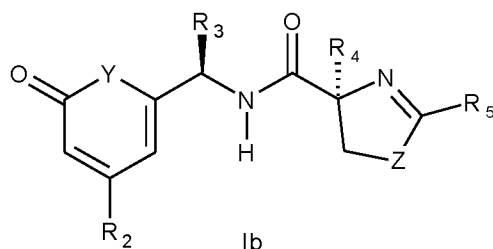


В одному з варіантів здійснення особливо переважними сполуки формули I є сполуки, які мають формулу Ia, або їхня фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір:

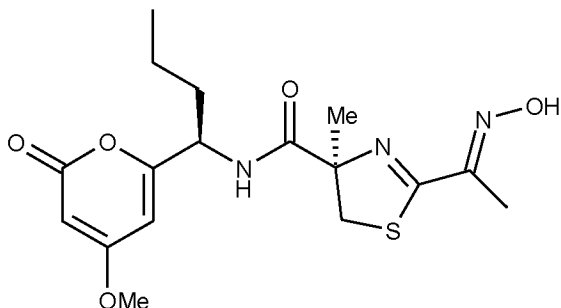


де R₂, R₃, R₄, R₅, Y і Z мають визначені вище значення.

Особливо переважною стереохімією сполук формули Ia є наступна:



В іншому варіанті здійснення сполуки формули I, Ia або Ib не є натуральними продуктами, більш переважно сполуки формули I, Ia або Ib не є сполукою 1 формули:



У сполуках формули I, особливо переважний R_1 вибирають з водню, галогену і заміщеного або незаміщеного C_2-C_6 алкінілу, більш переважний R_1 вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_2-C_6 алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; при цьому водень є найбільш переважною групою R_1 .

У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний R_2 являє собою водень, заміщений або незаміщений C_1-C_{24} алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_{24} алкеніл, $-OR_a$ і $-NR_cR_d$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; де R_a , R_c і R_d є такими, як визначено в даному описі. Інший особливо переважний R_2 являє собою водень, заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_6 алкеніл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; $-OR_a$ і $-NR_cR_d$; де R_a вибирають з водню, силілефірної захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_6 алкілу, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Особливо переважний R_a являє собою водень, заміщений або незаміщений C_1-C_8 алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_8 алкеніл, заміщений або незаміщений C_2-C_8 алкініл, заміщений або незаміщений C_3-C_4 циклоалкіл- C_1-C_4 алкіл, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 10, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і силілефірну захисну групу для OH, вибрану з триметилсилілу, триетилсилілу, три-ізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, т-бутилдиметилсилілу (TBS), т-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-т-бутилметилсилілу, біс(т-бутил)-1-піренілметоксисилілу, тріс(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, т-бутилметоксифенілсилілу, т-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фтористого силілу. Особливо переважні R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1-C_4 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Більш переважний R_2 являє собою водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил, заміщений або незаміщений втор-бутил, заміщений або незаміщений вініл, заміщений або незаміщений аліл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , $-OR_a$ і $-NR_cR_d$, де R_a вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, заміщеного або незаміщеного н-гептилу, заміщеного або незаміщеного алілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутенілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутенілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропінілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутинілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутинілу, заміщеного або незаміщеного циклопропілметилу, заміщеного або незаміщеного 2-циклопропілетилу і $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 5, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і R_c і R_d вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Найбільш переважний R_2 являє собою водень, метил, вініл, аліл, NEt_2 , і OR_a , де R_a вибирають з водню, метилу, етилу, н-бутилу, н-гептилу, алілу, пропаргілу, циклопропілметилу, $-(CH_2)_3NH\text{Boc}$, $-(CH_2)_3NH_2$ і $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$.

В іншому варіанті здійснення у сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний R₂ являє собою водень, заміщений або незаміщений C₁-C₂₄алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₂₄алкеніл, -OR_a і -NR_cR_d, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому R_a, R_c і R_d є такими, як визначено в даному описі, а в випадках, коли R₂ не є -OR_a, R_a не є незаміщеним метилом. Інший особливо переважний R₂ являє собою водень, заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆алкеніл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, -OR_a і -NR_cR_d; де R_a вибирають з водню, силілефірної захисної групи для ОН, заміщеного C₁-C₁₂алкілу, незаміщеного C₂-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₆алкілу, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; і R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x. Особливо переважний R_a являє собою водень, заміщений або незаміщений C₂-C₈алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₈алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₈алкініл, заміщений або незаміщений C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкіл, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 10, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і силілефірну захисну групу для ОН, вибрану з триметилсилілу, триетилсилілу, три-ізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, т-бутилдиметилсилілу (TBS), т-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-кислілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-т-бутилметилсилілу, біс(т-бутил)-1-пиренілметоксисилілу, тріс(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, т-бутилметоксифенілсилілу, т-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметокси)етокси]дисилоксан-1-ілу і фтористого силілу. Особливо переважні R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x. Більш переважно R₂ являє собою водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил, заміщений або незаміщений втор-бутил, заміщений або незаміщений вініл, заміщений або незаміщений аліл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, -OR_a і -NR_cR_d, де R_a вибирають з водню, заміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, заміщеного або незаміщеного н-гептилу, заміщеного або незаміщеного алілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутенілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутенілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропінілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутинілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутинілу, заміщеного або незаміщеного циклопропілметилу, заміщеного або незаміщеного 2-циклопропілетилу і -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 5, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; і R_c і R_d вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x. Найбільш переважний R₂ являє собою водень, метил, вініл, аліл, NEt₂ і OR_a, де R_a вибирають з водню, етилу, н-бутилу, н-гептилу, алілу, пропаргілу, циклопропілметилу, -(CH₂)₃NHВос, -(CH₂)₃NH₂ і -(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃.

У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I. Більш переважний R₃ являє собою галоген-заміщений або незаміщений метил, галоген-заміщений або незаміщений етил, галоген-заміщений або незаміщений н-пропіл, галоген-заміщений або незаміщений ізопропіл, галоген-заміщений або незаміщений н-бутил, галоген-заміщений або незаміщений т-бутил, галоген-заміщений або незаміщений ізобутил і галоген-заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I. Найбільш переважний R₃ являє собою н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутил.

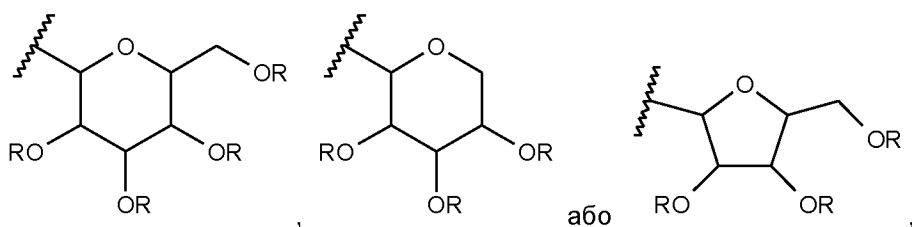
У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний R₄ являє собою водень і заміщений або незаміщений C₁-C₆ алкіл, необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x. Більш переважний R₄ являє собою водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл,

заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил і заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Найбільш переважний R_4 являє собою водень і метил.

У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2]R_g)$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=CH_2)R_g$ і $-(C=CH_2)OR_a$; або R_5 вибирають з $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$; або R_5 вибирають з $-CH(OR_a)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$;

де:

R_h вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкінілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло- C_1 - C_6 алкілу, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку формули:



де кожен групу R , при кожній появі, незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1 - C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден-, і п-метоксибензиліден-ацеталів;

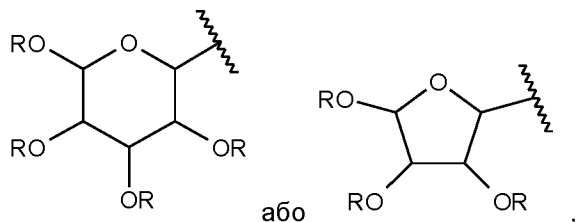
R_g являє собою замінений або незамінений C_1 - C_6 алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_c і R_d незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_a являє собою замінений або незамінений C_1 - C_6 алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

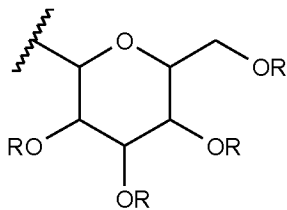
R_e являє собою замінений або незамінений C_1 - C_6 алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і

R_f вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і групи формули:



де кожен групу R , при кожній появі, незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1 - C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксибензиліден-ацеталів.

Більш переважний R_h являє собою водень, замінений або незамінений C_1 - C_6 алкіл, замінений або незамінений C_2 - C_6 алкеніл, замінений або незамінений C_2 - C_6 алкініл, замінений або незамінений гетероцикло- C_1 - C_6 алкіл, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 10, і замінений або незамінений моносахаридний залишок формули



де кожну групу R, при кожній появі, незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного - (C=O)-(C₁-C₆)алкілу; причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксибензиліден-ацеталів.

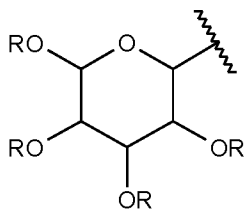
Більш переважний R_g являє собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил і заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x.

Більш переважний R_a вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x.

Більш переважні R_c і R_d незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x.

Більш переважний R_e являє собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил і заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x.

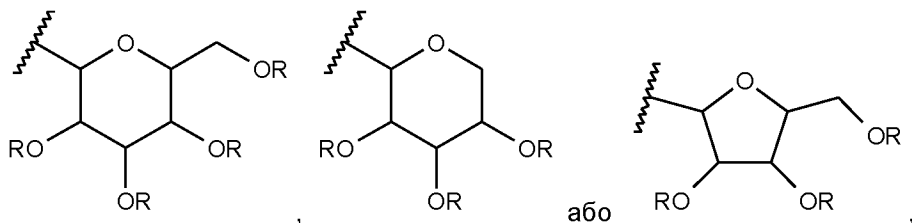
Більш переважний R_f являє собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил, заміщений або незаміщений втор-бутил, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 10, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, групу формули:



де кожну групу R, при кожній появі, незалежно вибирають з водню і заміщеної або незаміщеної C₁-C₆ алкільної групи; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксибензиліден-ацеталів.

Більш переважний R₅ вибирають з -CH(NR_cR_d)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_i)R_g, -(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=CH₂)R_g і -(C=CH₂)OR_a, де:

R_h вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкінілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло-C₁-C₆алкілу, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку формули:



де кожен групу R, при кожній появі, незалежно вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C₁-C₆алкільної групи, заміщеного або незаміщеного -(C=O)-(C₁-C₆)алкіль і заміщеного або незаміщеного -(C=O)NH(C₁-C₆)алкіль; причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і п-метоксibenзиліден-ацеталів;

R_g являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆алкіль, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

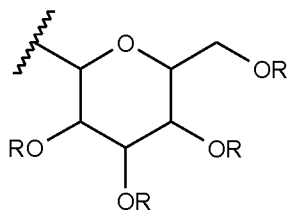
R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆алкіль, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R_c і R_d незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкіль, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; і

R_f вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкіль і -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x.

Ще більш переважний R₅ являє собою -CH(NR_cR_d)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=CH₂)R_g і -(C=CH₂)OR_a, де:

R_h вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, заміщеного або незаміщеного алілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного морфоліно-н-бутилу, заміщеного або незаміщеного піперазиніл-н-пропілу, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 5, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку формули:



де кожен групу R, при кожній появі, незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного -(C=O)-(C₁-C₆)алкіль; необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або дві сусідні групи OR можуть утворювати ізопропіліден кеталь;

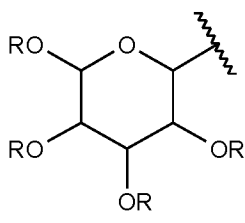
кожен групу R_g незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R_a вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R_c і R_d незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; і

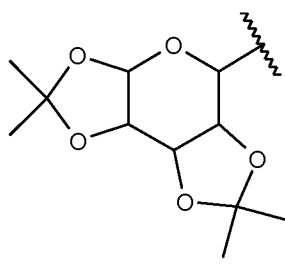
R_f являє собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений н-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений н-

бутил, заміщений або незаміщений т-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил, заміщений або незаміщений втор-бутил, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 5, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і групу формули:

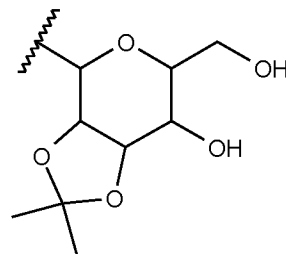
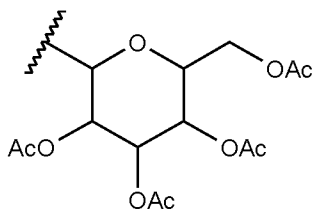
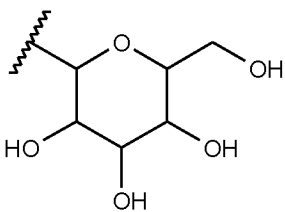


де кожна група R , при кожній появі, являє собою водень, або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліден-кеталь.

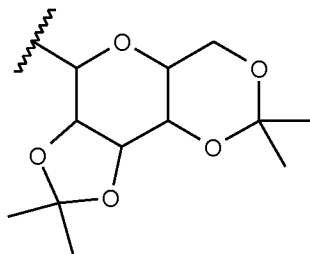
Найбільш переважний R_5 являє собою $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{NR}_c)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR}_h)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}_f)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_a)\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{O}[(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_a)_2])\text{Me}$, $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{Me}$, або $-(\text{C}=\text{CH}_2)\text{OR}_a$, де R_a являє собою етил або бензил, R_c являє собою $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}\text{Boc}$, R_f являє собою $-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}\text{Boc}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$ або групу формули:



і R_h вибирають з водню, метилу, алілу, пропаргілу, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}\text{Boc}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OP}(=\text{O})(\text{O}^t\text{Bu})_2$, $-(\text{CH}_2)_4-[4\lambda^2\text{-морфолін}]$, $-(\text{CH}_2)_3-[1\text{-метил-}4\lambda^2\text{-піперазин}]$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ і моносахаридного залишку формули:



або

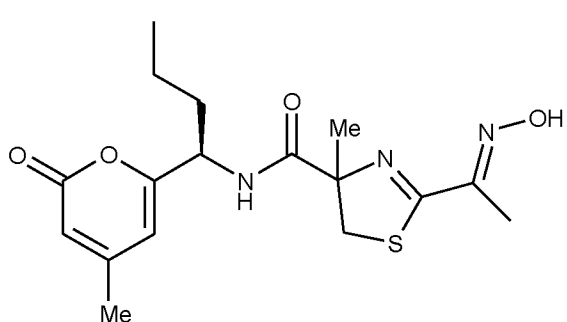
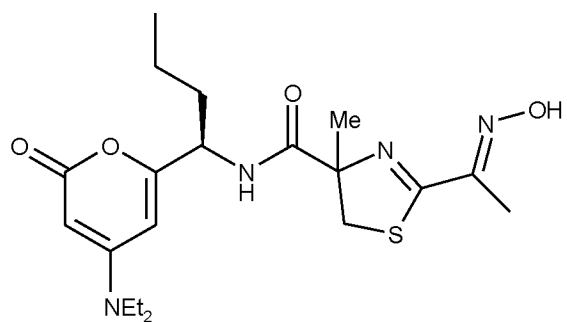
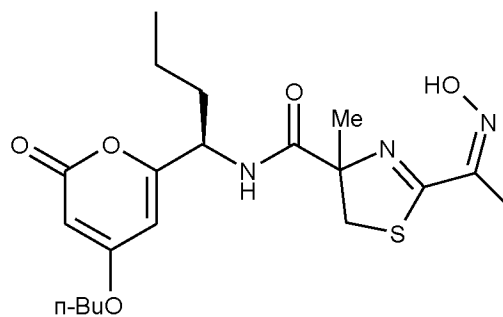
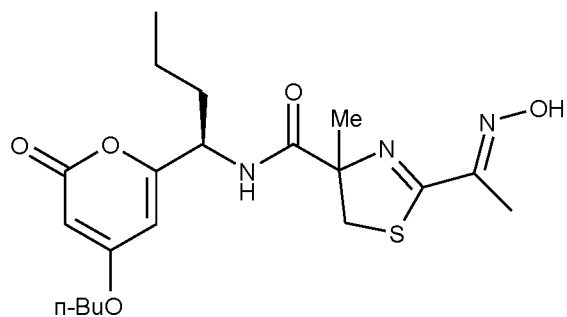
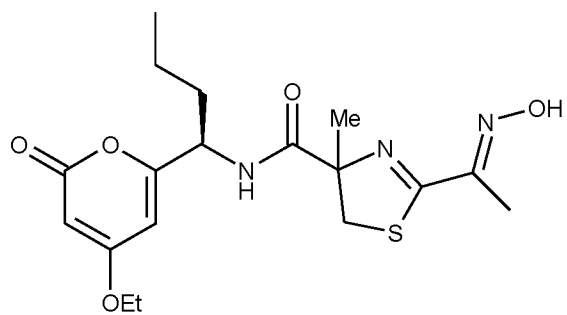
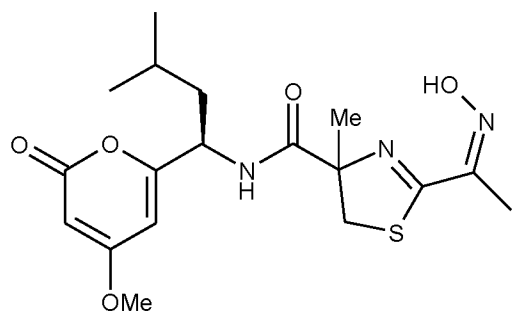
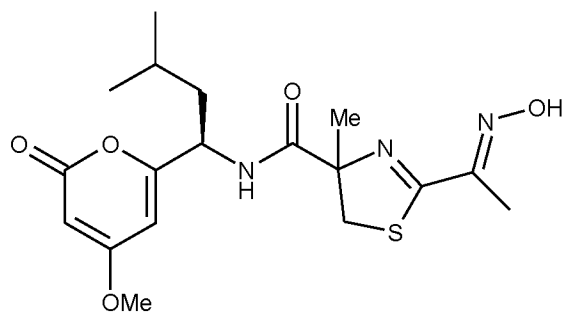
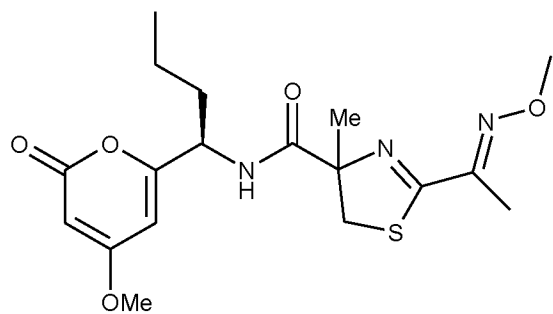
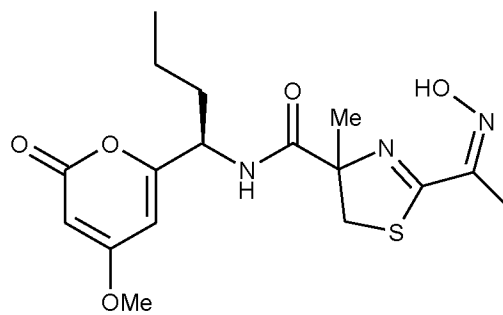
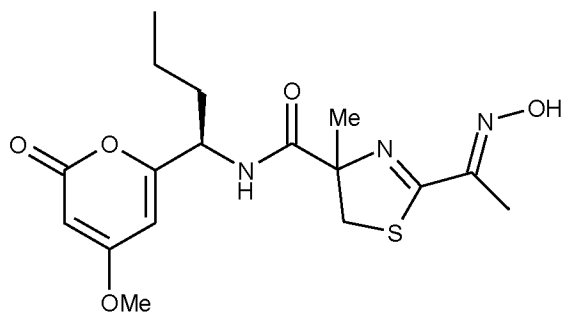


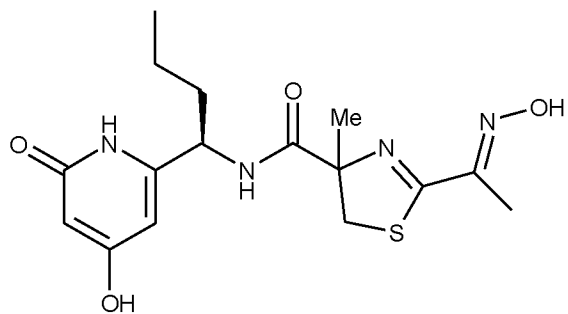
У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний Y являє собою $-\text{O}-$ або $-\text{NH}-$. Найбільш переважний Y являє собою $-\text{O}-$.

У сполуках формул I, Ia і Ib особливо переважний Z являє собою $-\text{S}-$ або $-\text{O}-$. Найбільш переважний Z являє собою $-\text{S}-$.

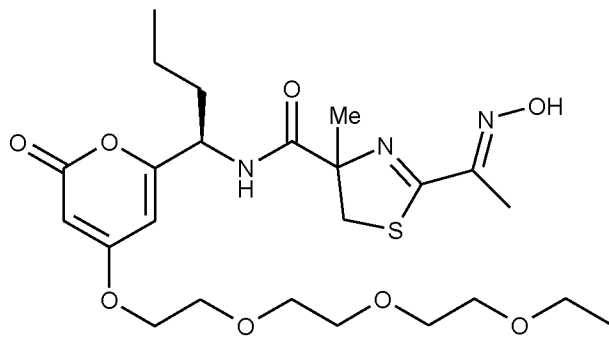
В додаткових переважних варіантах здійснення вподобання, описані вище для різних замісників, об'єднані. Даний винахід також стосується таких комбінацій переважних замісників в наведеної вище формули I, Ia або Ib.

Особливо переважні сполуки формули I, Ia або Ib являють собою сполуки:

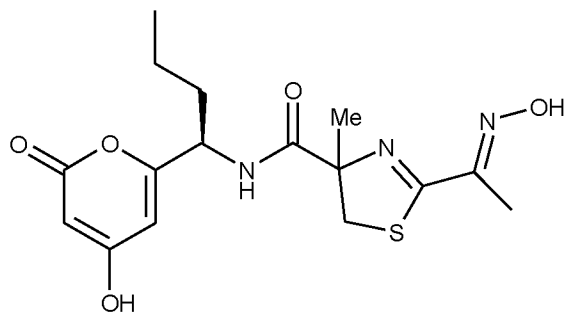




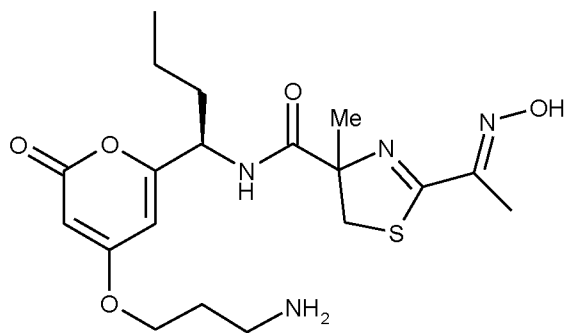
,



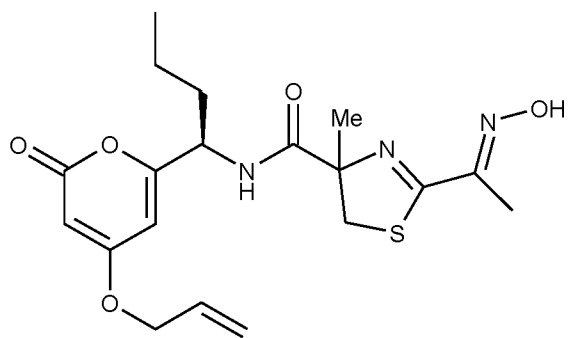
,



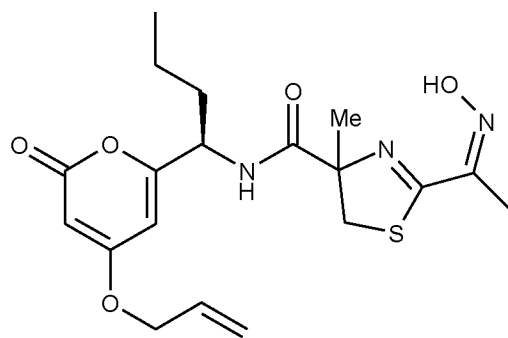
,



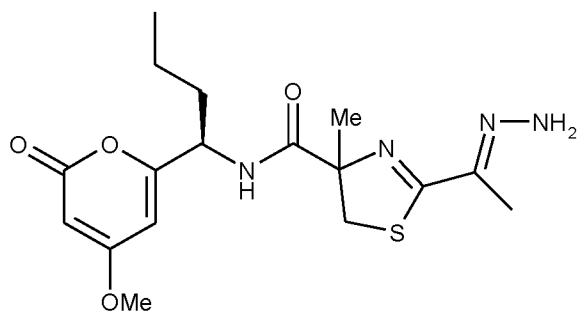
,



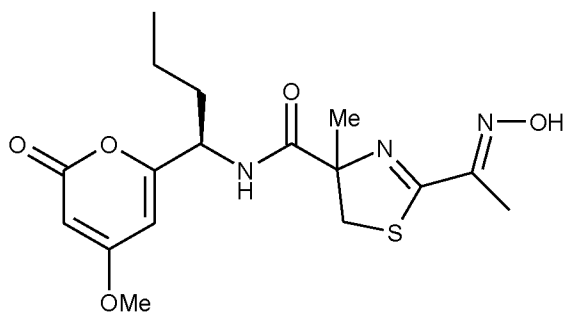
,



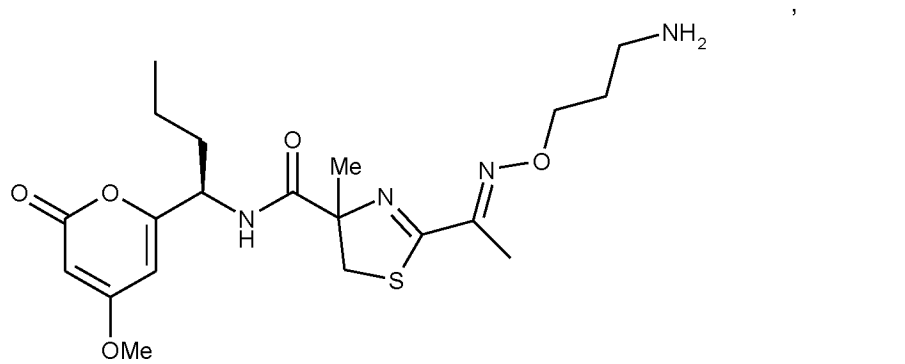
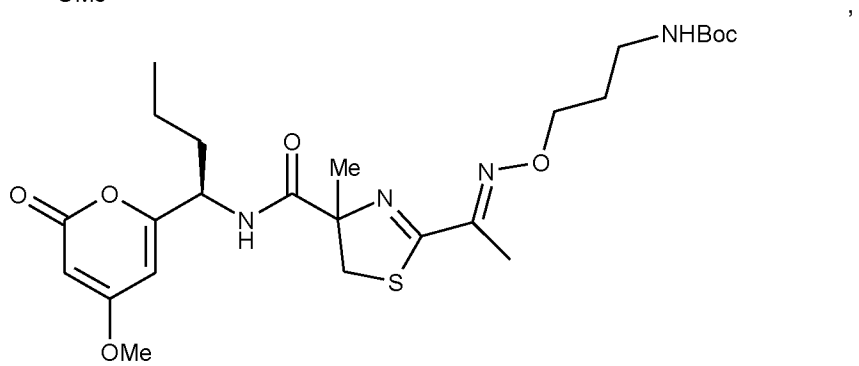
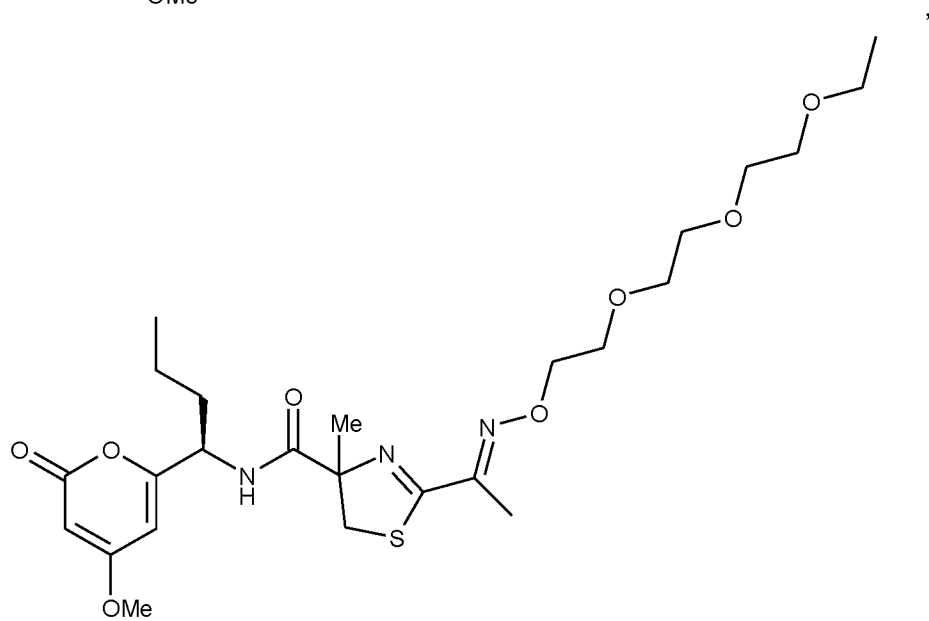
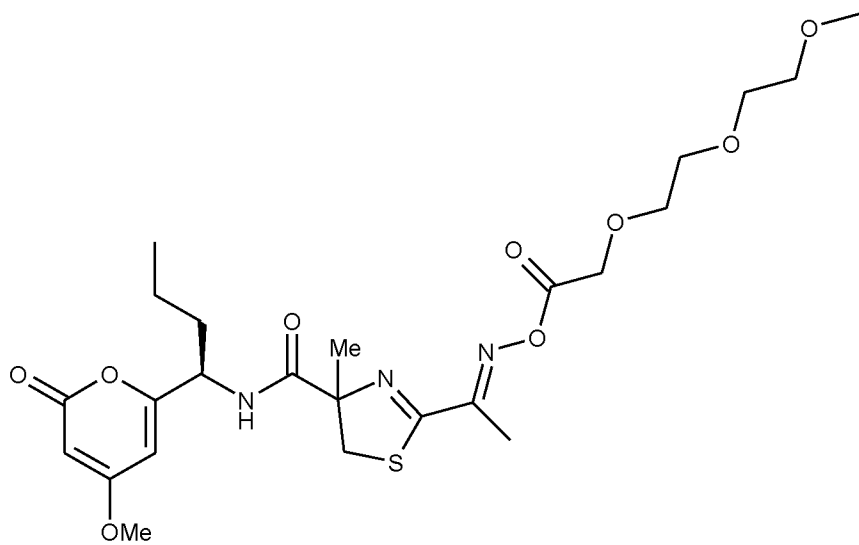
,

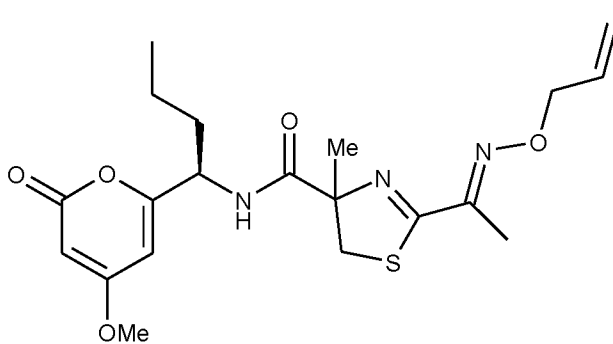
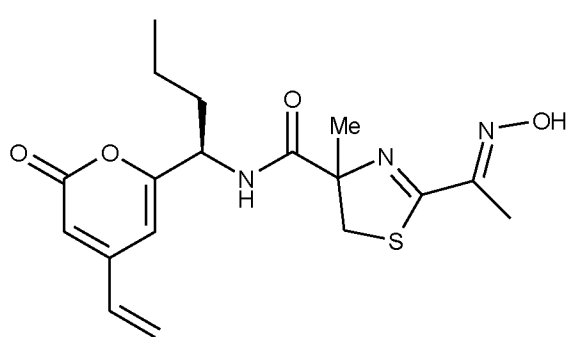
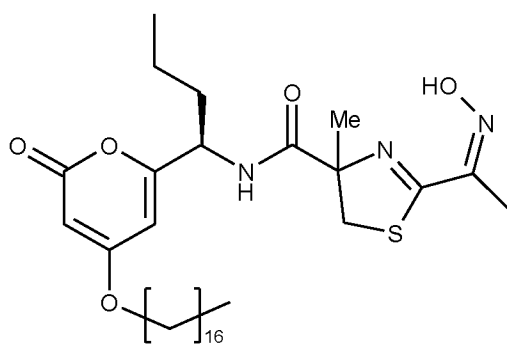
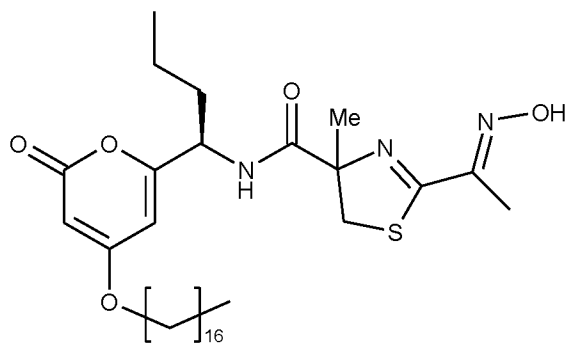
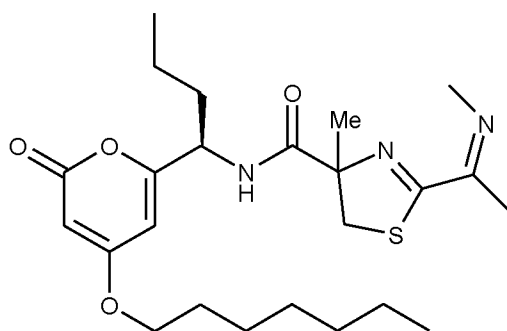
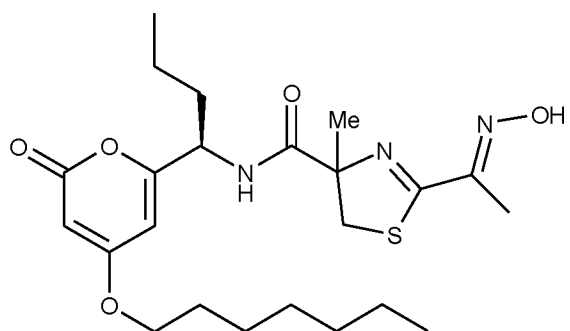
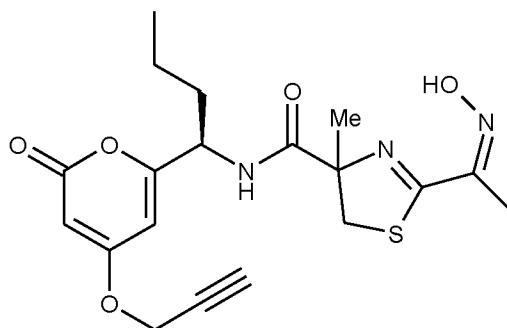
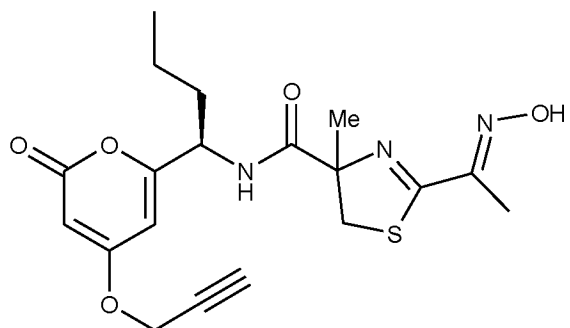
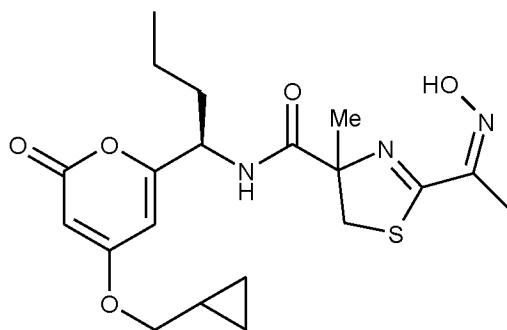
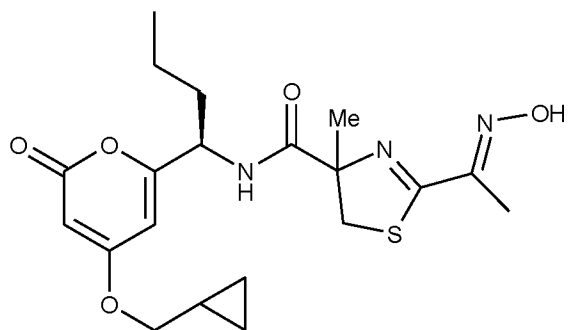


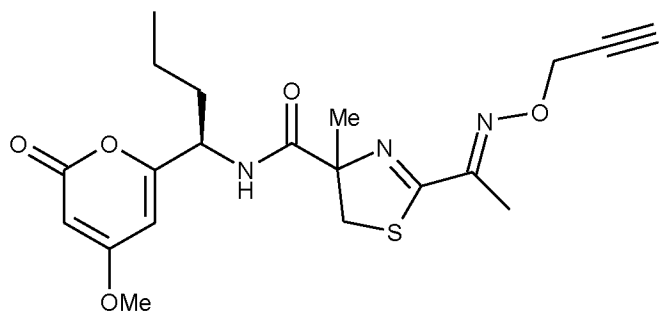
,



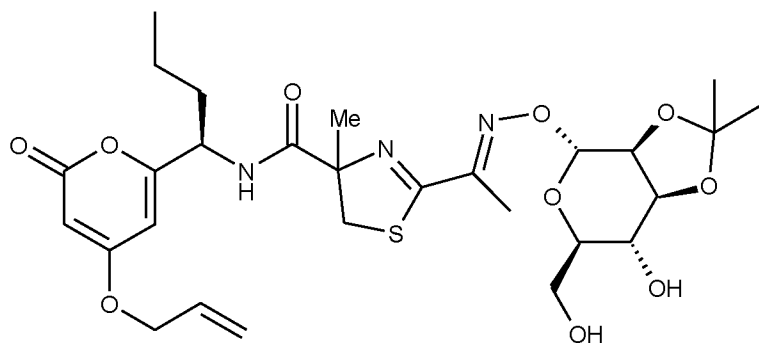
,



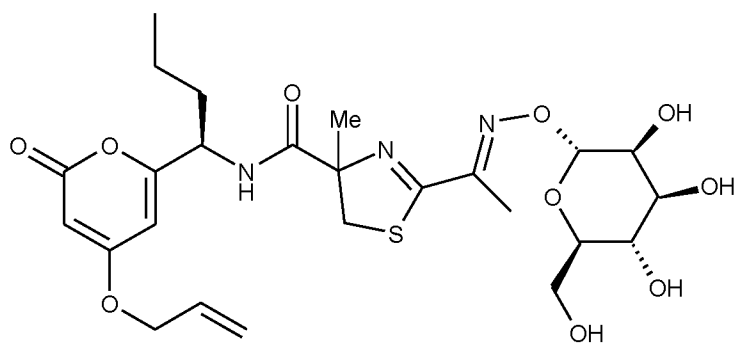




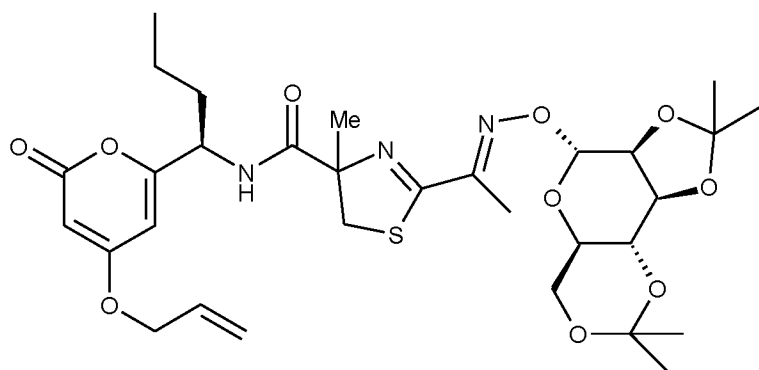
,



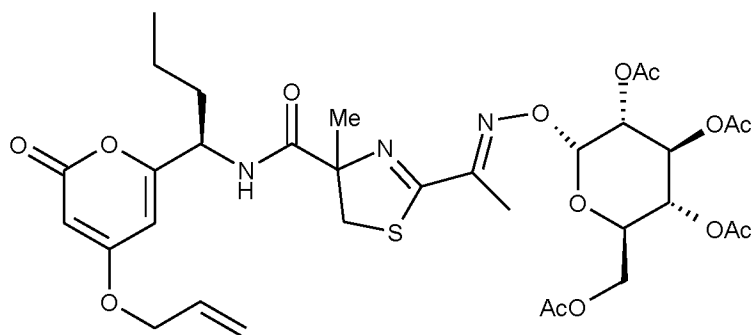
,



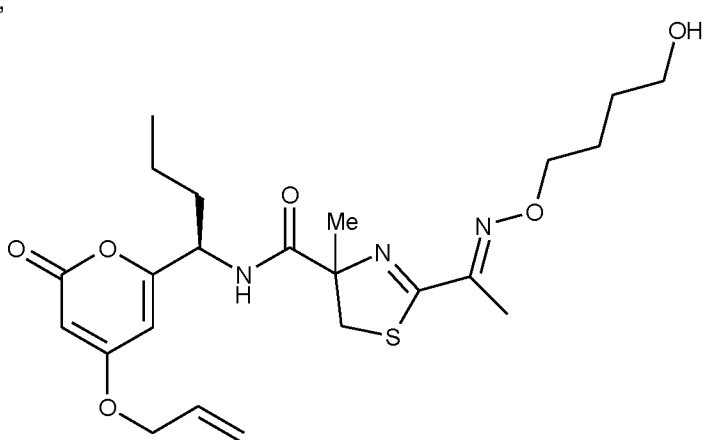
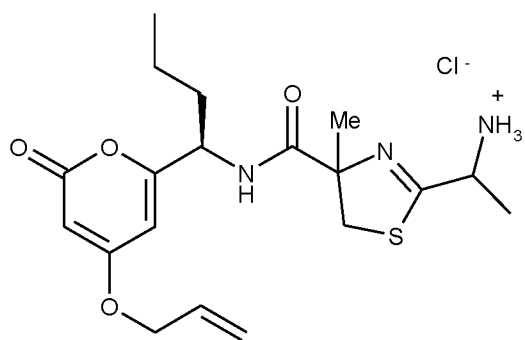
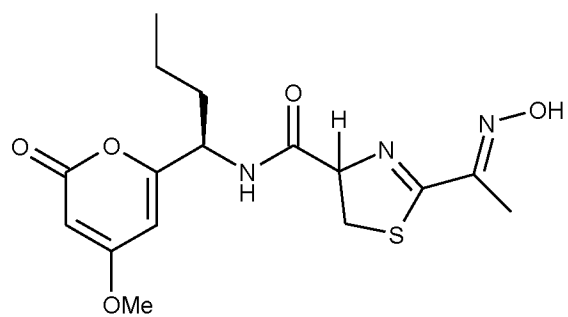
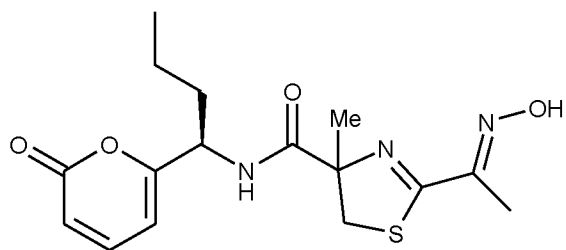
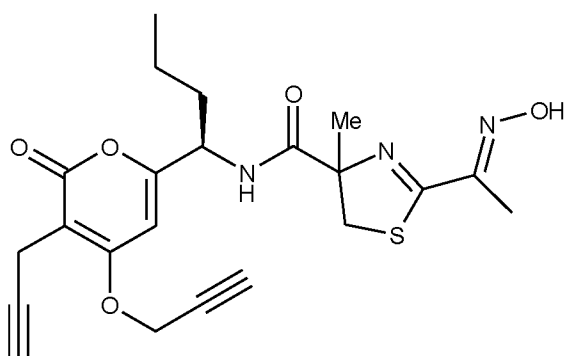
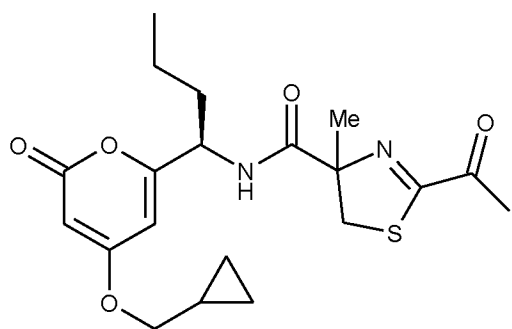
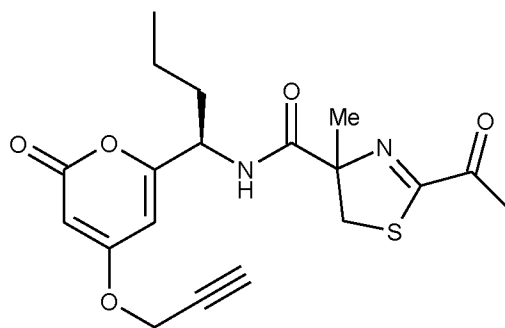
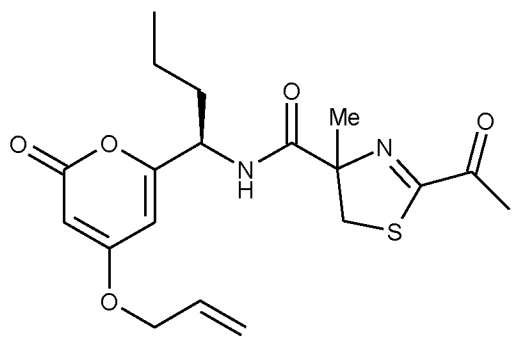
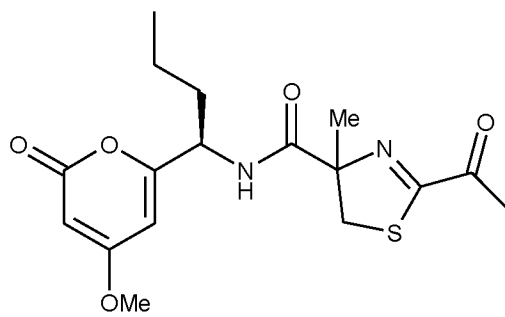
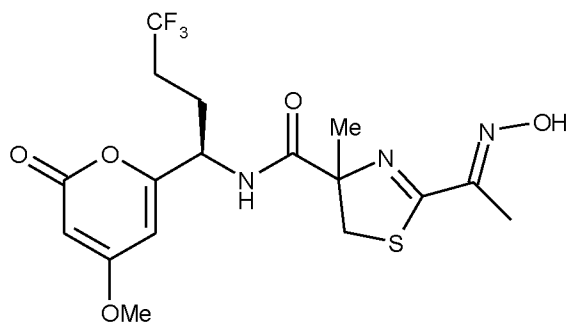
,

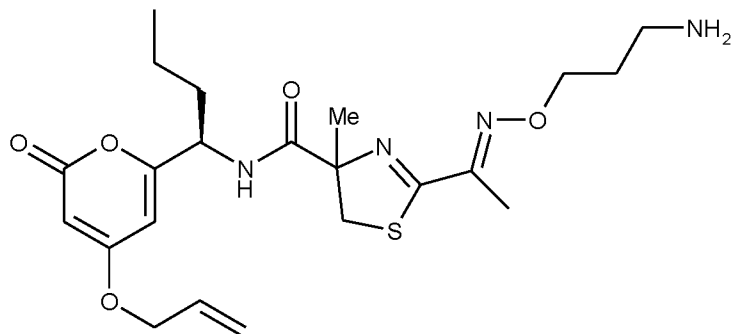
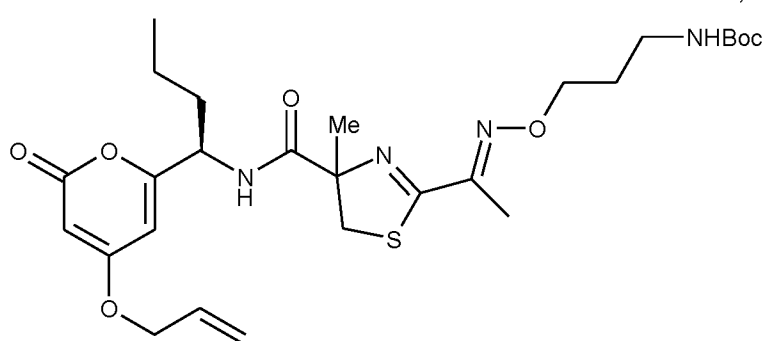
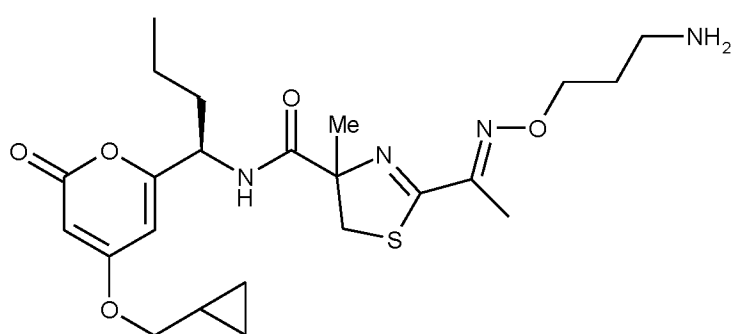
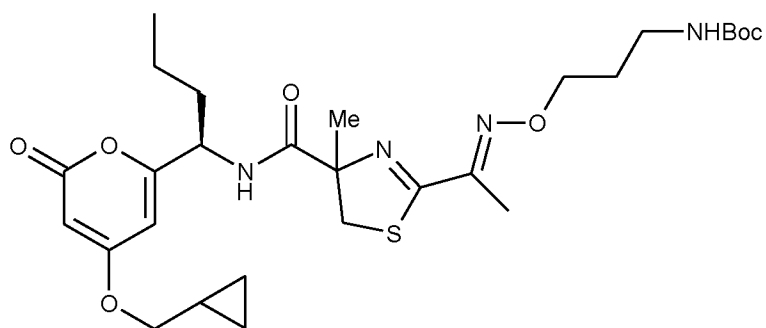
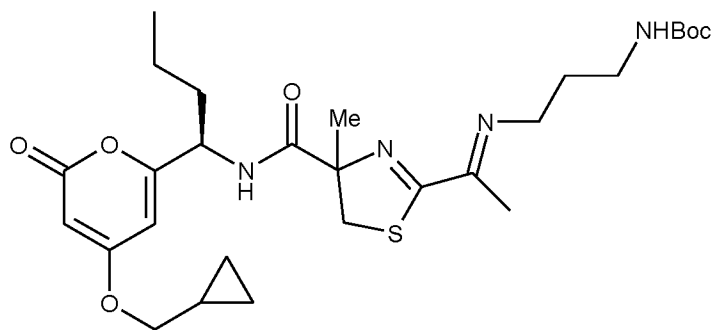


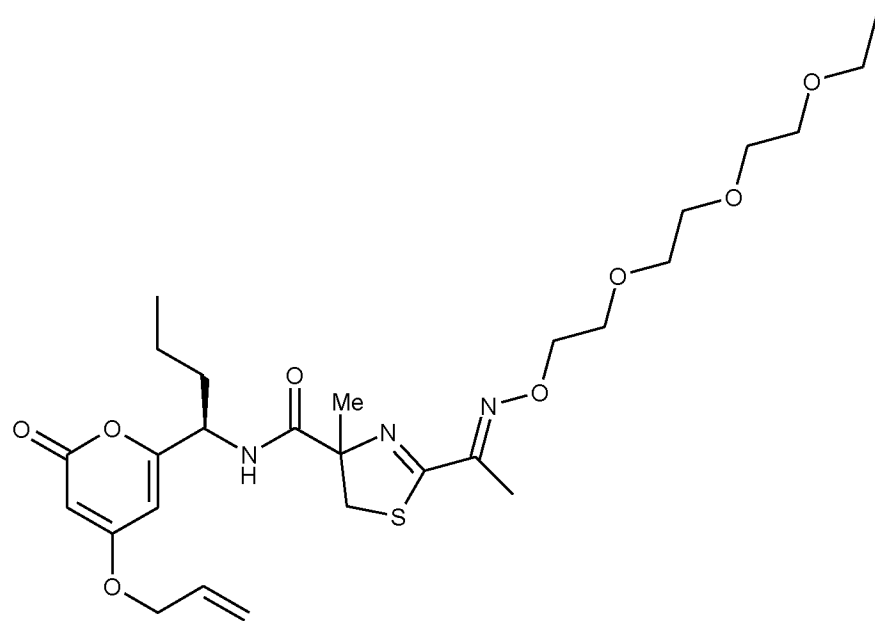
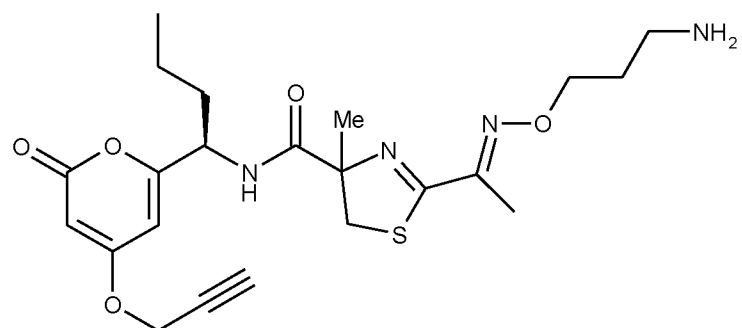
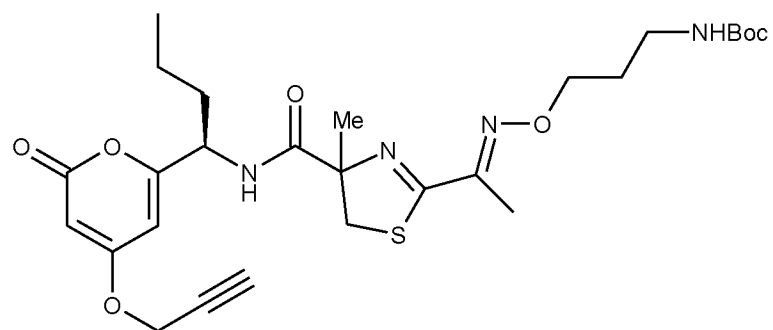
,

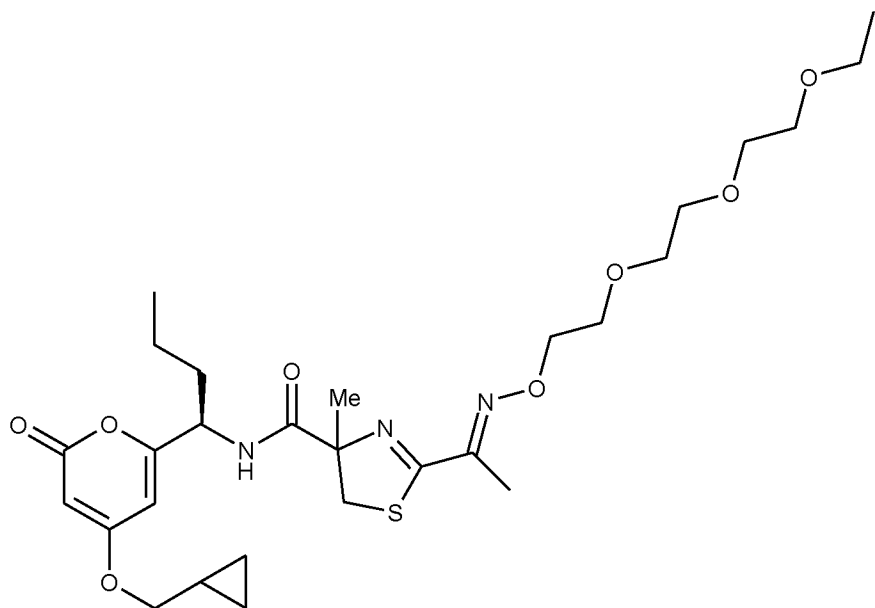


,

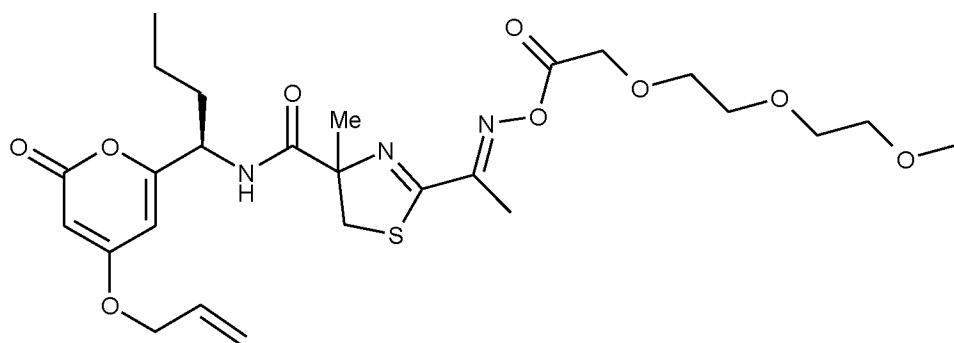




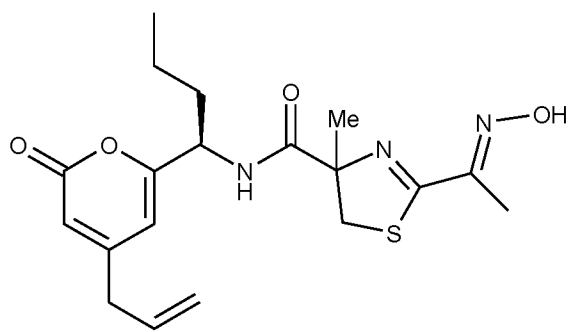




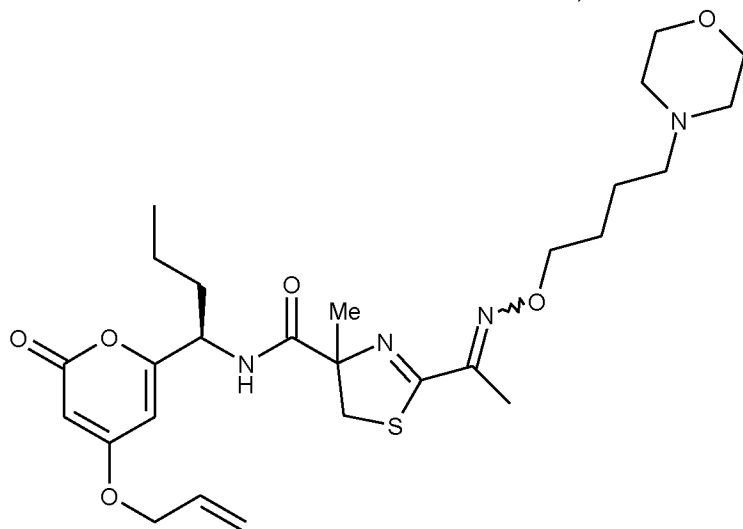
,



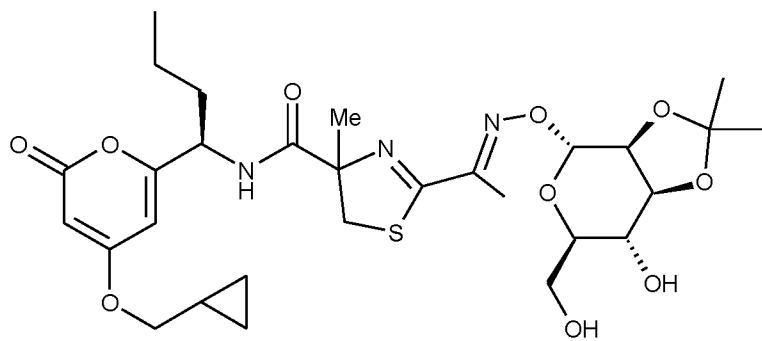
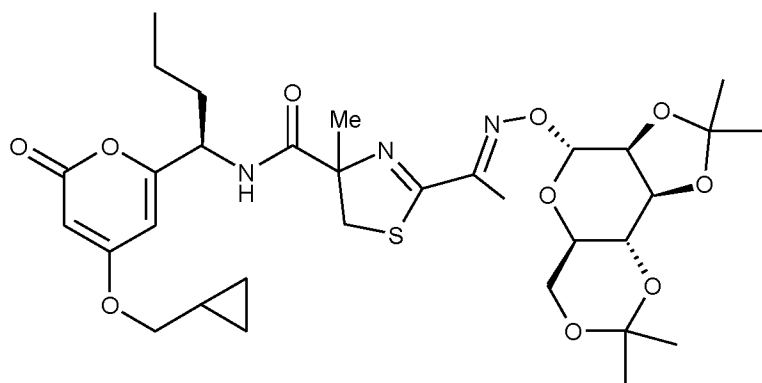
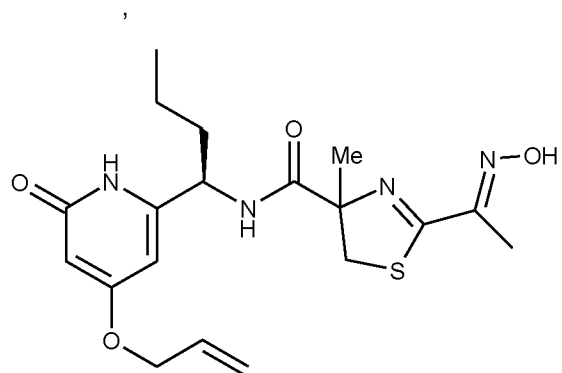
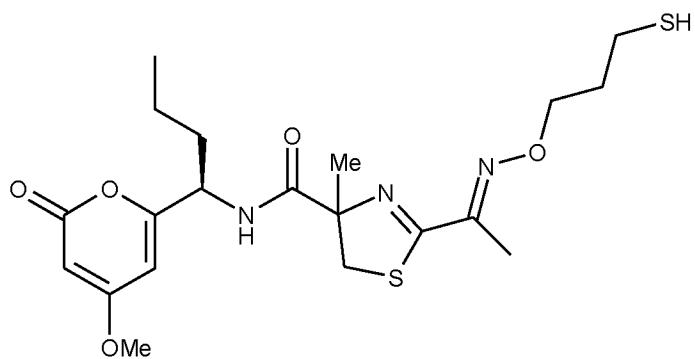
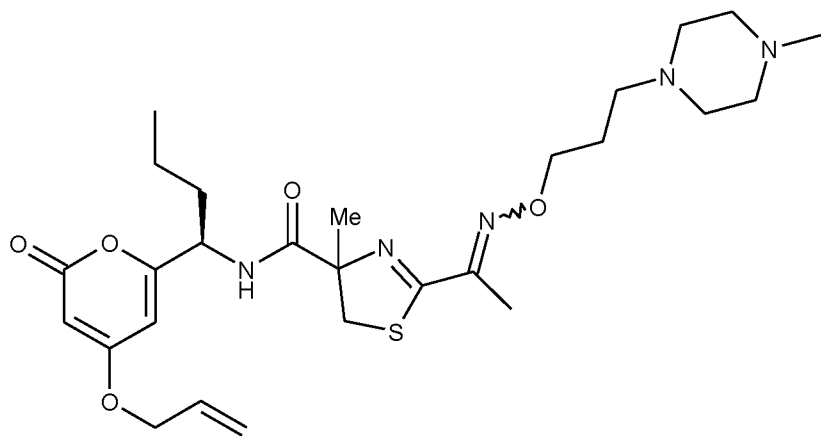
,

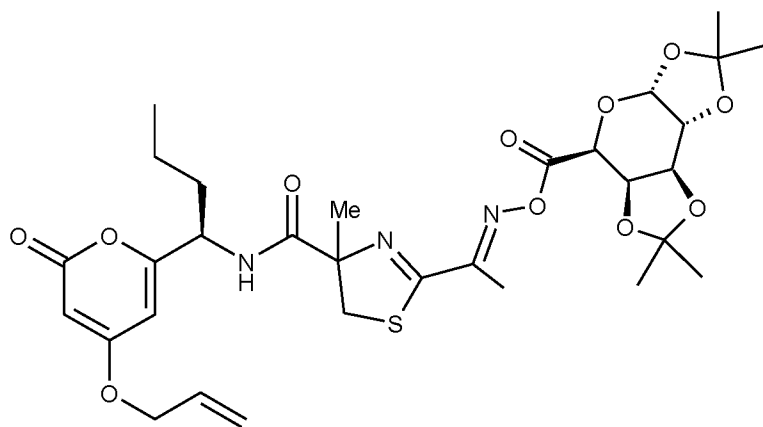


,

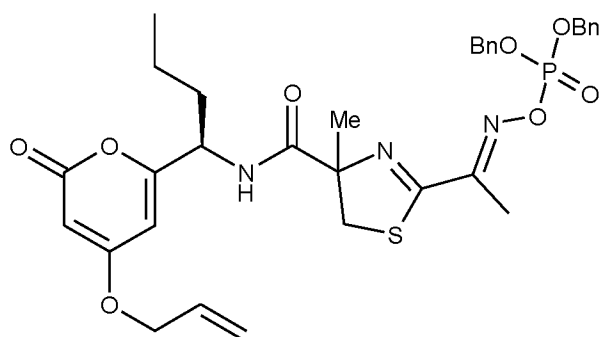


,

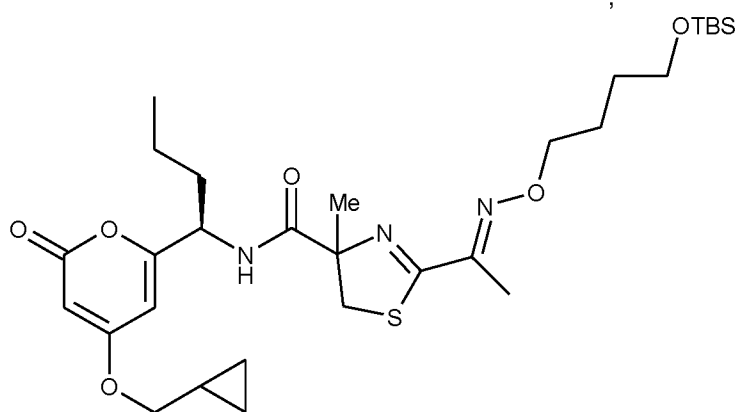




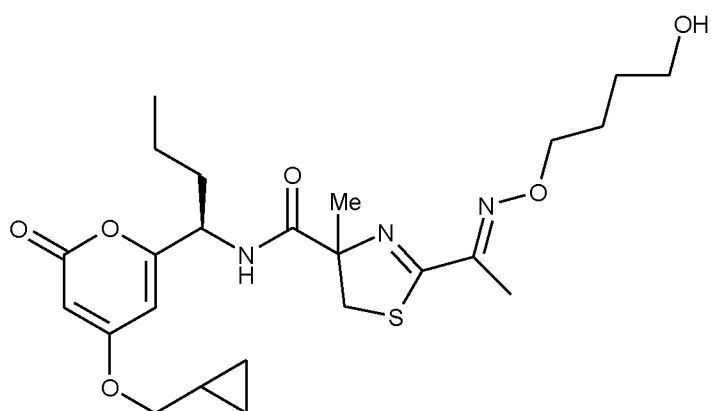
,



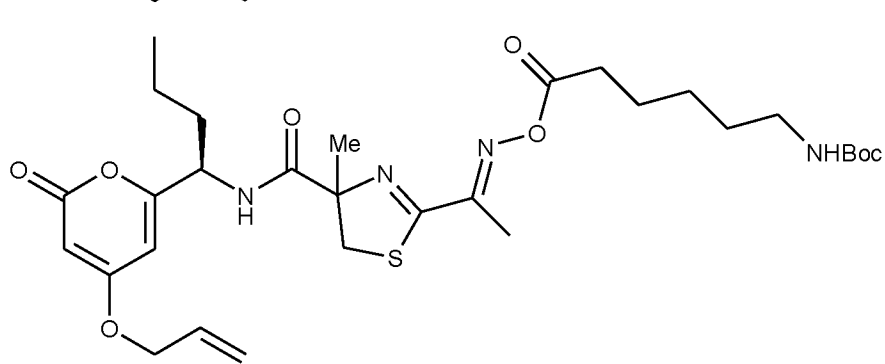
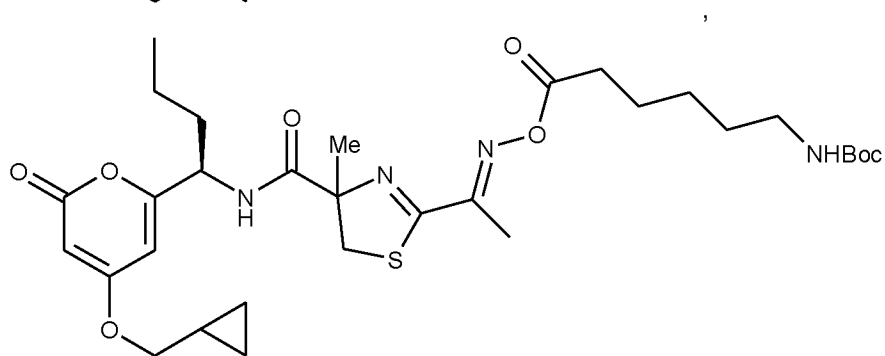
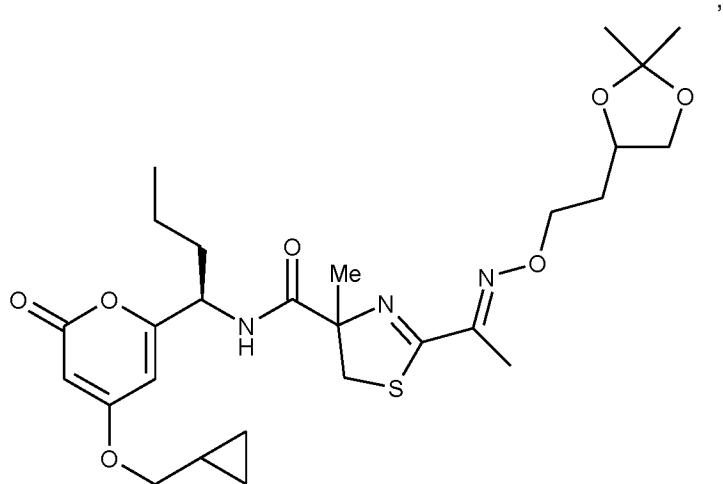
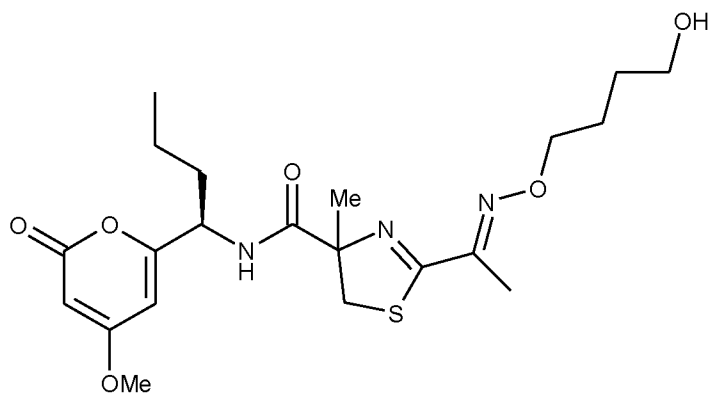
,

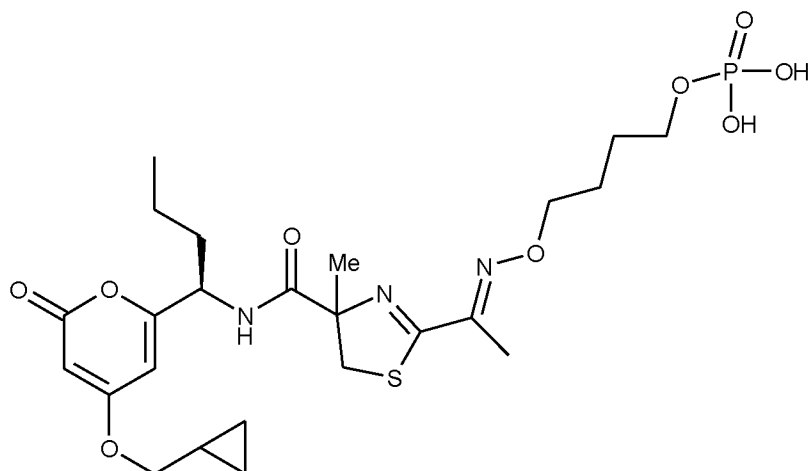
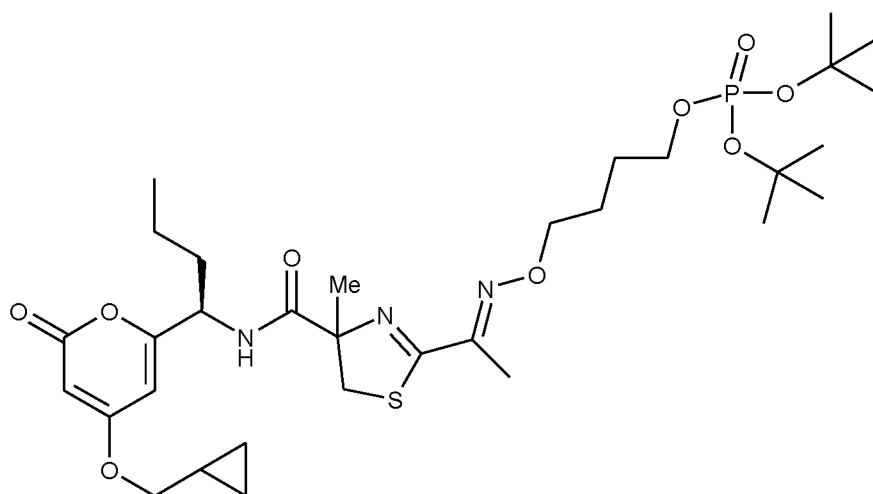
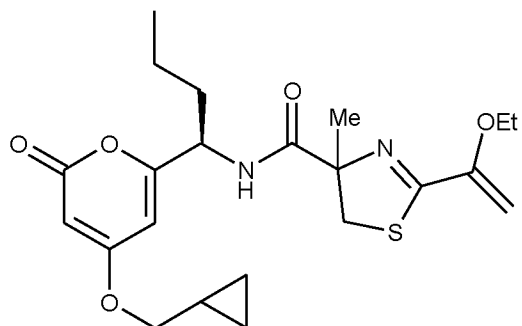
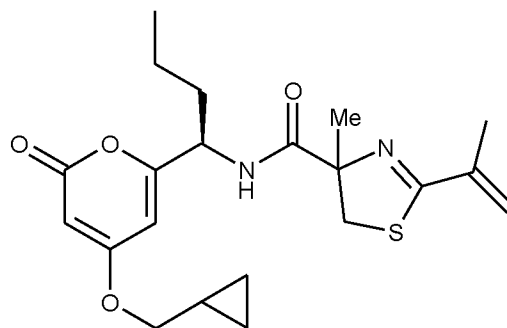
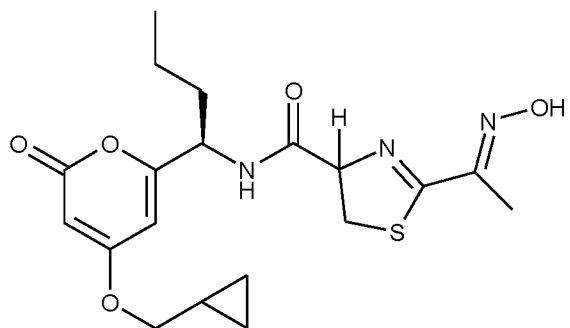


,

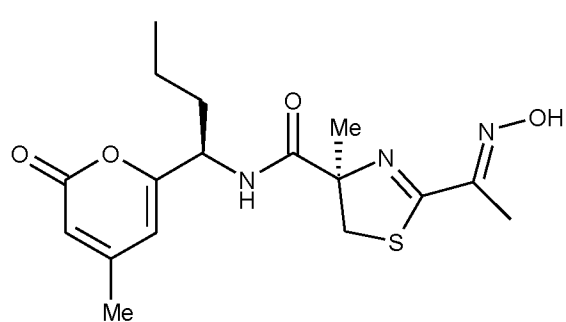
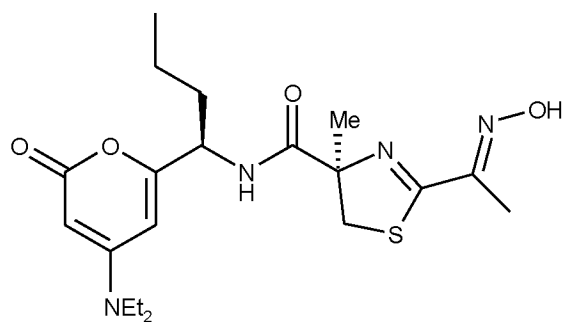
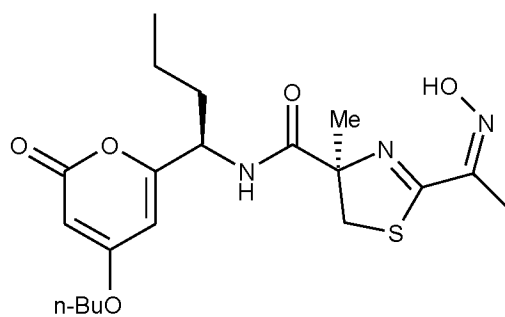
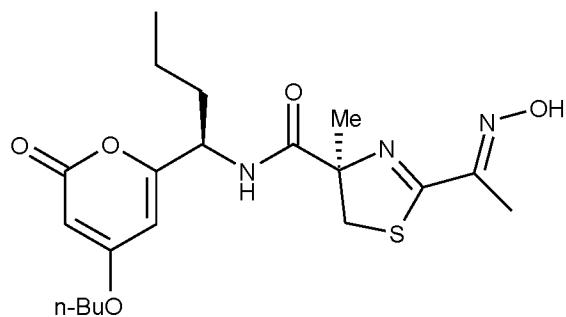
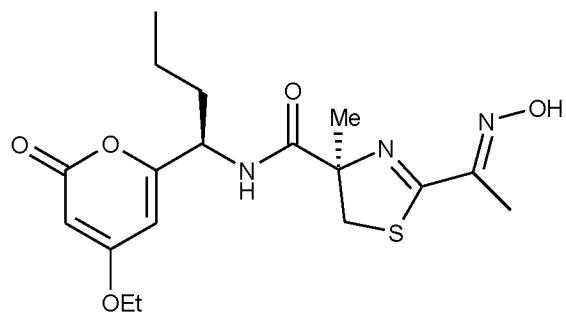
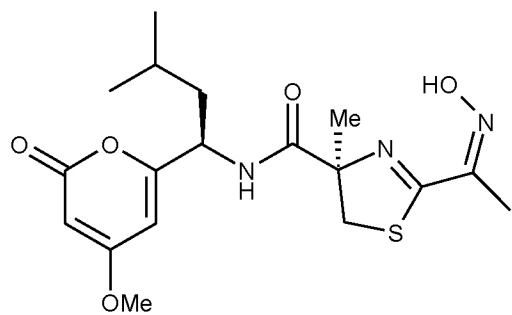
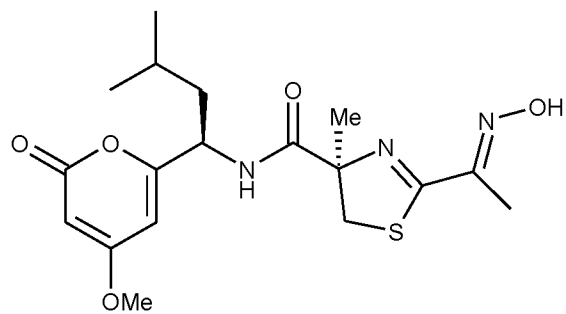
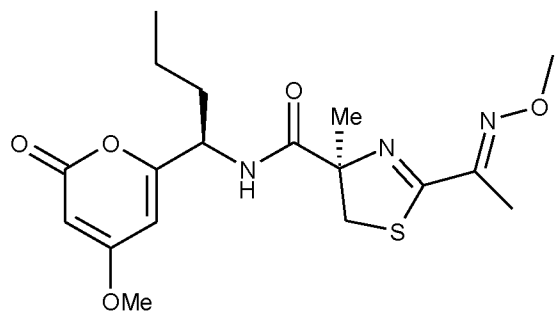
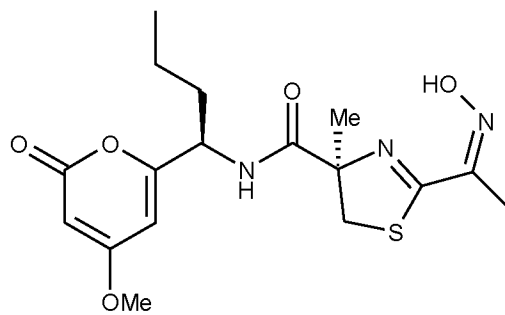
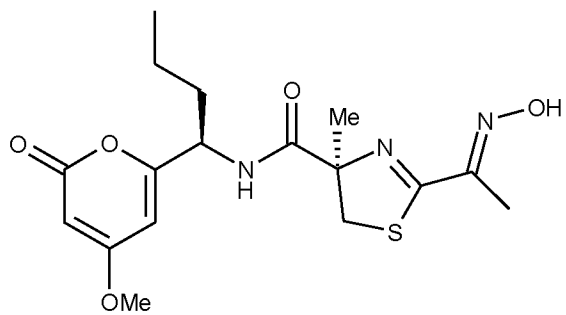


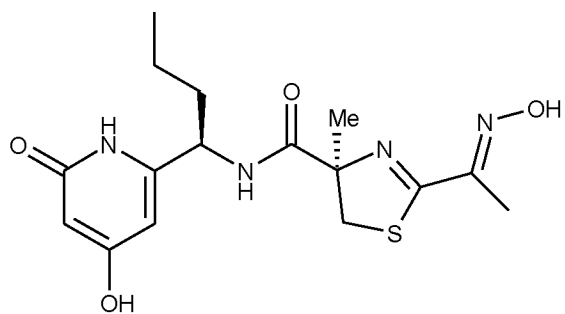
,



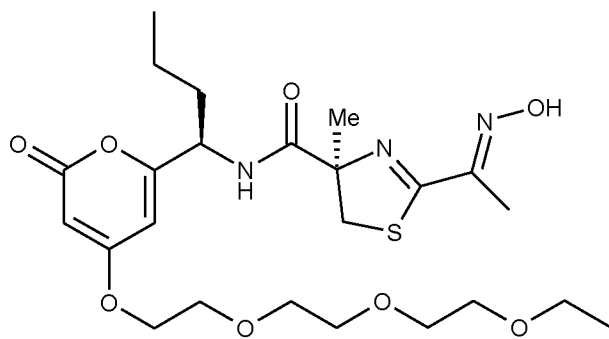


або їхні фармацевтично прийнятні солі або складні ефіри.
Більш переважні сполуки за винаходом являють собою сполуки:

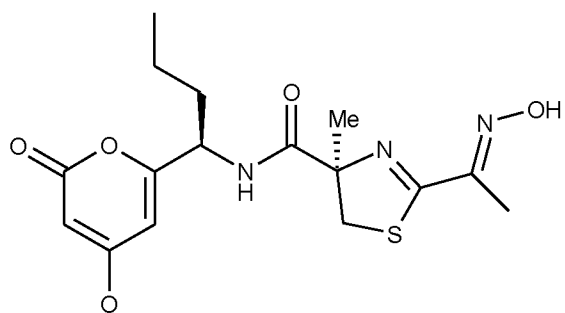




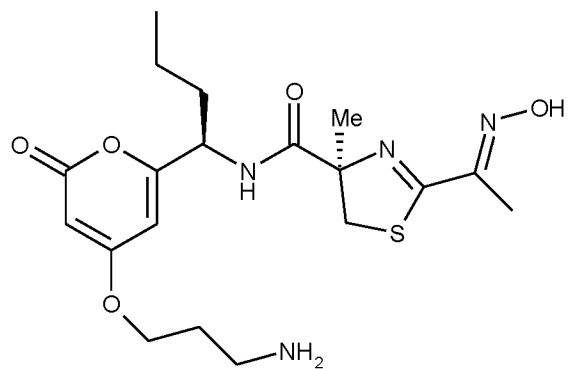
,



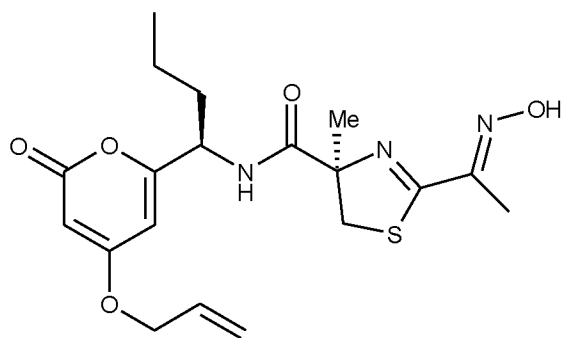
,



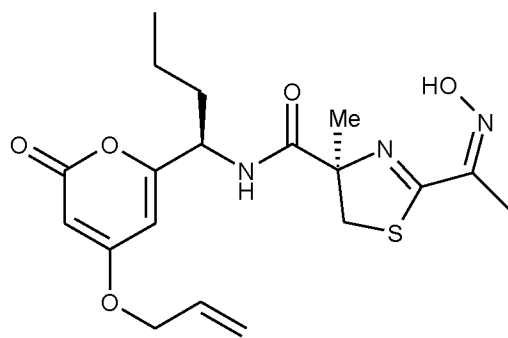
,



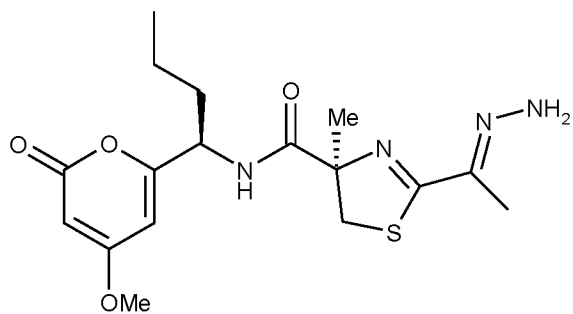
,



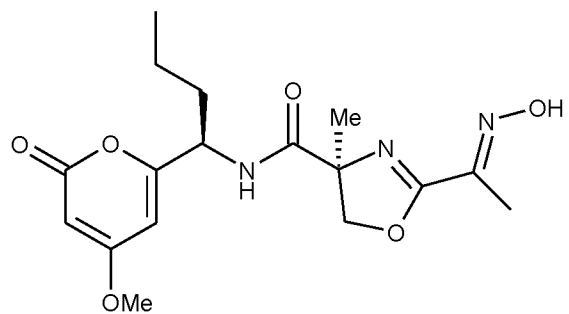
,



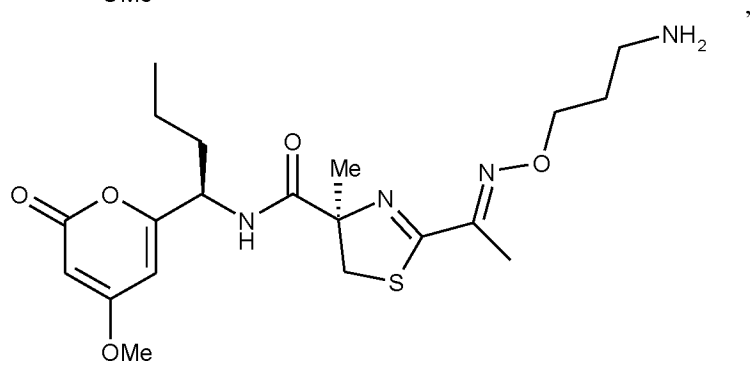
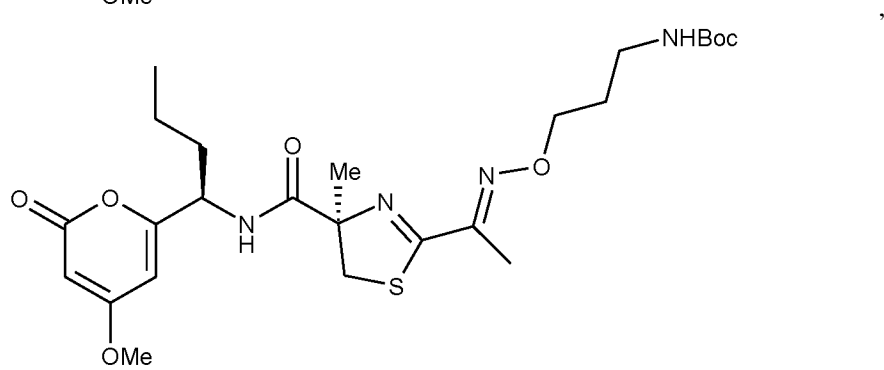
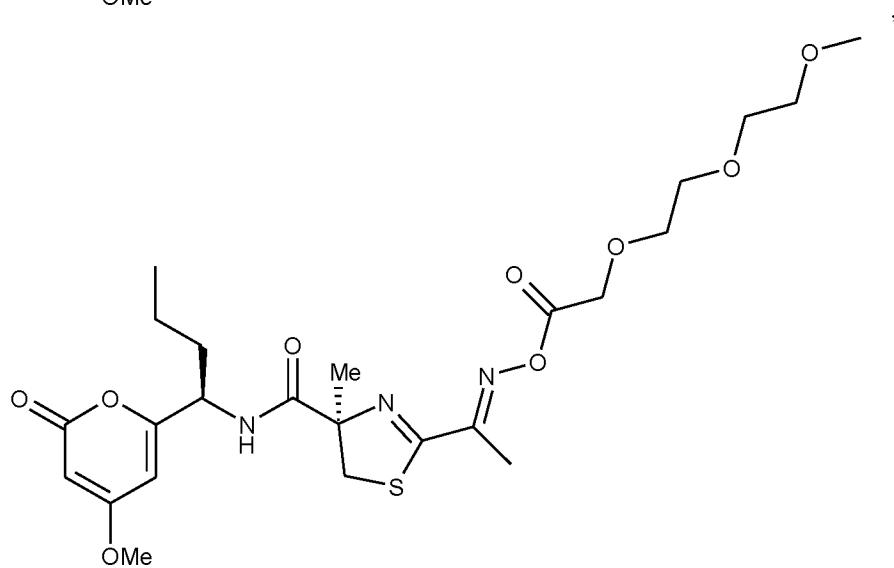
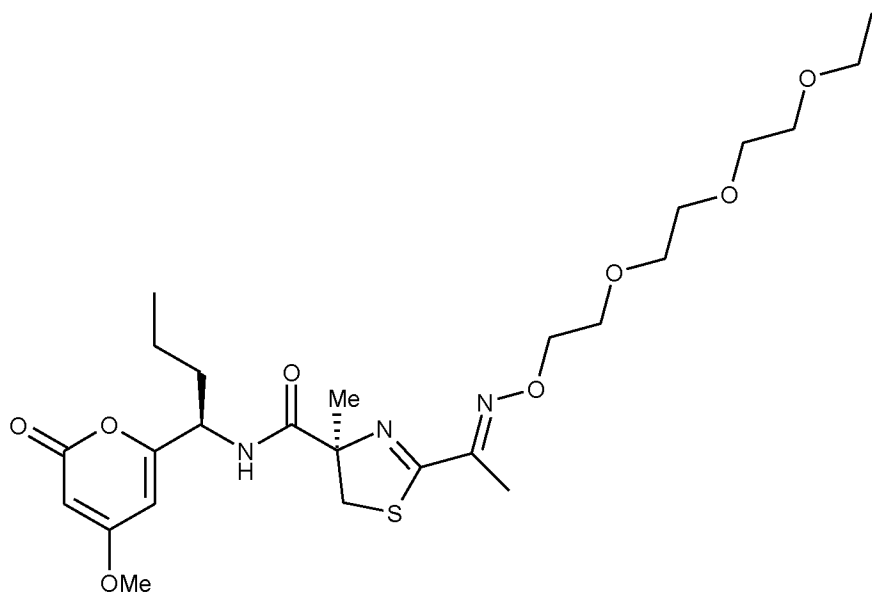
,

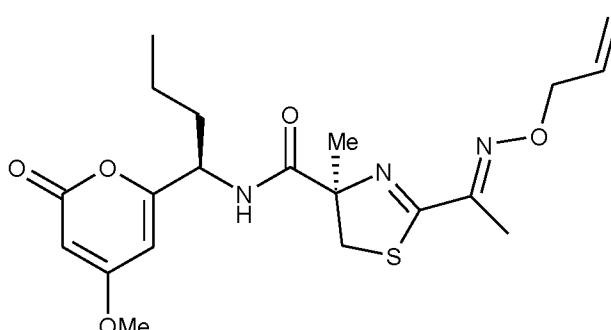
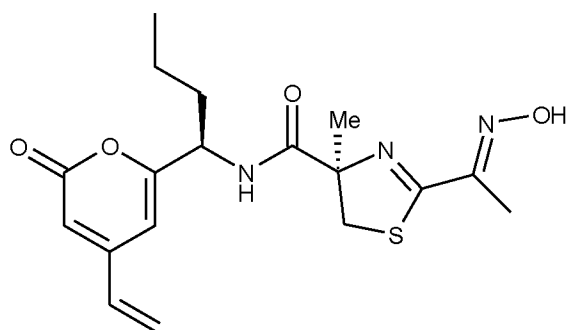
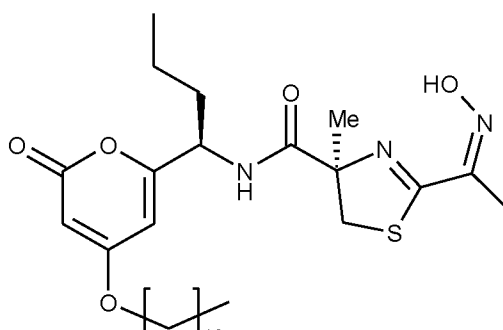
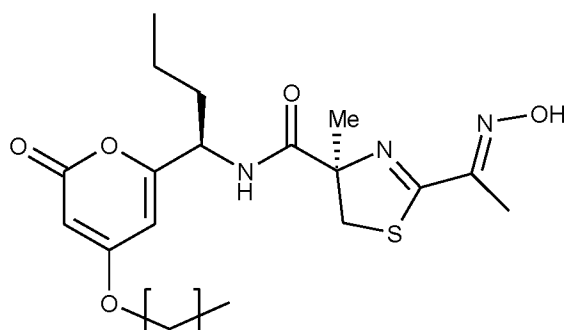
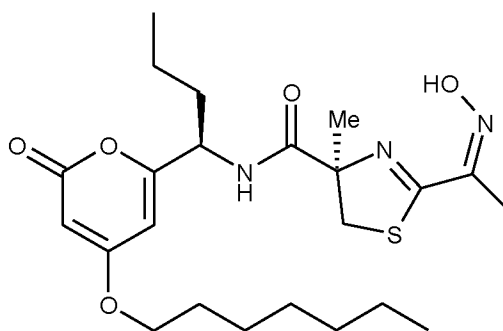
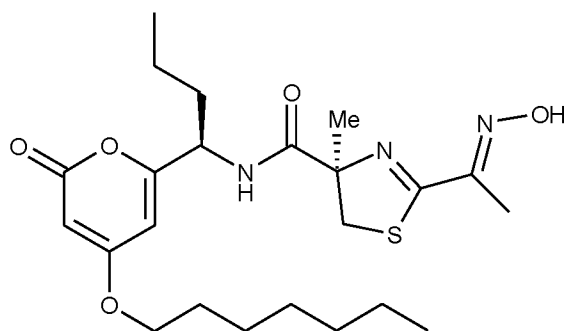
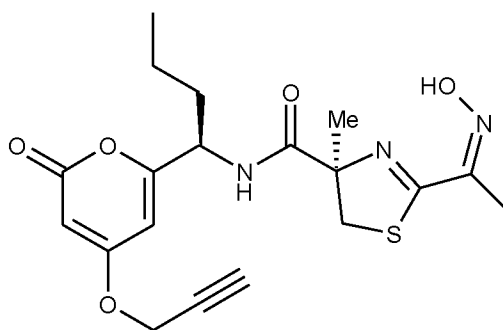
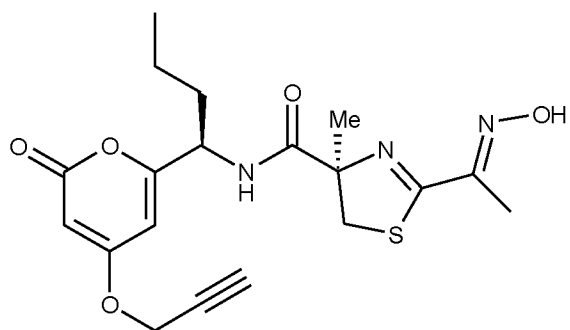
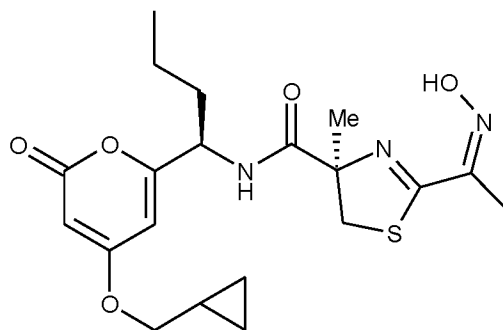
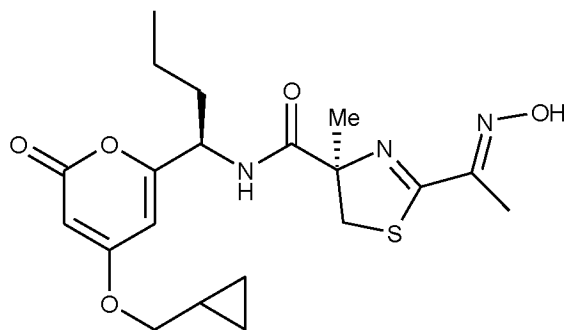


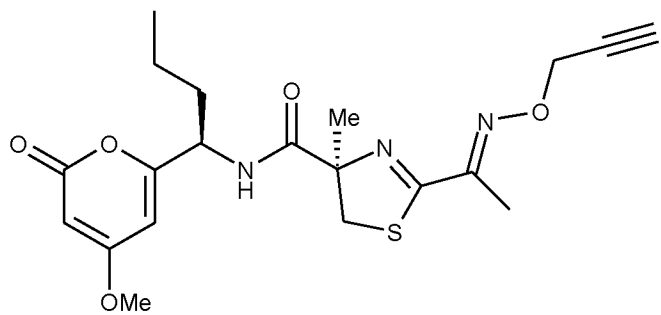
,



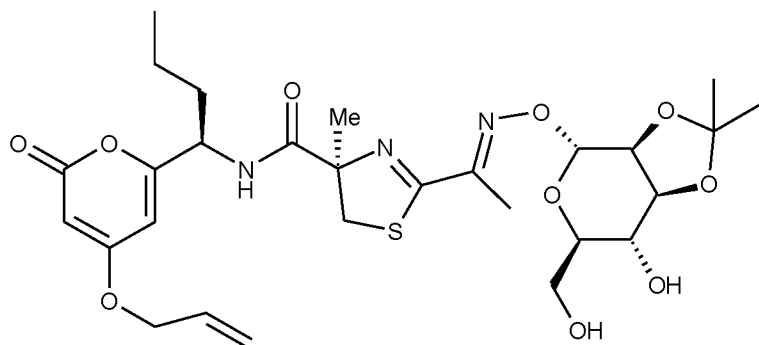
,



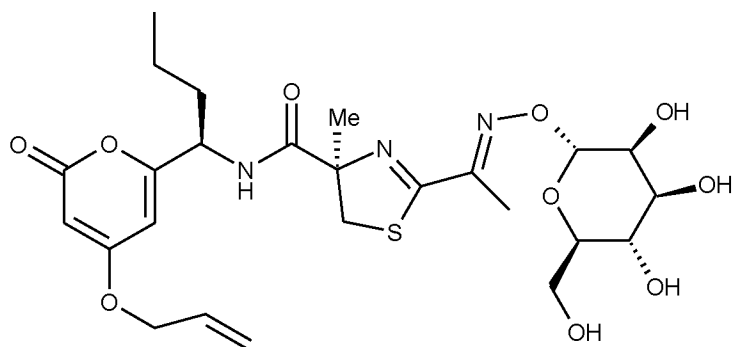




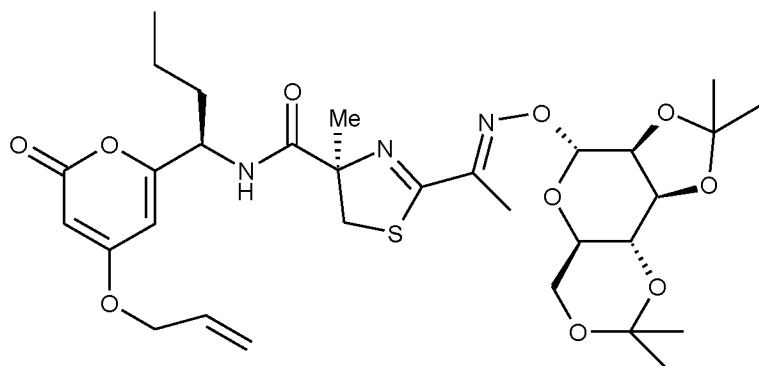
,



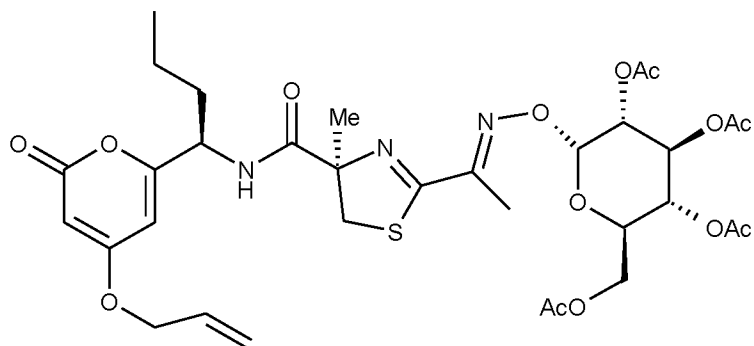
,



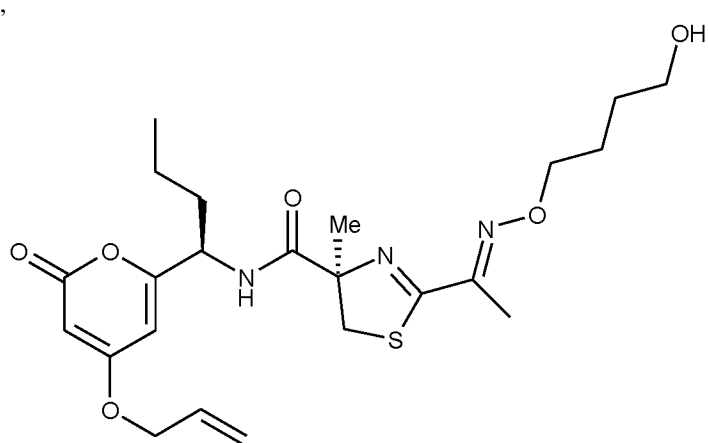
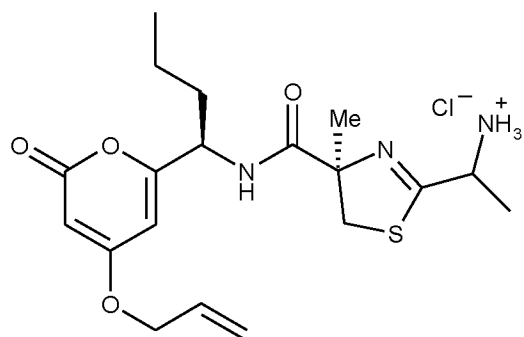
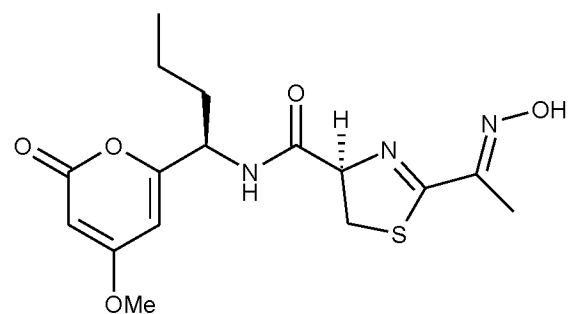
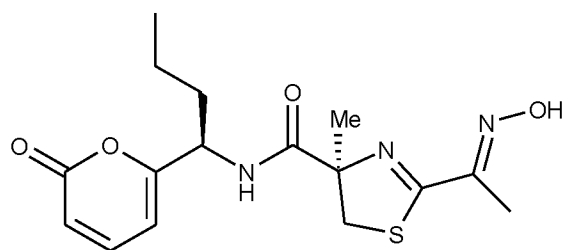
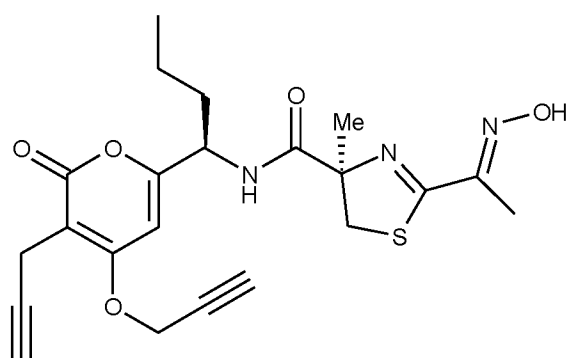
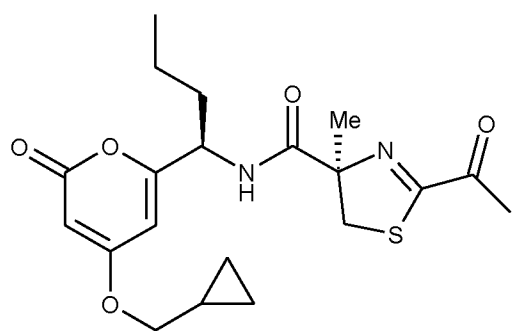
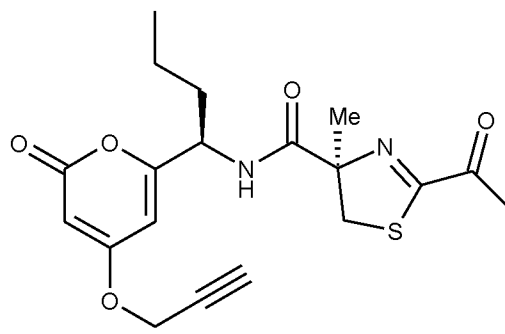
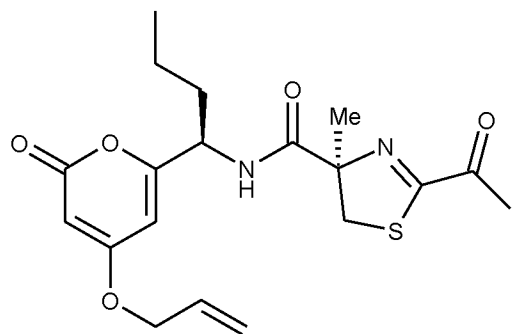
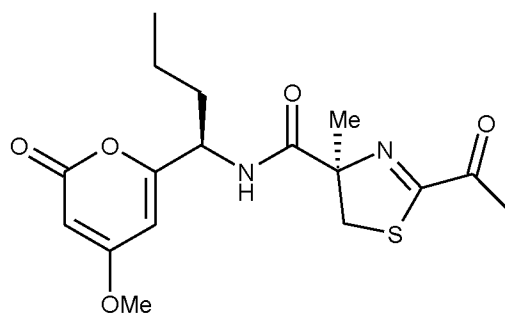
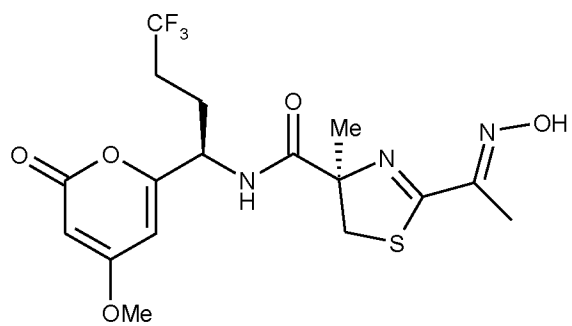
,

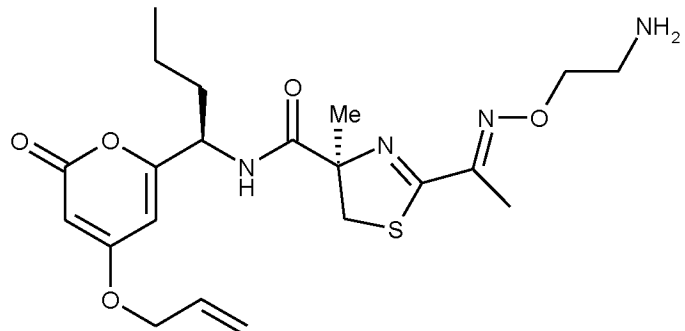
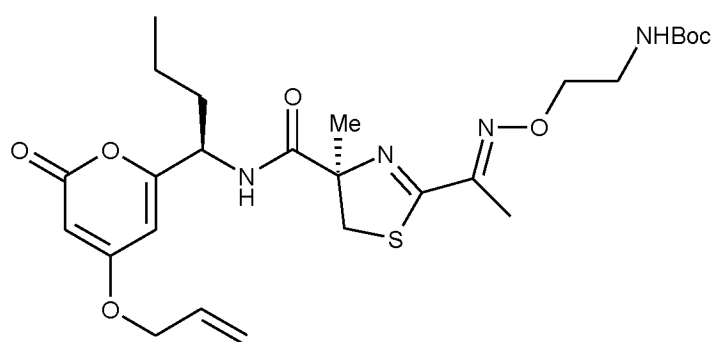
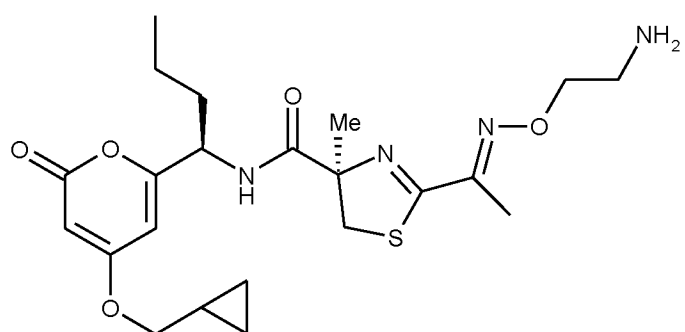
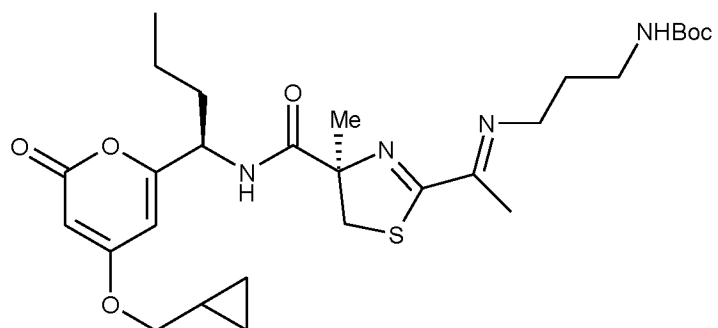
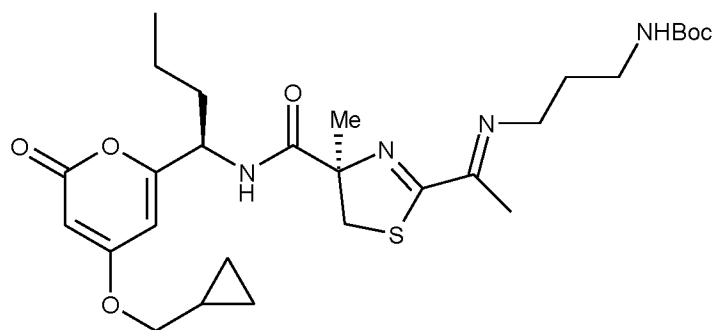


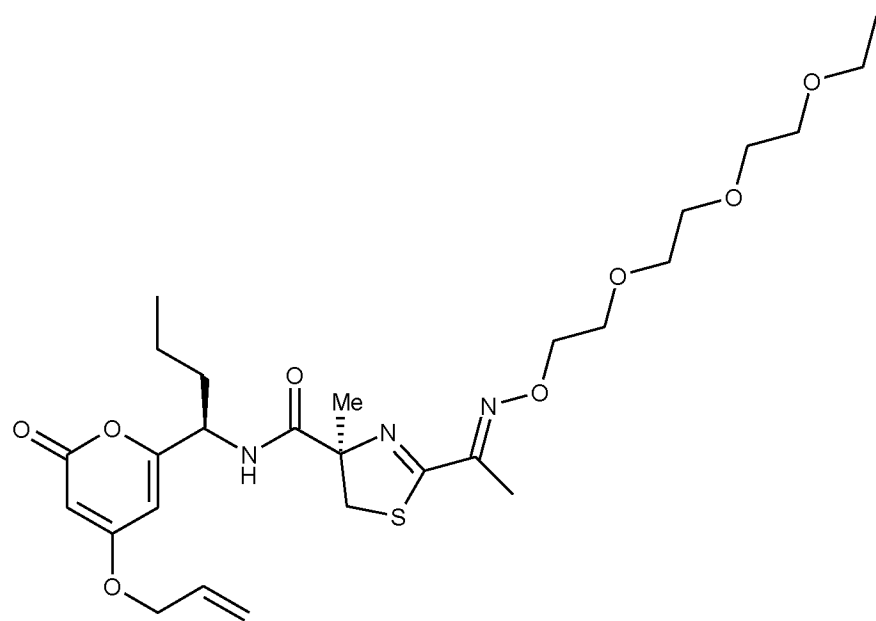
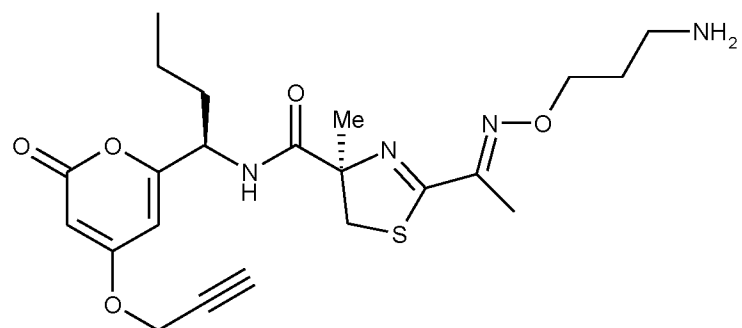
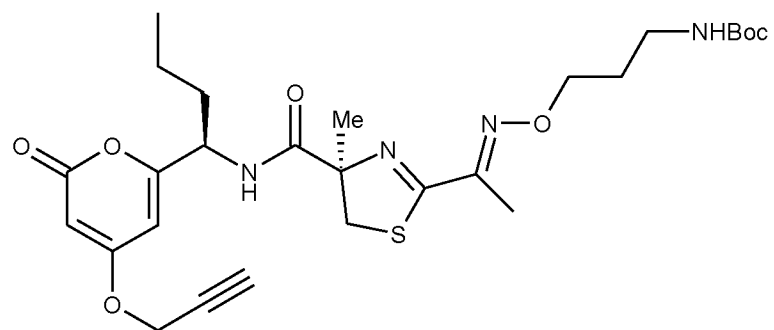
,

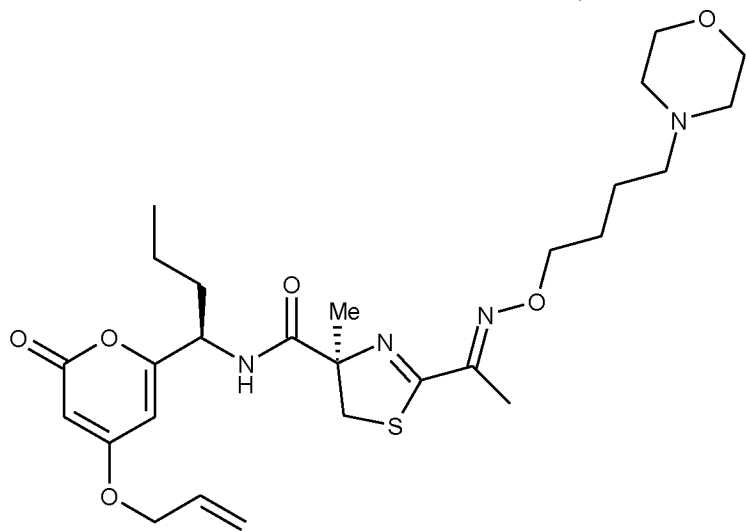
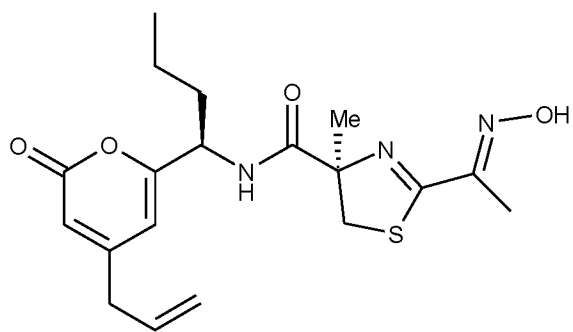
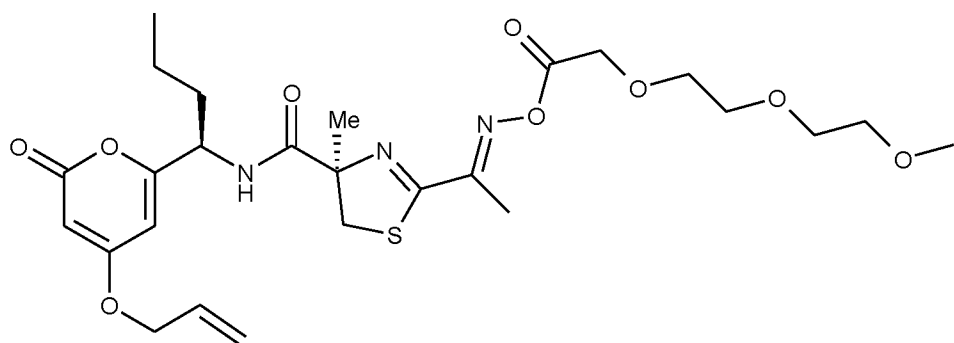
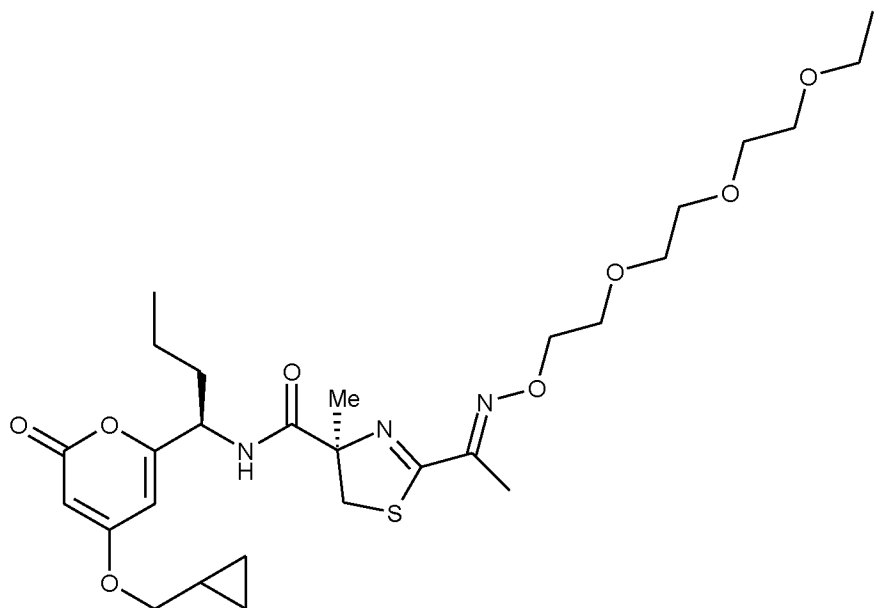


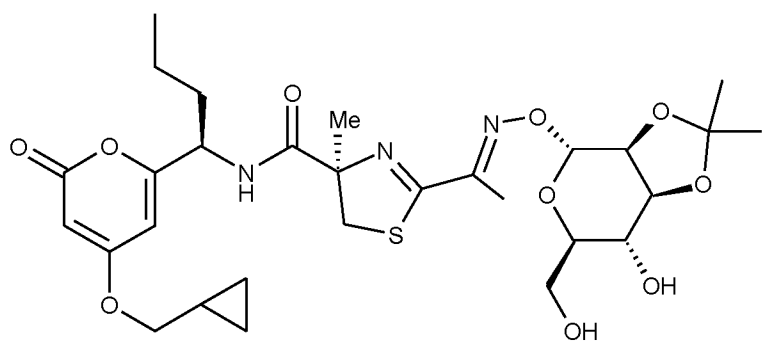
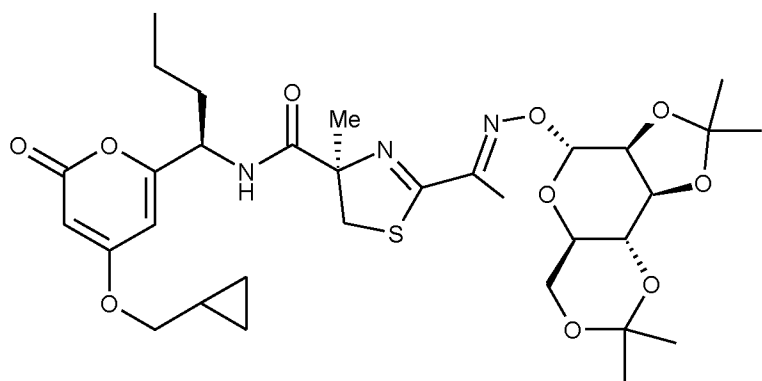
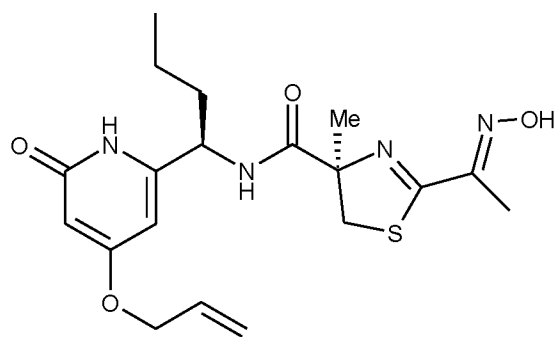
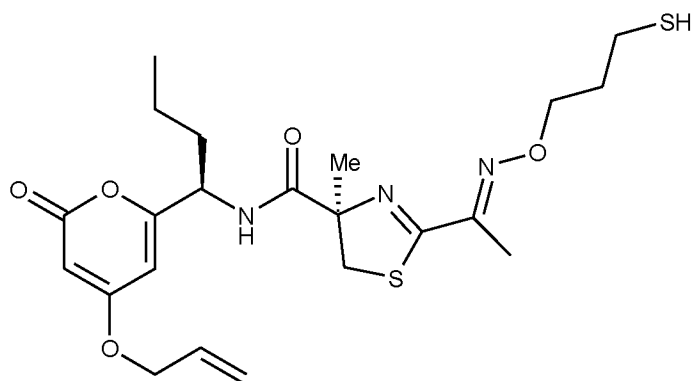
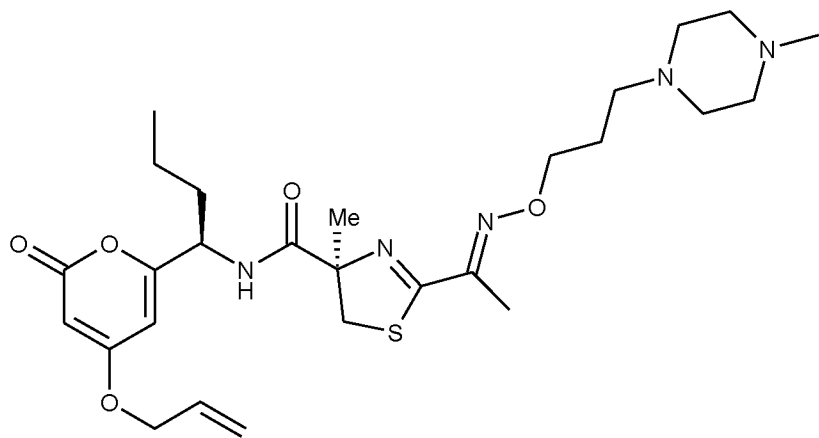
,

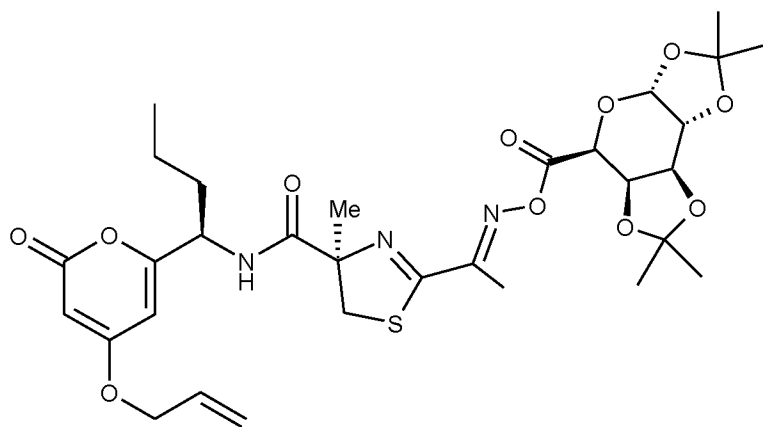




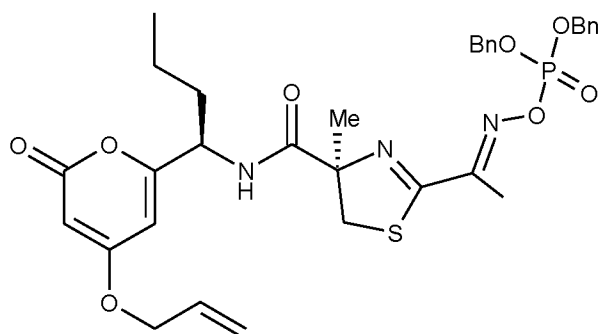




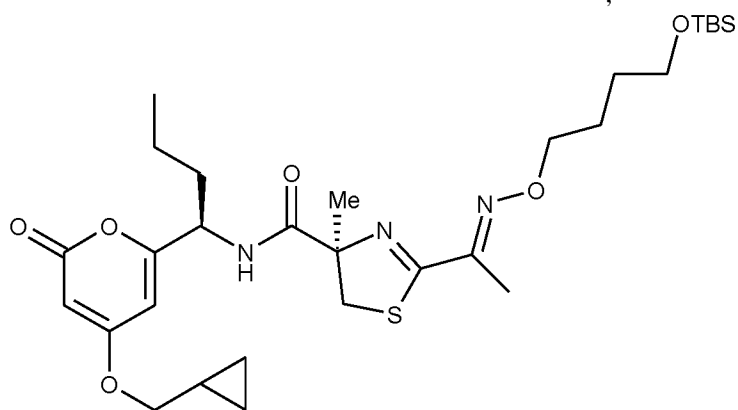




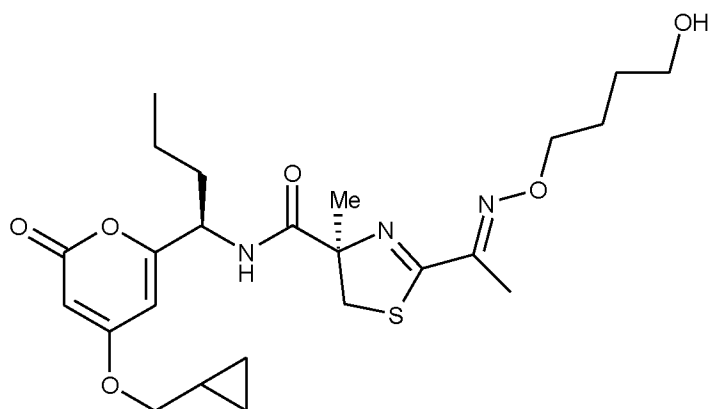
,



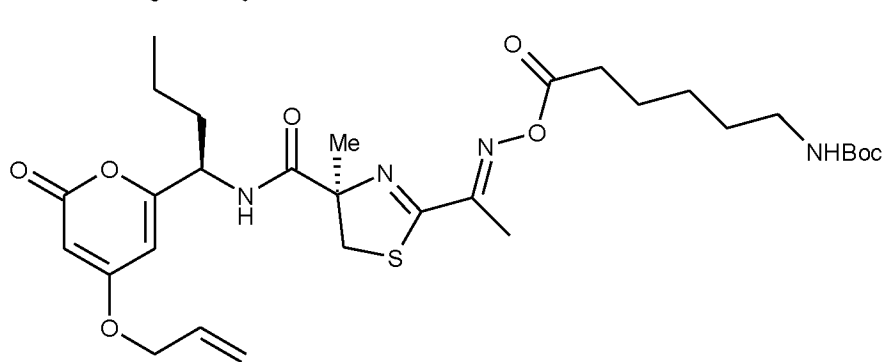
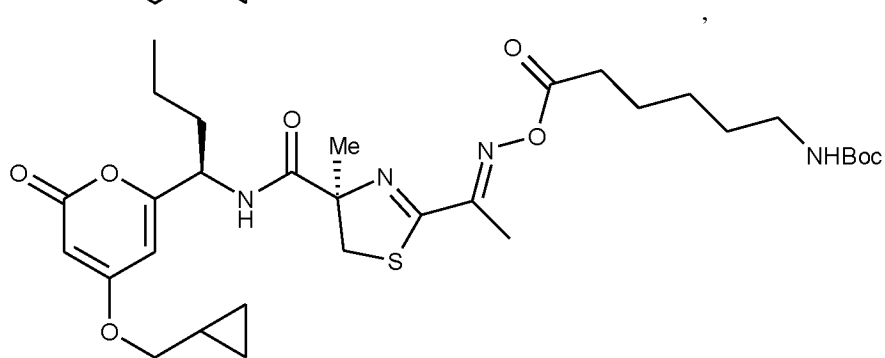
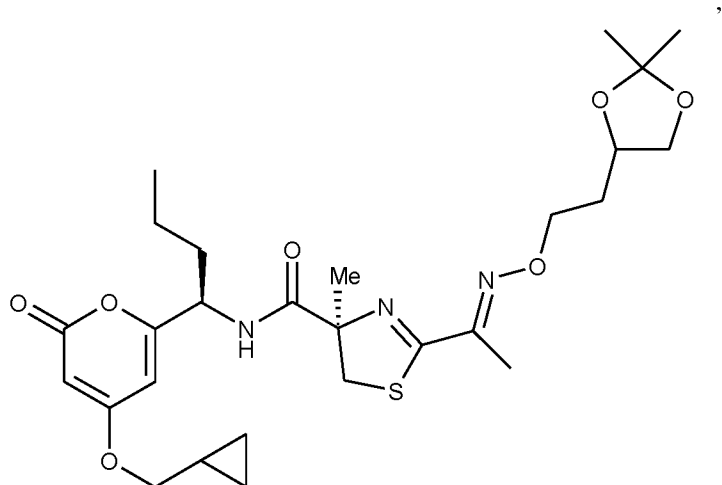
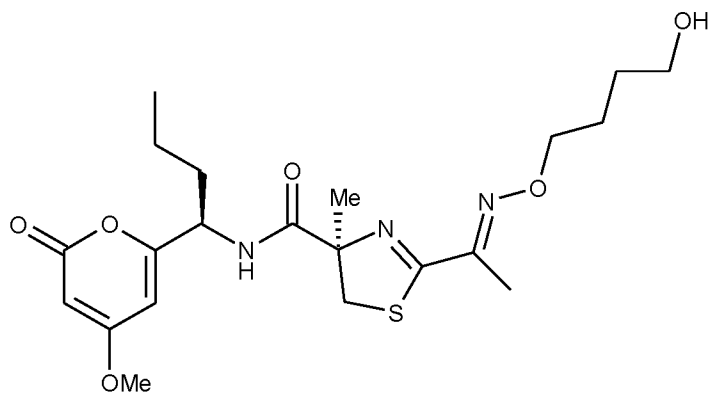
,

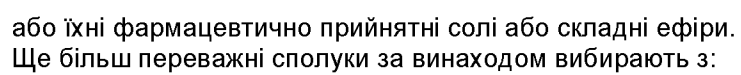


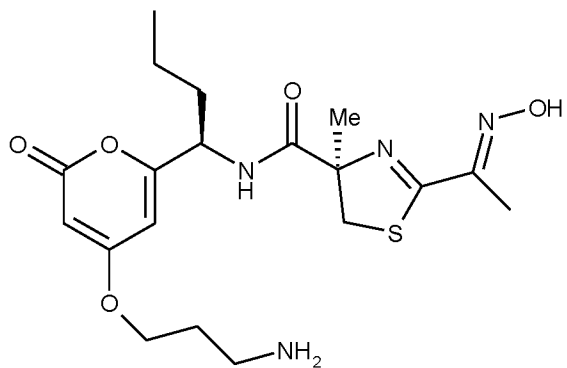
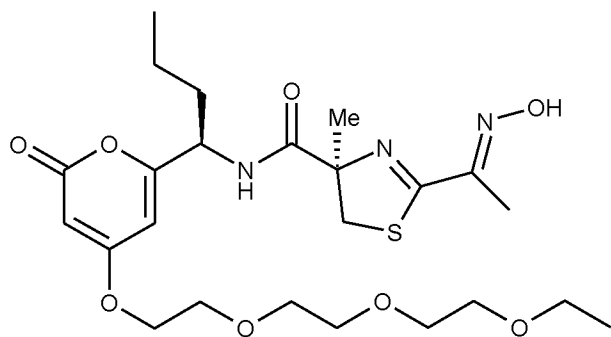
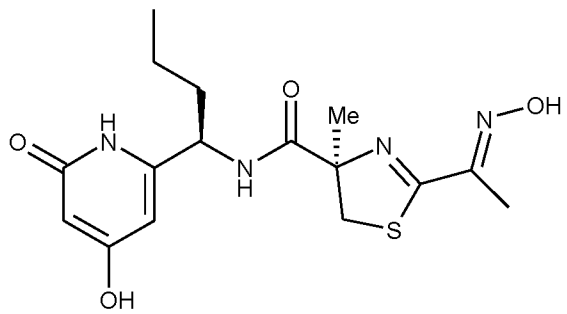
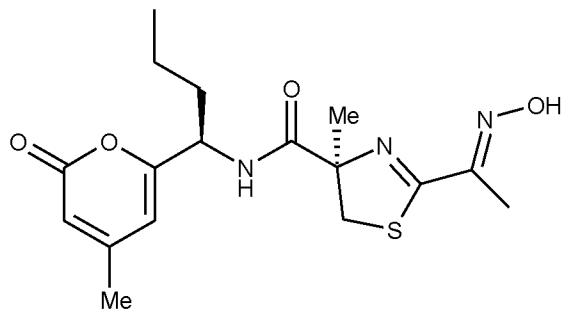
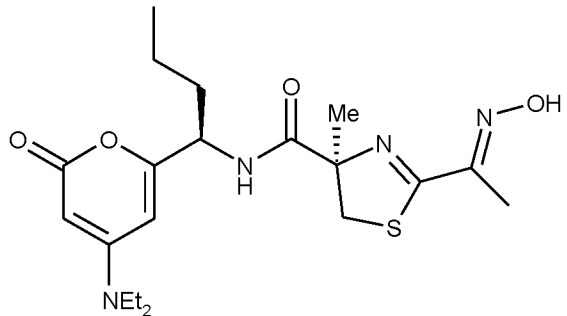
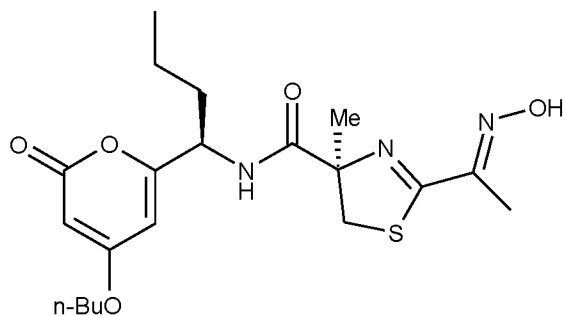
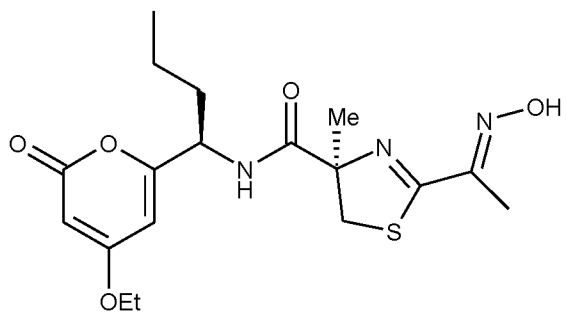
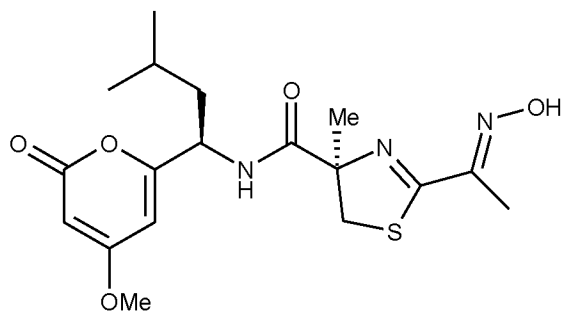
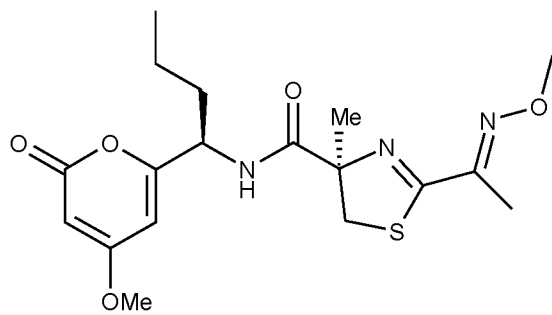
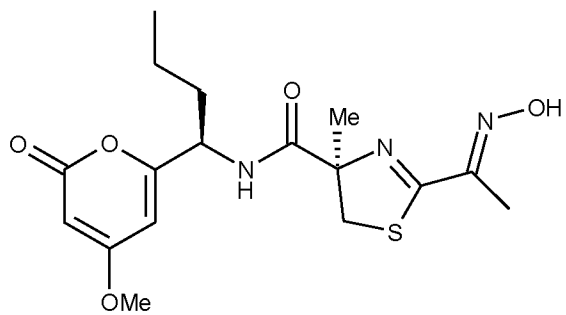
,

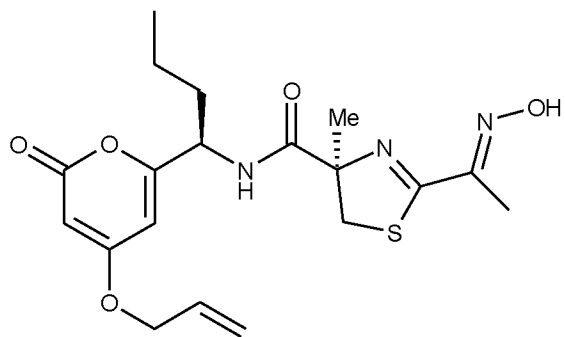


,

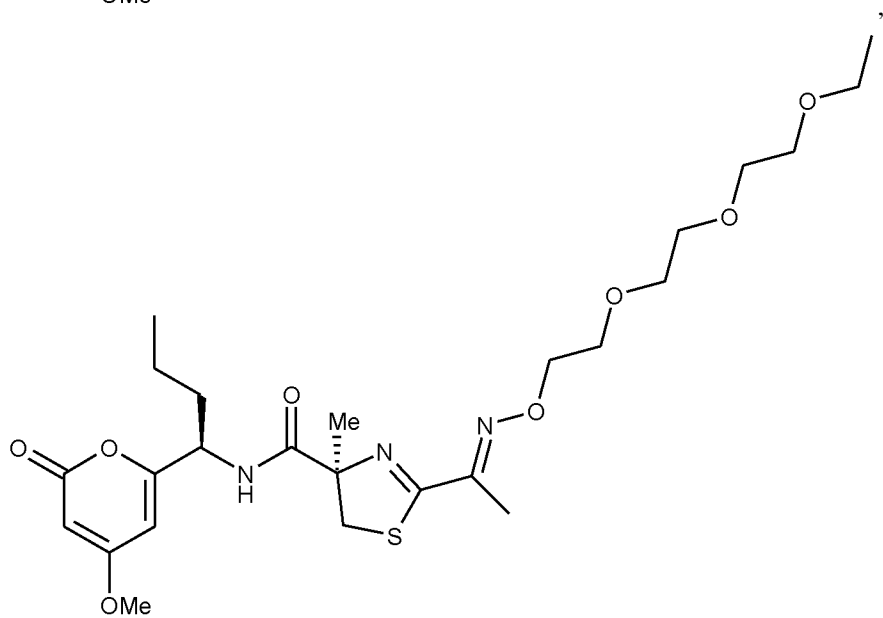
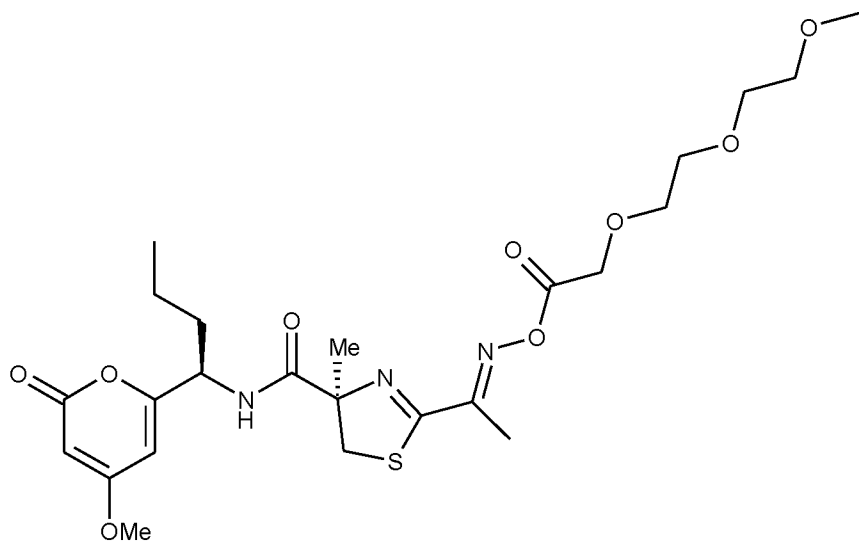




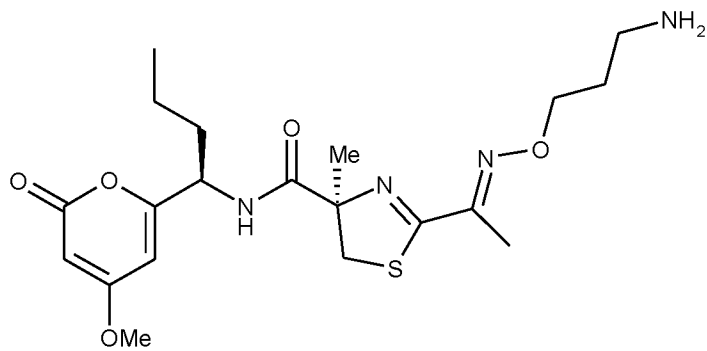




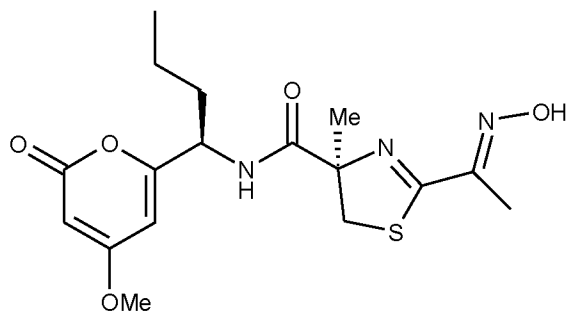
,



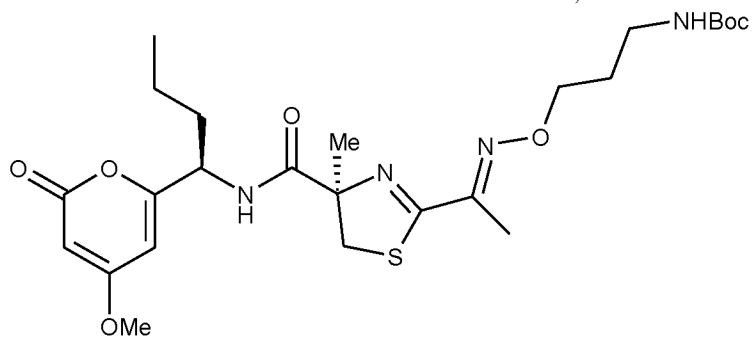
,



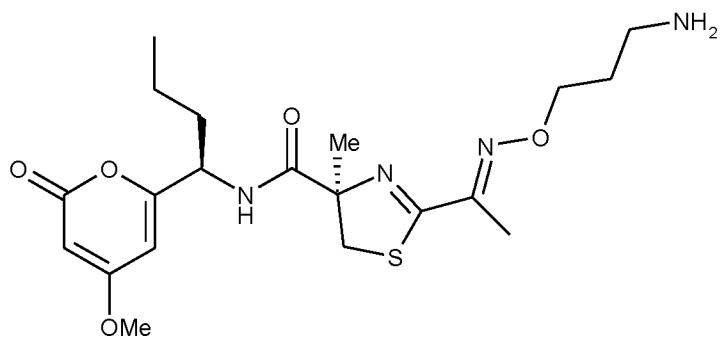
,



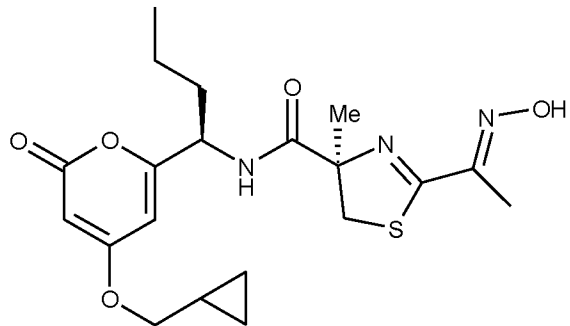
,



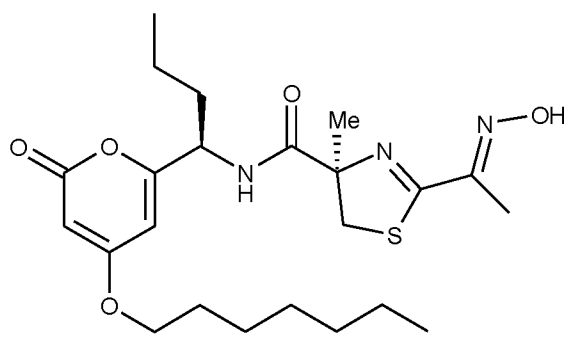
,



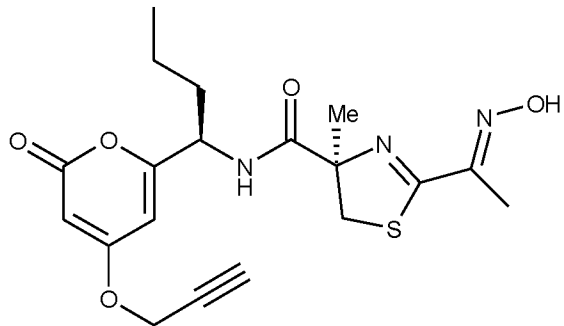
,



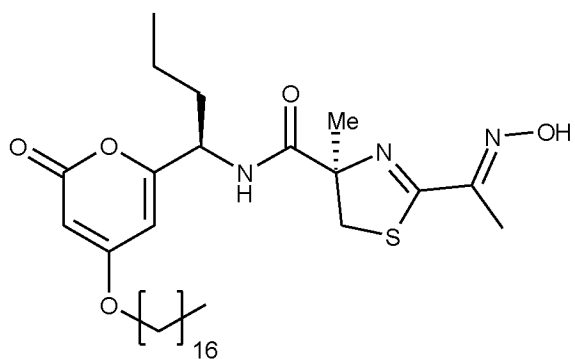
,



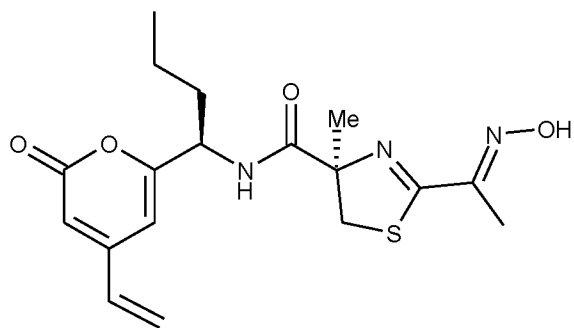
,



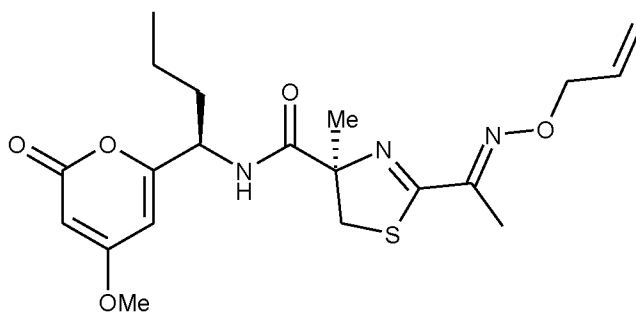
,



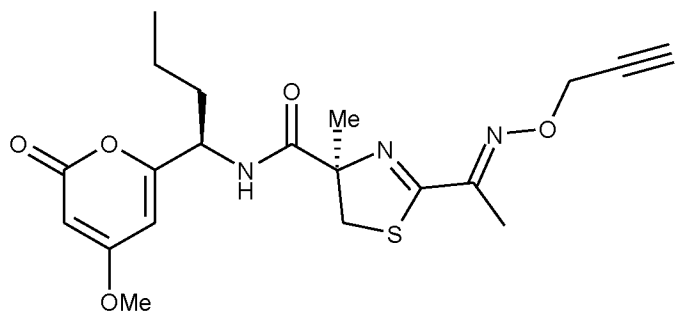
,



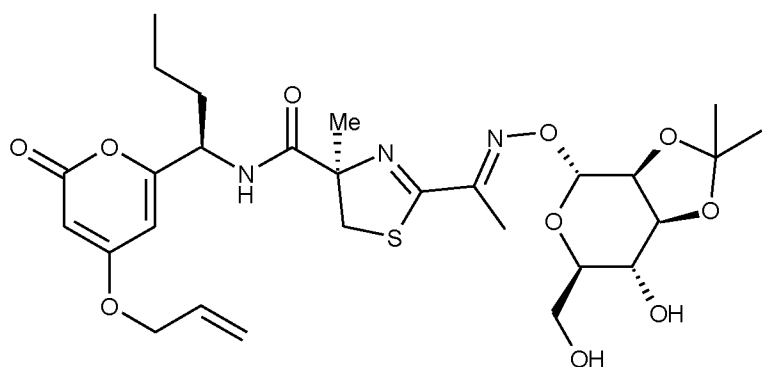
,



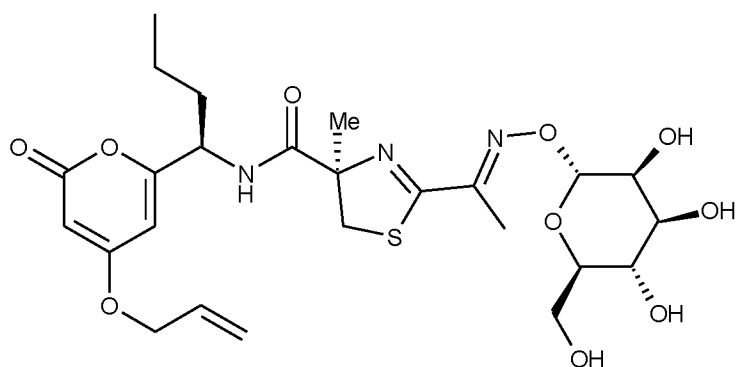
,



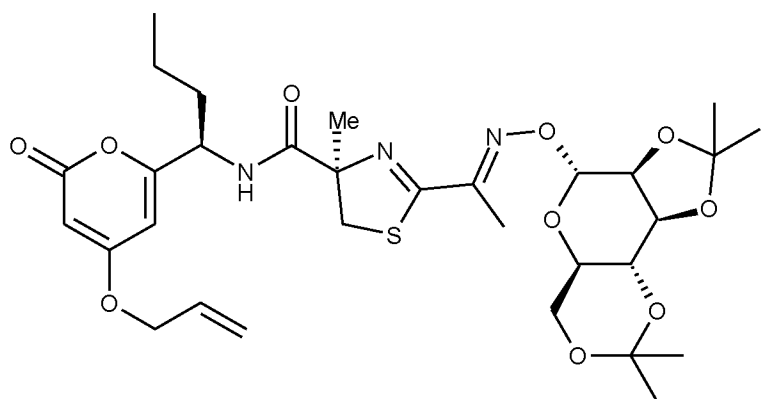
,



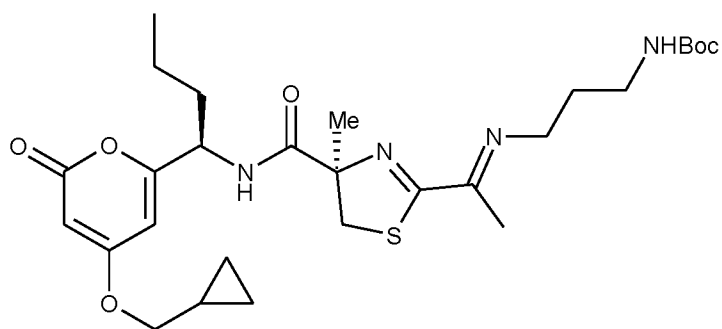
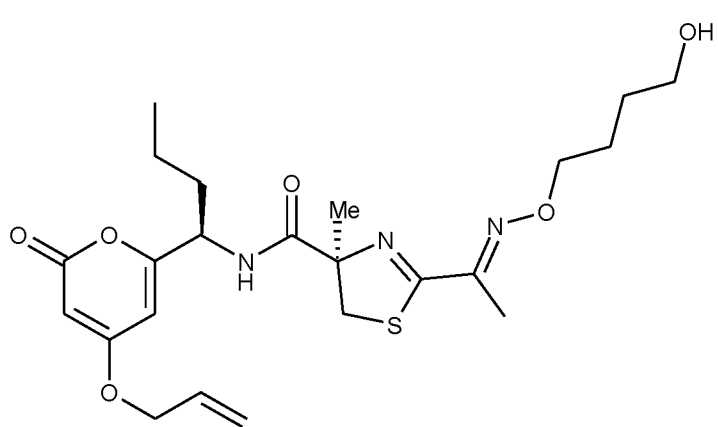
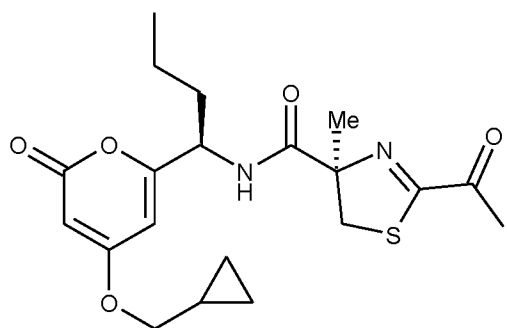
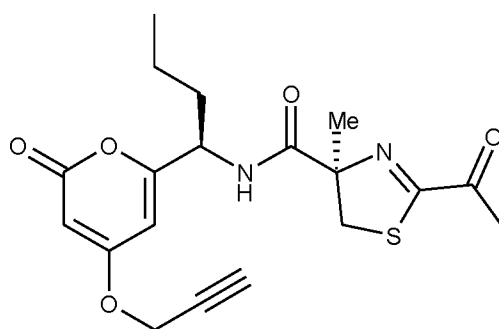
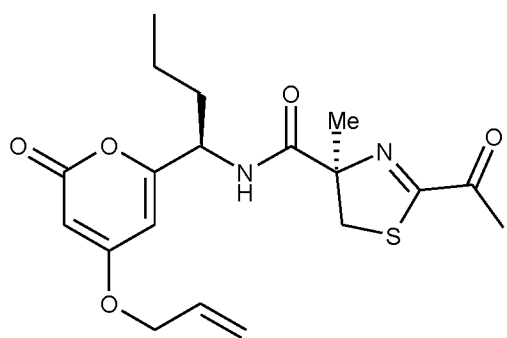
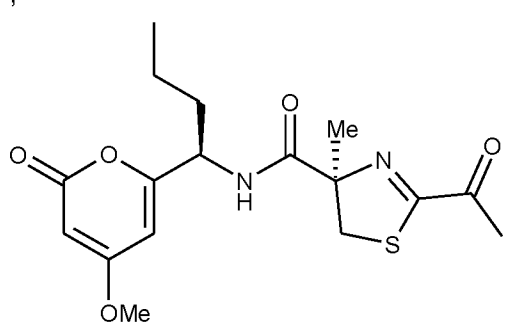
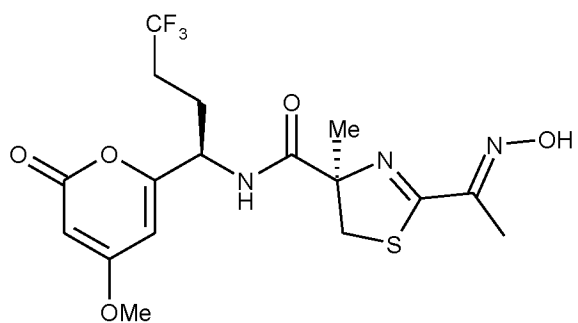
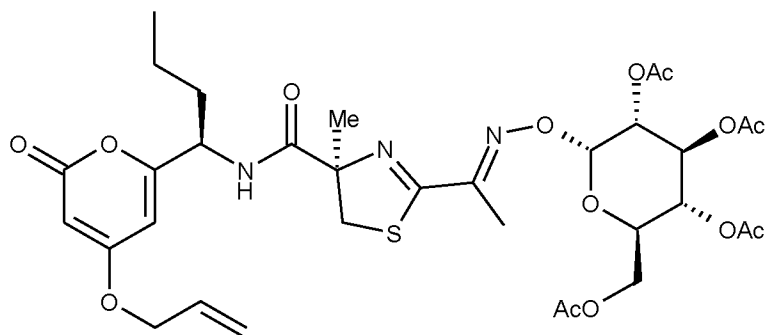
,

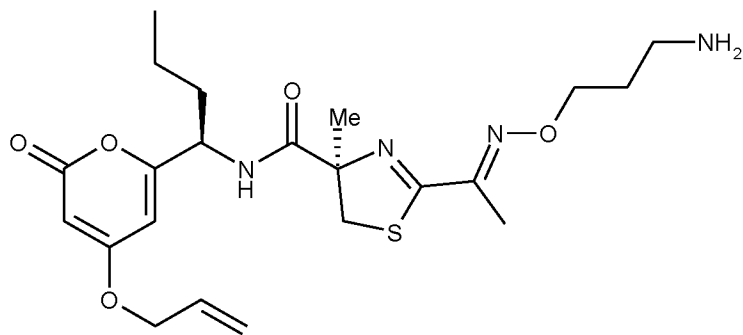
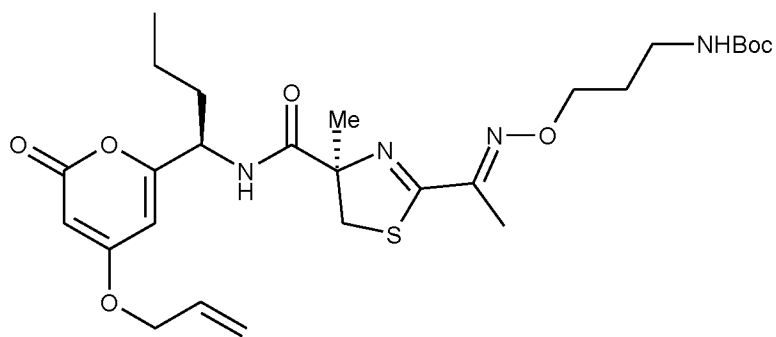
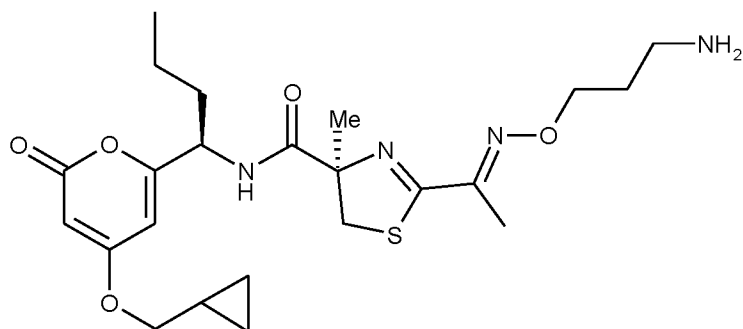
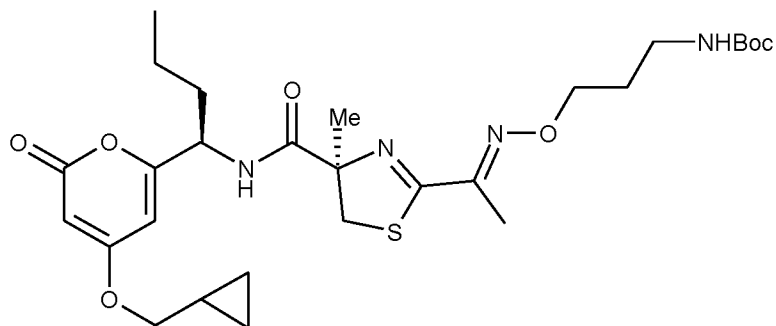
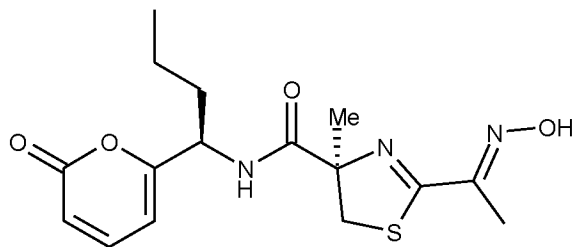
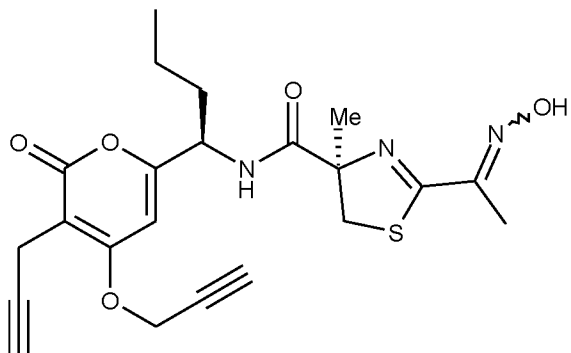


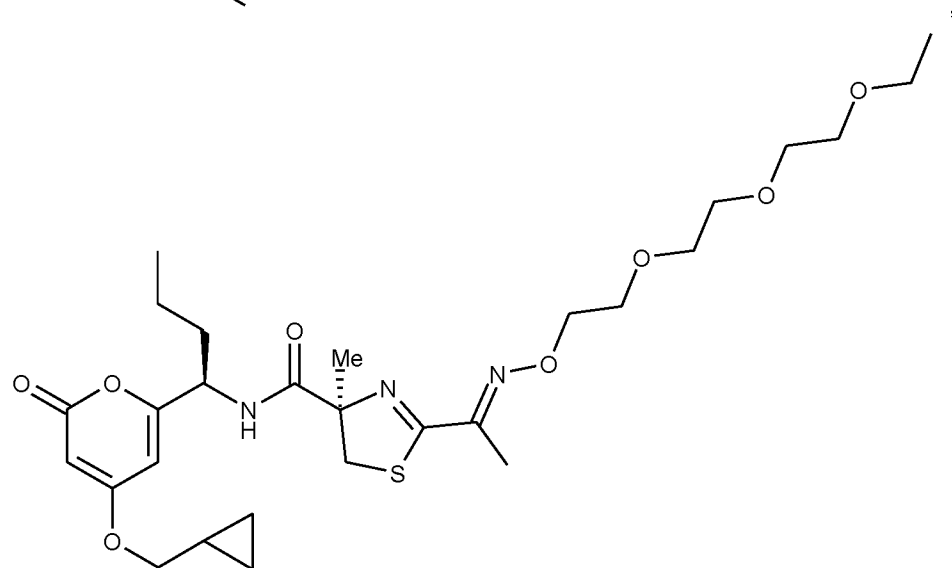
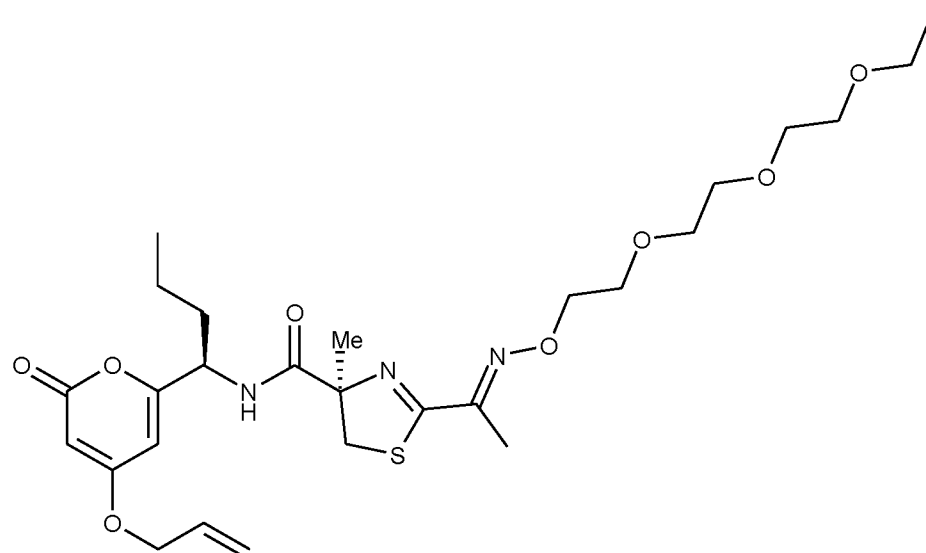
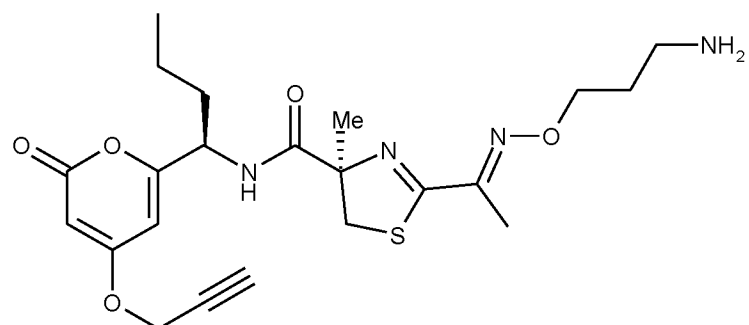
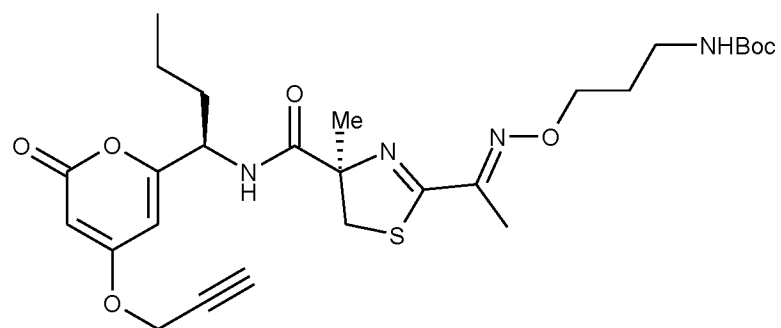
,

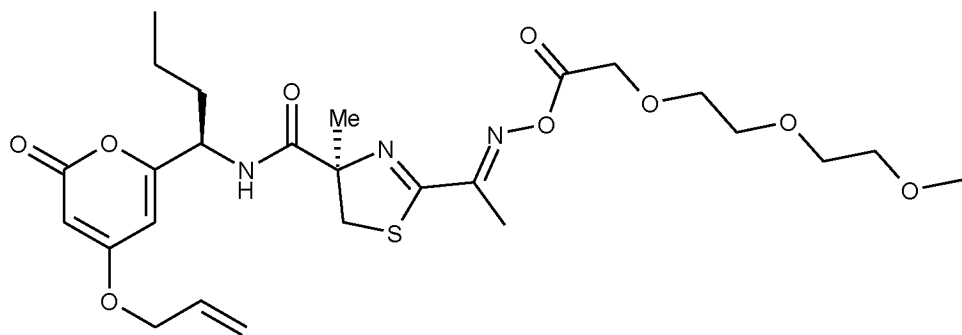


,

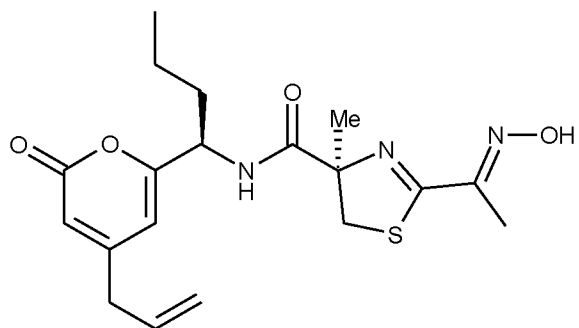




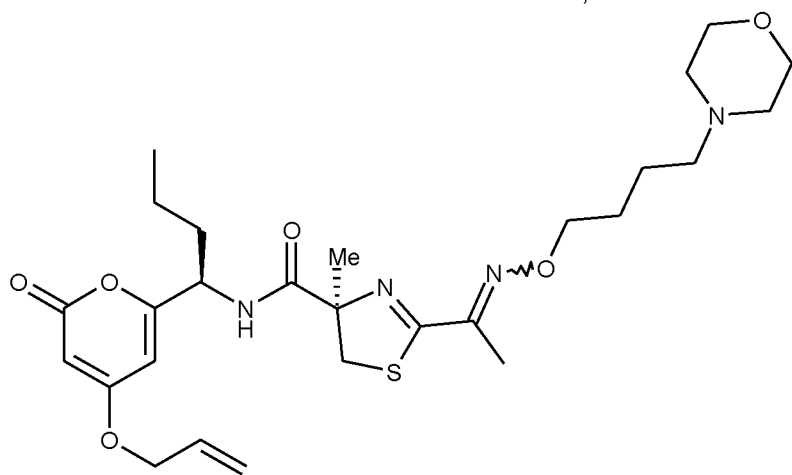




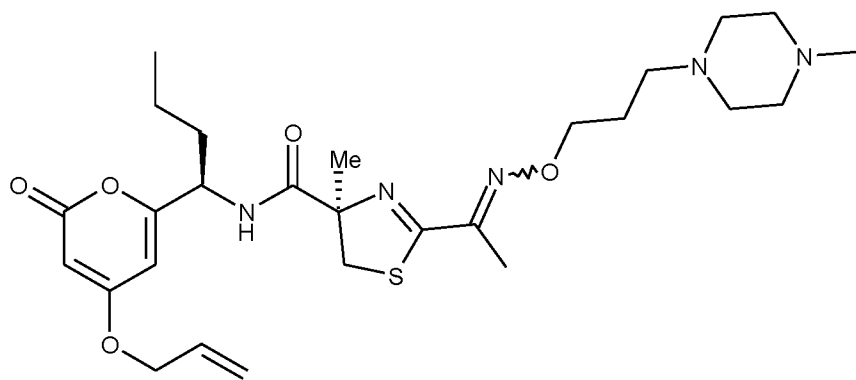
,



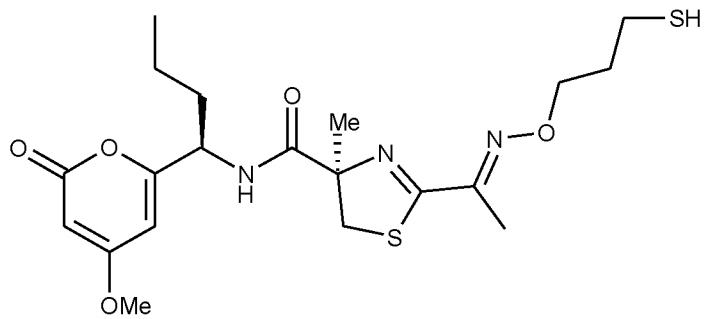
,



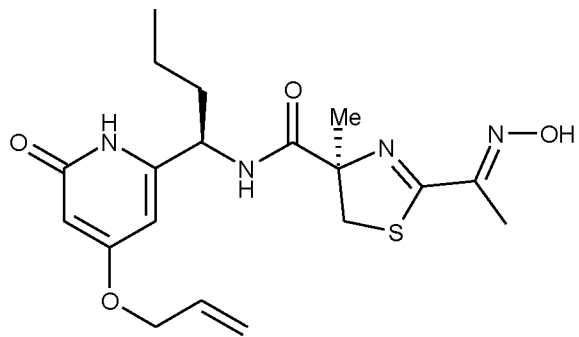
,



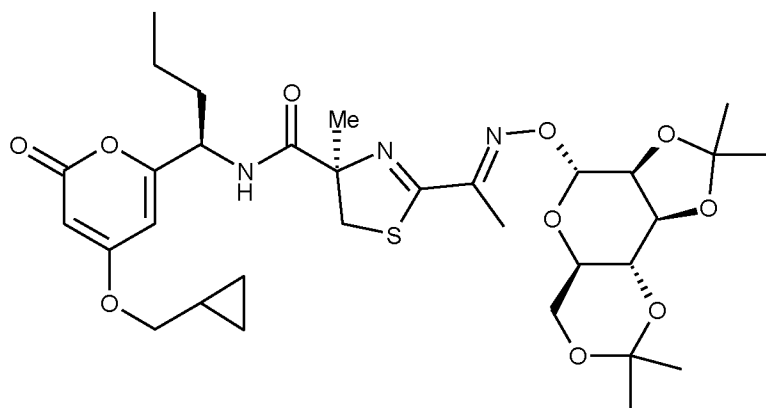
,



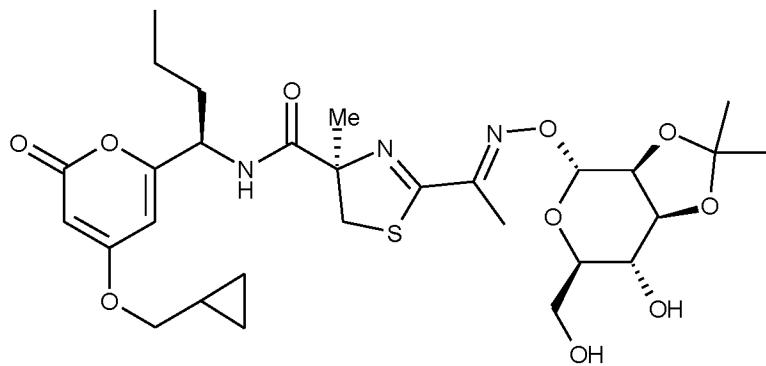
,



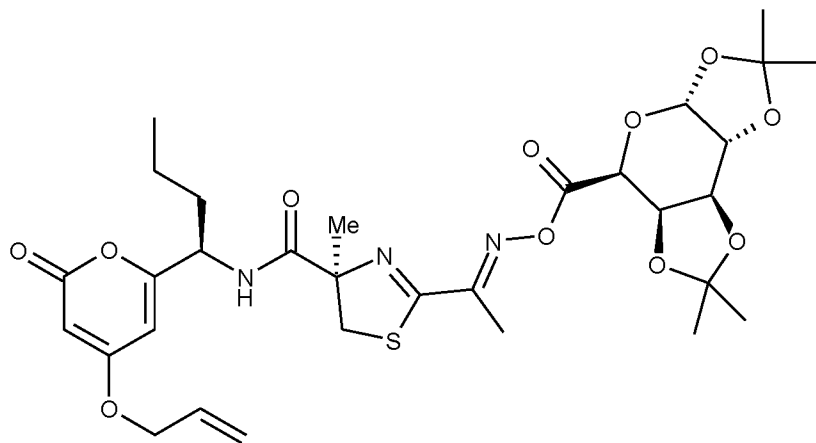
,



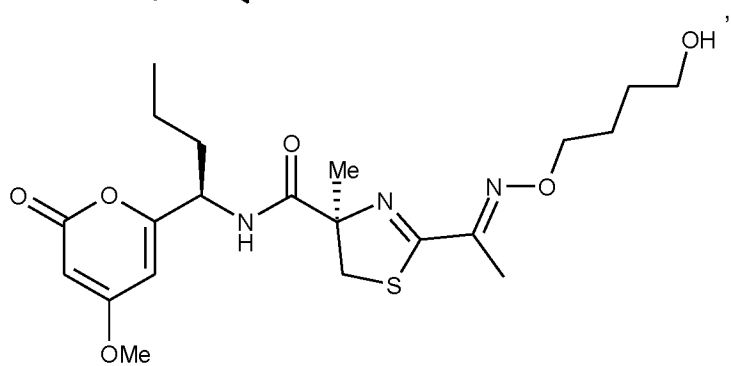
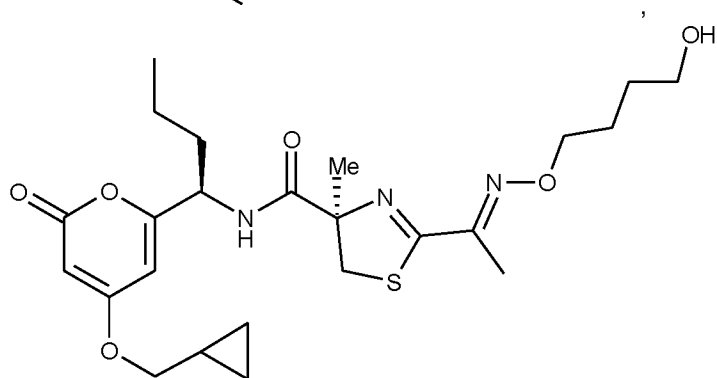
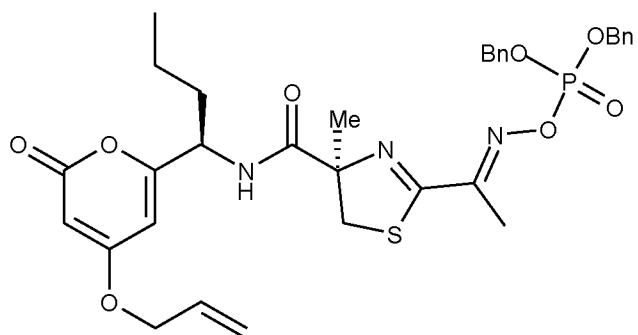
,



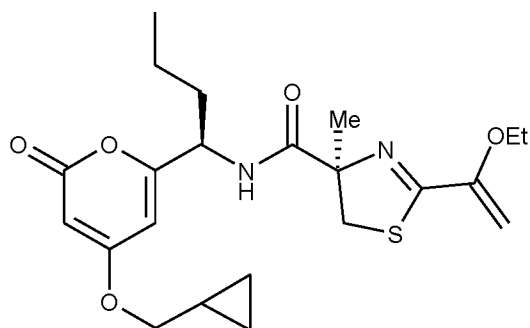
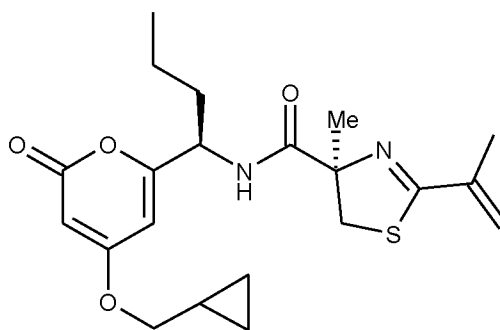
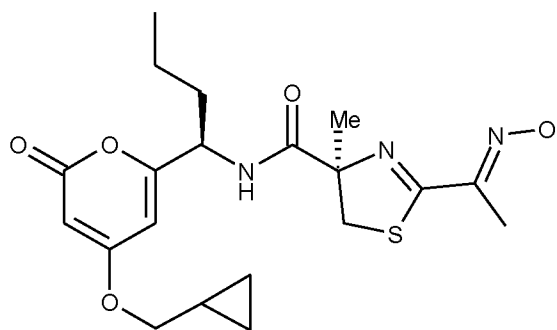
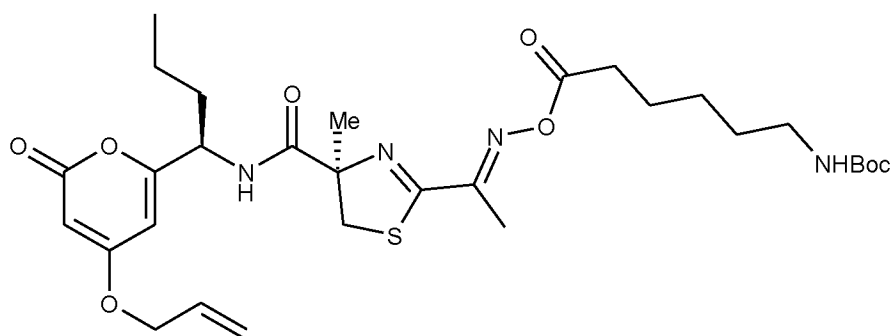
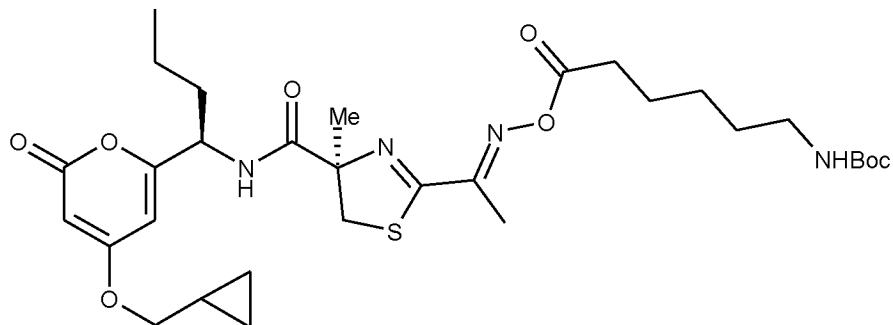
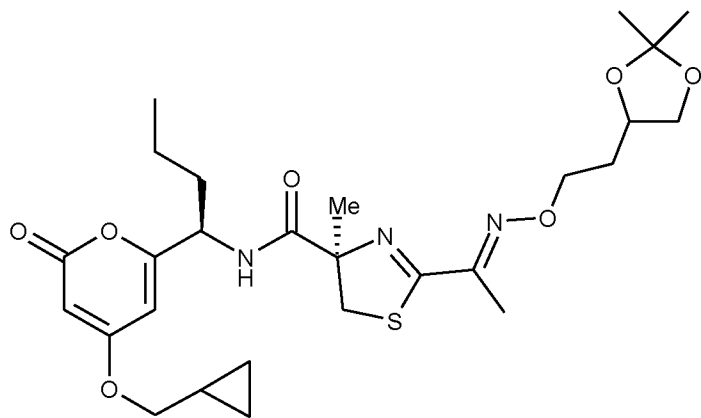
,

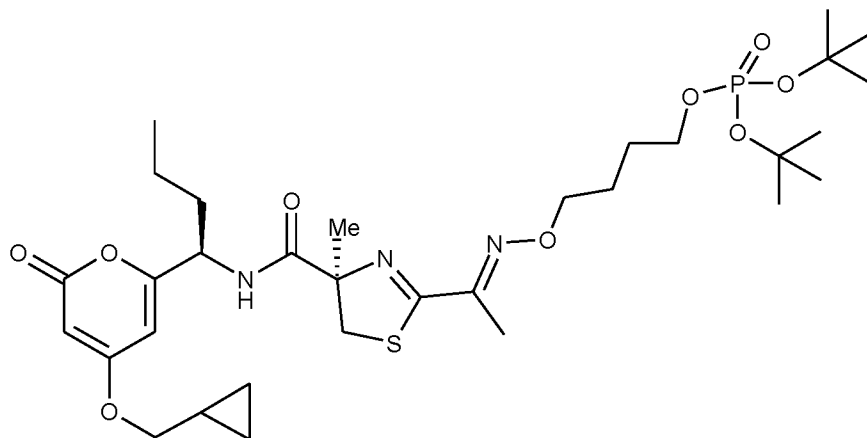


,

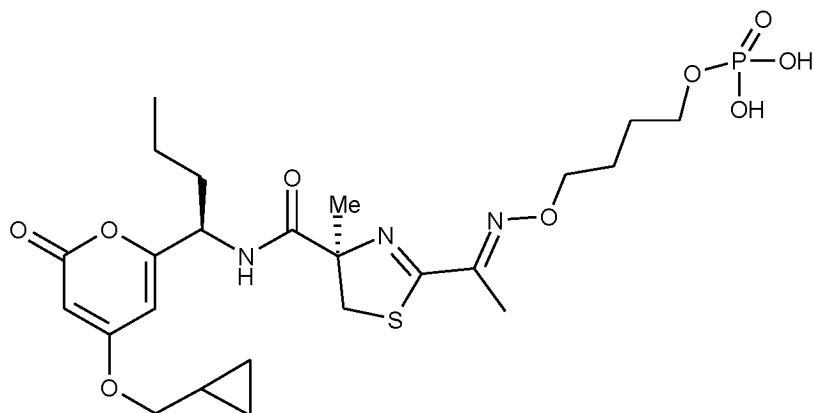


,





i



;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей або складних ефірів.

Особливо переважні сполуки включають сполуки 1, 2, 64, 70, 71, 71a, 72, 72a, 73a, 74, 74a, 75, 75a, 76, 76a, 78, 93, 94, 95, 98, 107, 110, 111, 113, 115, 116, 128, 136, 137, 141, 144, 145, 147, 148, 149, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 163, 164, 165, 166, 170, 172, 175, 178, 179, 182, 183, 185, 191 і 192 або їхні фармацевтично прийнятні солі або складні ефіри. Додаткові переважні сполуки включають сполуки 71, 74, 74a, 75, 75a, 76, 76a, 113, 115, 149, 153, 154, 156, 158, 161, 163, 170, 179 і 192 або їхні фармацевтично прийнятні солі або складні ефіри.

Переважні сполуки формули I додатково включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкілілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

і R₂, R₄, R₅, Y і Z є такими, як визначено в даному описі.

Додаткові переважні сполуки формули I включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкілілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

R₄ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу; причому найбільш переважними є водень і метил;

і R₂, R₅, Y і Z є такими, як визначено в даному описі.

Додаткові переважні сполуки формули I включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкілілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

R₄ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу; при цьому найбільш переважними є водень і метил;

Y являє собою O;

i R₂, R₅ і Z є такими, як визначено в даному описі.

Додаткові переважні сполуки формули I включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

R₄ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу; при цьому найбільш переважними є водень і метил;

Y являє собою O;

Z являє собою S;

i R₂ і R₅ є такими, як визначено в даному описі.

Додаткові переважні сполуки формули I включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

R₄ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу; при цьому найбільш переважними є водень і метил;

Y являє собою O;

Z являє собою S;

R₂ вибирають з водню, метилу, вінілу, алілу, NEt₂ і OR_a, де R_a вибирають з водню, метилу, етилу, н-бутилу, н-гептилу, алілу, пропаргілу, циклопропілметилу, -(CH₂)₃NHВос, -(CH₂)₃NH₂ і -(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃;

i R₅ є таким, як визначено в даному описі.

Додаткові переважні сполуки формули I включають сполуки, в яких:

R₁ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₂-C₆алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; при цьому водень є найбільш переважною групою R₁;

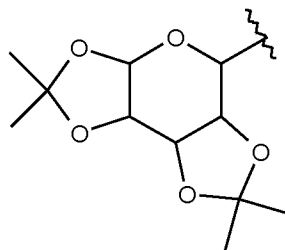
R₃ вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₄циклоалкіл-C₁-C₄алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I; при цьому найбільш переважними є н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутіл;

R₄ вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу; при цьому найбільш переважними є водень і метил;

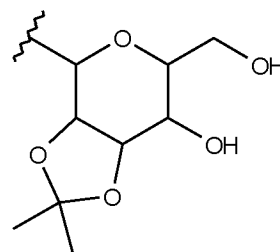
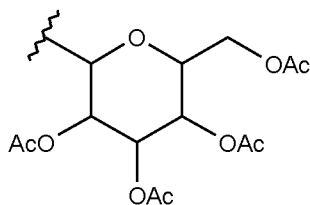
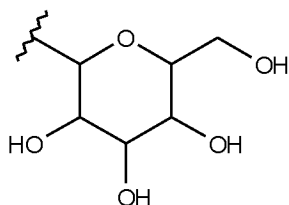
Y являє собою O;

Z являє собою S;

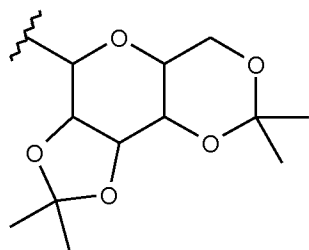
R₅ вибирають з -CH(NH₂)Me, -(C=O)Me, -(C=NR_c)Me, -(C=N-OR_h)Me, -(C=N-O(C=O)R_f)Me, -(C=N-NH₂)Me, -(C=N-O-(C=O)OR_a)Me, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])Me, -(C=CH₂)Me або -(C=CH₂)OR_a, де R_a являє собою етил або бензил, R_c являє собою -(CH₂)₃NHВос, R_f являє собою -(CH₂)₅-NHВос, -CH₂O(CH₂CH₂O)₂Me або групу формули:



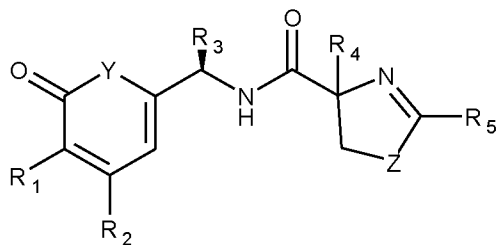
і R_h вибирають з водню, метилу, алілу, пропаргілу, $-(CH_2)_3NH\text{Boc}$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3SH$, $-(CH_2)_4OH$, $-(CH_2)_4OP(=O)(OH)_2$, $-(CH_2)_4OP(=O)(O^t\text{Bu})_2$, $-(CH_2)_4$ -[4 λ^2 -морфолін], $-(CH_2)_3$ -[1-метил-4 λ^2 -піперазин], $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$ і моносахаридного залишку формули:



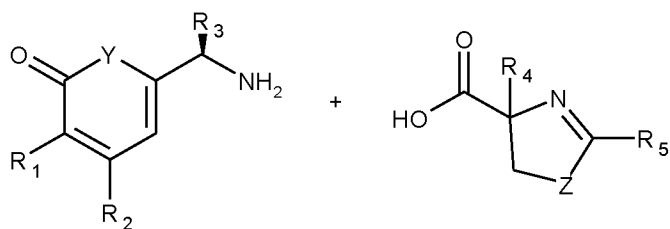
або



і R_2 є таким, як визначено в даному описі.
Сполуки формули I



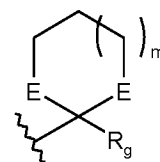
де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено вище, можуть бути отримані синтетично через взаємодію аміну формули II з карбоною кислотою формули III



де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z у сполуках формул II і III є такими, як визначено вище для сполук

формули I, або, за необхідністю, захищеною відповідним чином групою.

В способі отримання сполуки формули I особливо переважні R_1 , R_2 , R_3 і Y в проміжних сполуках формули II і особливо переважні R_4 , R_5 і Z в проміжних сполуках формули III є такими як визначено вище в переважних варіантах здійснення сполук формули I або, за необхідністю, захищеною



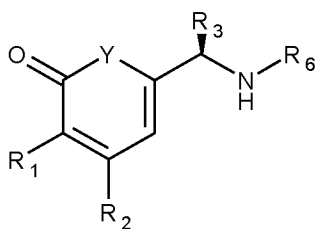
відповідним чином групою; і особливо переважний R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$ і групи $-C(OR_e)_2R_g$, де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожен групу E незалежно вибирають з O і S, R_e являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і R_g вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Більш переважний R_5 являє собою групу $-C(OR_e)_2R_g$, де R_g і R_e незалежно являють собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Більш переважні R_g і R_e незалежно являють собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений n-пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений n-бутил, заміщений або незаміщений t-бутил, заміщений або незаміщений ізобутил і заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Найбільш переважний R_5 являє собою $-C(OEt)_2Me$.

Більше того, коли сполука формули I має групу R_5 формули $-C(OR_e)_2R_g$, спосіб може додатково включати етап зняття захисної групи з отриманням сполуки формули I, де R_5 являє собою $-(C=O)R_g$.

Більше того, коли сполука формули I має групу R_5 формули $-(C=O)R_g$, спосіб може додатково включати реакцію з гідроксиламіном, гіdraзином, первинним аміном, агентом метилювання або ортоєфіром з отриманням сполуки формули $-(C=N-OH)R_g$ або $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=CH_2)Me$ або $-(C=CH_2)OR_a$, відповідно.

Більше того, коли сполука формули I має групу R_5 формули $-(C=N-OH)R_g$, спосіб може додатково включати алкілювання, ацетилювання або фосфорилювання групи OH оксиму з отриманням відповідного простого ефіру, складного ефіру або фосфату.

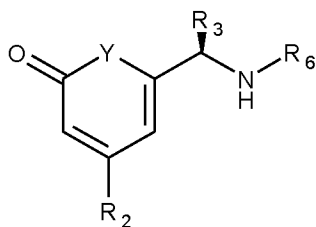
Даний винахід також стосується нових проміжних сполук формули IIa:



IIa

де R_1 , R_2 , R_3 , R_6 і Y є такими, як визначено вище в попередньому розкритті проміжних сполук формули IIa.

В іншому варіанті здійснення особливо переважні проміжні сполуки формули IIa являють собою проміжні сполуки, які також мають формулу IIb, або їхні солі



IIb

В проміжних сполуках формули IIa, особливо переважний R_1 вибирають з водню, галогену і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкілілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; при цьому водень є найбільш переважною групою R_1 .

В проміжних сполуках формул IIa, IIb або IIc особливо переважний R_2 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкенілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , $-OR_a$, $-OSO_2R_b$ і $-NR_cR_d$; де R_a вибирають з водню, силілефірної захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_6 алкілу і $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; R_b вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Особливо переважний R_a вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_8 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_8 алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_8 алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_4 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкілу, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 10, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і силілефірною захисною групою для OH, вибраною з триметилсилілу, триетилсилілу, три-ізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, т-бутилдиметилсилілу (TBS), т-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-т-бутилметилсилілу, біс(т-бутил)-1-пиренілметоксисилілу, тріс(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, т-бутилметоксифенілсилілу, т-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етоксидисилоксан-1-іл] і фтористого силілу. Особливо переважний R_b вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу і заміщеного або незаміщеного фенілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Особливо переважні R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_4 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Більш переважний R_2 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, заміщеного або незаміщеного вінілу, заміщеного або незаміщеного алілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , $-OR_a$, $-OSO_2R_b$ і $-NR_cR_d$; де R_a вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, заміщеного або незаміщеного н-гептилу, заміщеного або незаміщеного алілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-метил-2-пропенілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутенілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутенілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного 1-метил-2-пропінілу, заміщеного або незаміщеного 2-бутинілу, заміщеного або незаміщеного 3-бутинілу, заміщеного або незаміщеного циклопропілметилу, заміщеного або незаміщеного 2-циклопропілетилу і $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 5, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; R_b вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу і заміщеного або незаміщеного фенілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного т-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Найбільш переважний R_2 вибирають з водню, метилу, вінілу, алілу, О-тозилу, ONs, OTf, NEt₂ і OR_a , де R_a являє собою водень, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-гептил, аліл, пропаргіл, циклопропілметил, $-(CH_2)_3NHBoc$, $-(CH_2)_3NH_2$ і $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$.

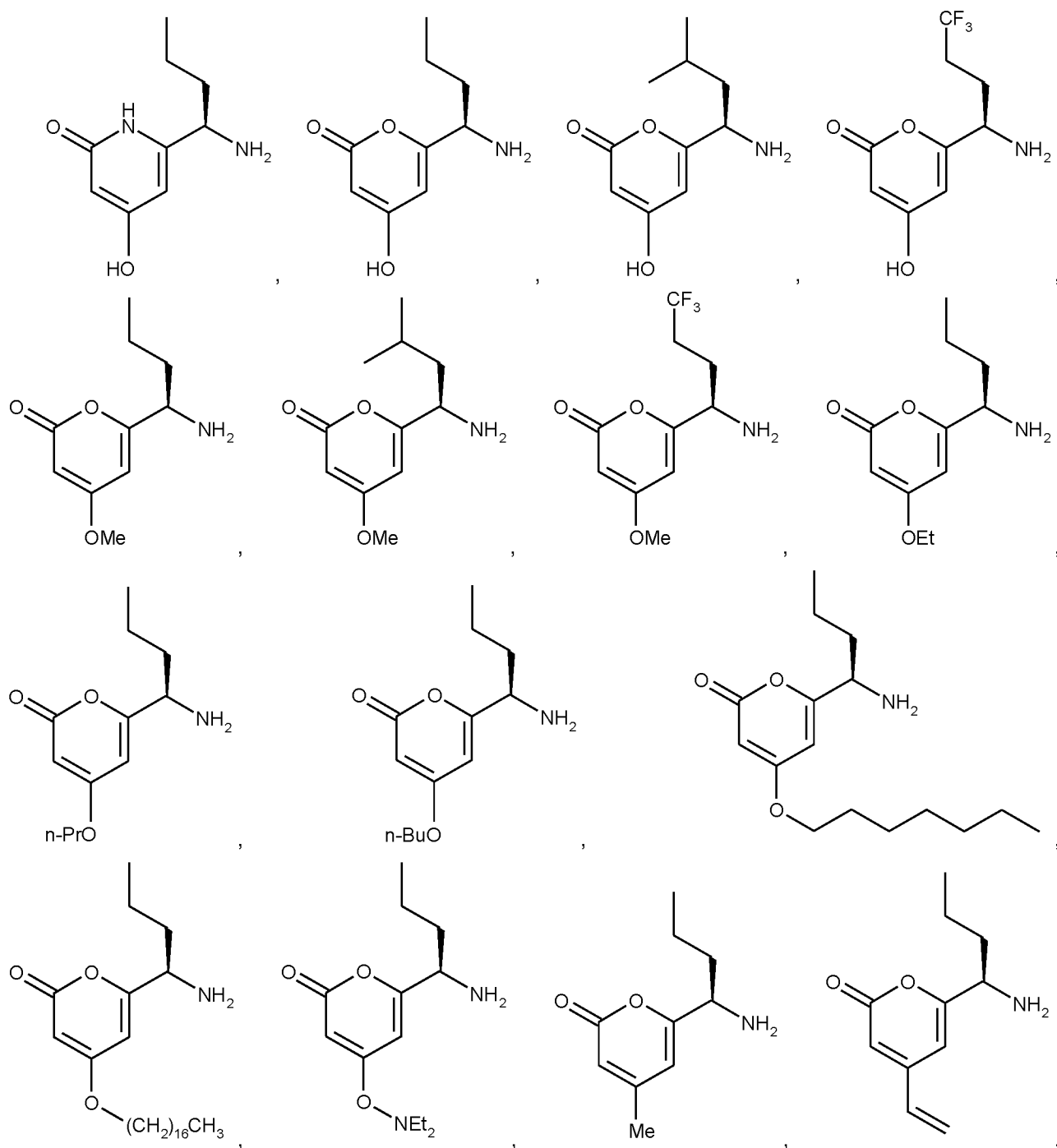
В проміжних сполуках формули IIa, IIb або IIc особливо переважний R_3 вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_4 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і галогенові замісники являють собою один або більше замісників незалежно вибраних з F, Cl, Br і I. Особливо переважний R_3 являє собою галоген-заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл, де галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I. Більш переважний R_3 вибирають з галоген-заміщеного або незаміщеного метилу, галоген-заміщеного або незаміщеного етилу, галоген-заміщеного або незаміщеного н-пропілу, галоген-заміщеного або незаміщеного ізопропілу, галоген-заміщеного або незаміщеного н-бутилу, галоген-заміщеного або незаміщеного т-бутилу, галоген-заміщеного або незаміщеного ізобутилу і галоген-заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I. Найбільш переважний R_3 являє собою н-пропіл, 3,3,3-трифторпропіл і ізобутил.

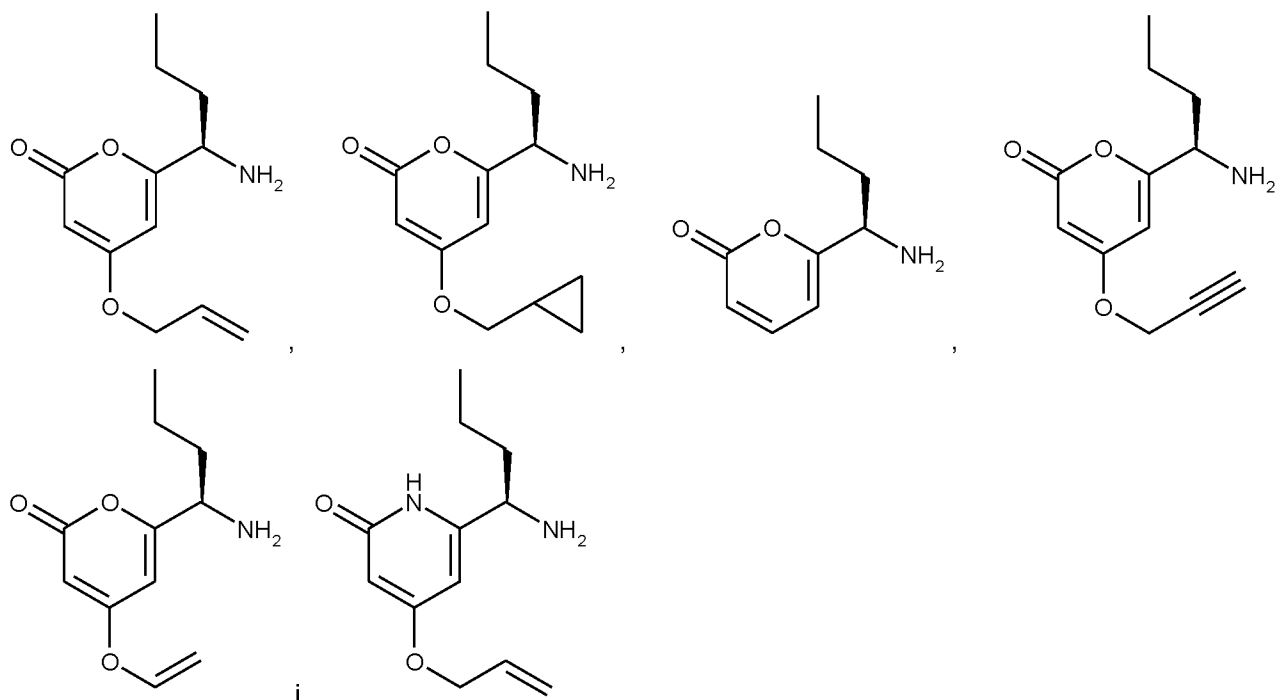
В проміжних сполуках формули IIa, IIb або IIc особливо переважний R_6 являє собою водень або т-бутоксикарбоніл.

В проміжних сполуках формули IIa, IIb або IIc особливо переважний -Y- являє собою -O- або -NH- за умови, що коли R_2 є воднем, то Y являє собою -O-. Найбільш переважний Y являє собою -O-.

В додаткових переважних варіантах здійснення описані вище вподобання для різних замісників об'єднують. Даний винахід також стосується таких комбінацій переважних замісників у формулі IIa, IIb або IIc, наведених вище.

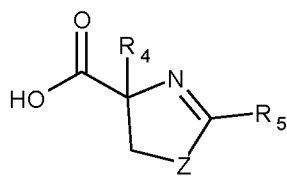
Особливо переважні проміжні сполуки формули IIa, IIb або IIc вибирають з:





або їхніх солей.

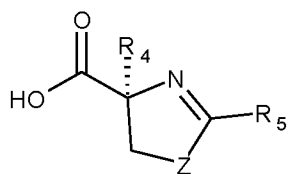
Даний винахід також стосується нових проміжних сполук формули IIIa:



IIIa

де R_4 , R_5 і Z є такими, як визначено вище в попередньому розкритті проміжних сполук формули IIIa.

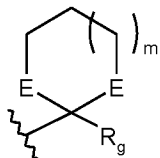
Особливо переважною стереохімією вказаних проміжних сполук формули IIIa є наступна:



IIIb

В проміжних сполуках формул IIIa або IIIb особливо переважний R_4 являє собою незаміщений C_1 - C_6 алкіл. Більш переважний R_4 вибирають з незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного т-бутилу, незаміщеного ізобутилу і незаміщеного втор-бутилу. Найбільш переважний R_4 являє собою метил.

В проміжних сполуках формули IIIa або IIIb особливо переважний R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$ і

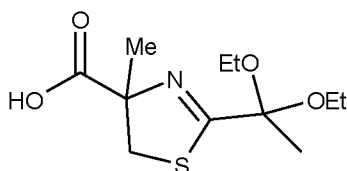


групи , де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожну групу E незалежно вибирають з $-O-$ і $-S-$; де кожна група R_g і R_e незалежно являє собою заміщену або незаміщену C_1-C_6 алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Особливо переважні R_g і R_e являють собою заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений n -пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл, заміщений або незаміщений n -бутил, заміщений або незаміщений t -бутил, заміщений або незаміщений ізобутил і заміщений або незаміщений втор-бутил, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Особливо переважний m рівен 0 або 1, і особливо переважна група E являє собою $-O-$. Більш переважна група R_5 являє собою $-C(OR_e)_2R_g$, де R_e і R_g незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного n -пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n -бутилу, заміщеного або незаміщеного t -бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу і заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x . Найбільш переважний R_5 являє собою $-C(OEt)_2Me$.

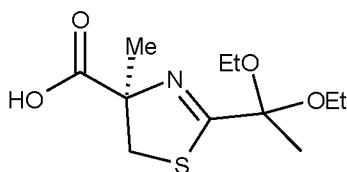
В проміжних сполуках формул IIIa або IIIb особливо переважна група Z являє собою $-O-$ або $-S-$. Найбільш переважна група Z являє собою $-S-$.

В додаткових переважних варіантах здійснення описані вище вподобання для різних замісників комбінують. Даний винахід також стосується таких комбінацій або переважних замісників в формулах IIIa і IIIb, наведених вище.

Особливо переважне проміжне сполука формули IIIa являє собою:



Ще більш переважна проміжна сполука формули IIIb являє собою:



В даному описі і визначеннях, коли у сполуках за винаходом присутньо кілька груп R , R_a , R_c , R_d , R_e , R_f , R , R_x , R_y або R_z , і якщо не указано в явному вигляді, слід розуміти, що в рамках заданого визначення кожна з груп в кожному випадку може вибиратися незалежно, тобто групи R_a необов'язково одночасно являють собою одну і ту ж групу в заданій сполуці за винаходом.

Сполука 1 вперше була виділена з губок ряду *Lithistida*, сімейства *Theonellidae*, рода *Discodermia* (du Boscage 1869). Ці губки збирали вручну за допомогою системи для підводного плавання *Rebreather* в Халмахері, Індонезія ($2^\circ 16,307'$ північної широти/ $127^\circ 44,466'$ східної довготи) на глибинах від 6 до 73 метрів. Зразок цього екземпляра був депонований в Центрі перспективних досліджень Бланеса в Жироні, Іспанія, з кодом ідентифікації HALM-706.

Опис: масивна губка неправильної форми, з множиною обростаючих організмів червоного кольору, в середньому приблизно 5 см товщиною, 12×6 см в діаметрі. Широко розділенні і нерівномірно розташовані оскули мають овальну форму розміром 0,5-0,8 мм в поперечнику з більш дрібними круглими порами діаметром 0,20-0,25 мм, широко розділеними і нерівномірно розподіленими по всій поверхні.

Мегасклера:

- Дискотриєни діаметром 250-350 мкм з короткою конічною рабдою (паличкоподібною спікулою) довжиною 87-108 мкм.

- Чотиригілчасті десми мають розмір приблизно 300-450 мкм і товщину 100-110 мкм.

Мікросклери:

- Аканторабди (мікрорабди) більш дрібні, веретеноподібні, масивні, довжиною 15-22 мкм і товщиною 2-4,5 мкм.

Влаштування скелета:

Поверхні гладкі, покриті щільною кіркою ектосомних дискотриєнів округлої або овальної форми.

Десми утворюють відносно щільний скелет з комірками шириною приблизно 500-600 мкм.

Крім того, сполуки за даним винаходом можна отримати повним синтезом або модифікацією сполуки 1, уже отриманої з природного джерела, або шляхом подальшої модифікації уже модифікованих сполук з використанням різних хімічних реакцій. Так, наприклад, гідроксильні групи можуть бути ациловані стандартними процедурами сполучення або ацилування, наприклад, з використанням оцтової кислоти, ацетилхлориду або оцтового ангідриду в піридині або т. п. Форміатні групи можуть бути отримані шляхом нагрівання попередників гідроксилу з ізоціанатами. Гідроксильні групи можуть бути перетворені на галогенові групи через проміжні сульфонати для йодиду, броміду або хлориду або безпосередньо з використанням трифториду сірки для фторидів; або вони можуть бути відновлені до водню шляхом відновлення проміжних сульфонатів. Гідроксильні групи також можуть бути перетворені на алкоксигрупи шляхом алкілування з використанням алкіл броміду, йодиду або сульфонату або на аміно-нижчі алкоксигрупи з використанням, наприклад, захищеного 2-бромоетиламіну. Амідогрупи можуть бути алкіловані або ациловані стандартними процедурами алкілування або ацилування, наприклад, з використанням, відповідно, КН і метилйодиду або ацетилхлориду в піридині або т. п. Складноефірні групи можна гідролізувати до карбонових кислот або відновити до альдегіду або спирту. Використовуючи стандартні процедури сполучення або ацилування через взаємодію карбонових кислот з амінами можна отримати аміді. За необхідністю на замісниках можна використовувати відповідні захисні групи для гарантії того, що реакційноздатні групи не будуть зачеплені. Процедури і реагенти, необхідні для отримання цих похідних, відомі фахівцю в даній галузі і можуть бути знайдені в загальних підручниках, таких як March's Advanced Organic Chemistry 6th Edition 2007, Wiley Interscience.

Важливою ознакою описаних вище сполук формули I, Ia або Ib є їхня біоактивність і, зокрема, їхня цитотоксична активність проти пухлинних клітин. Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій сполук формули I, Ia або Ib або їхніх фармацевтично прийнятних солей або складних ефірів, які мають цитотоксичну активність, і їхнього застосування як протиракових агентів. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули I, Ia або Ib, або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Приклади фармацевтичних композицій включають будь-які тверді (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і т. д.) або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) композиції для перорального, місцевого або парентерального введення.

Введення сполук формули I, Ia або Ib або композицій за даним винаходом може здійснюватися любим прийнятним способом, таким як внутрішньовенна інфузія, пероральні препарати, а також внутрішньочеревинне і внутрішньовенне введення.

Правильне дозування сполук може змінюватися залежно від конкретного препарату, способу застосування і конкретного місця, хазяїна і пухлини, які підлягають лікуванню. Слід взяти до уваги і інші фактори, такі як вік, вагу тіла, стать, дієту, час прийому, швидкість виведення, стан хазяїна, комбінації препаратів, чутливість реакції і тяжкість захворювання. Введення можна виконувати безперервно або періодично в межах максимально переносимої дози.

Сполука за винаходом має протиракову активність відносно кількох типів раку, які включають, без обмеження, солідні пухлини, рак легень, рак товстої кишки, рак грудей і рак підшлункової залози.

Таким чином, в альтернативних варіантах здійснення винаходу фармацевтична композиція, яка містить сполуки формули I, і набори, визначені вище, призначені для лікування солідних пухлин, раку легень, раку товстої кишки, раку грудей і раку підшлункової залози.

В даній заявці термін "рак" включає пухлини, новоутворення і будь-яке інше злоякісне захворювання, яке викликає розвиток злоякісної тканини або клітини.

В контексті даного опису термін "лікування", якщо не указано інше, означає реверсію, ослаблення, полегшення або інгібування розвитку захворювання або стану, до якого застосовний такий термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. В контексті даного опису термін "лікування", якщо не указано інше, стосується лікування як дії, як це визначено безпосередньо вище.

Сполуки і композиції за даним винаходом можна вводить тварині, яка також перенесла хірургічне лікування раку. В одному з варіантів здійснення даного винаходу додатковим методом лікування є променева терапія.

В конкретному варіанті здійснення даного винаходу сполуку або композицію за даним винаходом вводять одночасно з променевою терапією. В іншому конкретному варіанті здійснення променевої терапії застосовують до або після введення сполуки або композиції за даним винаходом, переважно щонайменше через годину, три години, п'ять годин, 12 годин, день, тиждень, місяць, і більш переважно за кілька місяців (наприклад, до трьох місяців) до або після введення сполуки або

композиції за даним винаходом.

Можна використовувати будь-який протокол променевої терапії залежно від типу раку, призначеного для лікування. Наприклад, без обмеження, можна застосовувати рентгенівське випромінювання; зокрема, для лікування глибоких пухлин може використовуватися високоенергетичне мегавольтне випромінювання (випромінювання з енергією більше 1 MeV), а при раку шкіри може використовуватися електронно-променеве і ортовольтне рентгенівське випромінювання. Також можна вводить радіоізотопи, які випромінюють гамма-промені, такі як радіоактивні ізотопи радію, кобальту і інших елементів.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1: ОПИС МОРСЬКОГО ОРГАНІЗМУ І САЙТУ ЗБИРАННЯ

Губку роду *Discodermia* du Bocage, 1869 збирали вручну за допомогою системи для підводного плавання Rebreather в Хальмахері, Індонезія (2° 16,307' північної широти/127° 44,466' східної довготи) на глибинах від 6 до 73 метрів. Тваринний матеріал був ідентифікований доктором Марією Хесус Уріс (Центр перспективних досліджень Бланеса). Зразок екземпляра був депонований в Центрі перспективних досліджень Бланеса в Жироні, Іспанія, з кодом ідентифікації HALM-706.

Опис: масивна губка неправильної форми, з множиною обростаючих організмів, червоного кольору, в середньому приблизно 5 см товщиною, 12×6 см в діаметрі. Широко розділені і нерівномірно розташовані оскули мають овальну форму і розмір 0,5-0,8 мм в поперечнику з більш дрібними круглими порами діаметром 0,20-0,25 мм, широко розділеними і нерівномірно розподіленими по всій поверхні.

Мегасклера:

- Дискотриєни діаметром 250-350 мкм з короткою конічною рабдою (паличкоподібною спікулою) довжиною 87-108 мкм.

- Чотиригілчасті десми мають розмір приблизно 300-450 мкм і товщину 100-110 мкм.

Мікросклери:

- Аканторабди (мікрорабди) більш дрібні, веретеноподібні, масивні, довжиною 15-22 мкм і товщиною 2-4,5 мкм.

Влаштування скелета:

Поверхні гладкі, покриті щільною кіркою ектосомних дискотриєнів округлої або овальної форми.

Десми утворюють відносно щільний скелет з комірками шириною приблизно 500-600 мкм.

ПРИКЛАД 2: ВИДІЛЕНІ СПОЛУКИ 1

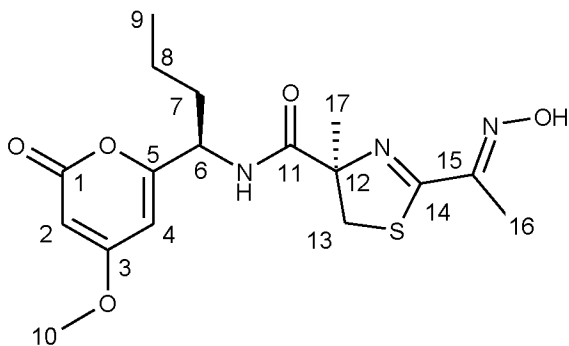
Заморожений зразок з прикладу 1 нарізали кубиками і екстрагували за кімнатної температури при перемішуванні на магнітній мішалці спочатку 1:1 сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (3×500 мл), а потім H_2O (1×300 мл). Органічний і водний екстракти випарювали, отримуючи сухий залишок 5,3 г і 213 мг відповідно.

Органічний екстракт піддавали хроматографії (VLC) на Lichroprep RP-18 зі ступінчастим градієнтом від H_2O до CH_3OH , а потім від CH_3OH до CH_2Cl_2 . Фракцію, елюйовану 1:3 сумішшю $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ (80,4 мг), піддавали напівпрепаративній зворотно-фазовій ВЕРХ (XBridge C18, 5 мкм, 10×150 мм, ізократична суміш $\text{H}_2\text{O}+0,04\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA (65:35) протягом 3 хвилин, градієнт від 35 до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA через 19 хвилин і від 65 до 100 % $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA через 3 хвилини, УФ-виявлення, швидкість потоку: 3 мл/хв).

Потім фракцію H5 з часом утримування 14,2 хв очищали напівпрепаративною ВЕРХ зі зворотною фазою (SymmetryPrep C18, 7 мкм, 7,8×150 мм, ізократична суміш $\text{H}_2\text{O}+0,04\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA (75:25) протягом 3 хвилин, градієнт від 25 до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA через 18 хвилин, УФ-детектування, швидкість потоку: 2,8 мл/хв) з отриманням сполуки 1 (14,1 мг, час утримування 11,3 хв).

Сполука 1: Білий порошок. (+)ESIMS m/z 382,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 404,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 785,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 157,2 $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}]^+$, 181,2 $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$; (+)HRESIMS m/z 382,1430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обчисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 382,1431, $\Delta=0,36$ млн.ч); ^1H (500 МГц) і ^{13}C ЯМР (125 МГц) див. таблицю 1.

Сполука 1



Таблиця 1

Дані ^1H і ^{13}C ЯМР сполуки 1 в CD_3OD і CD_3CN

№	CD_3OD		CD_3CN	
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$, м, J (Гц)	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$, м, J (Гц)
1	166,7	-	164,5	-
2	88,9	5,54, д (2,2)	88,7	5,41, д (2,3)
3	173,4	-	172,1	-
4	100,8	6,04, д (2,1)	99,7	5,89, дд (2,3, 0,5)
5	165,2	-	165,1	-
6	52,2	4,75, м	51,6	4,66, м
7	35,3	1,85, м	35,0	1,78, м
8	20,2	1,47, м	19,8	1,42, м
		1,39, м		1,34, м
9	13,8	0,99, т (7,4)	13,8	0,94, т (7,4)
10	57,0	3,84, с	57,1	3,78, с
11	176,6	-	174,8	-
12	85,6	-	85,3	-
13	40,6	3,54, д (11,5)	40,7	3,54, д (11,6)
		3,18, д (11,5)		3,17, д (11,6)
14	170,3	-	168,6	-
15	152,8	-	153,7	-
16	11,0	2,18, с	11,3	2,17, с
17	25,0	1,53, с	25,1	1,48, с
NH	-	7,84, д (8,7)	-	7,07, д (85)
OH	-	11,82, с*	-	9,73, с

* Визначено зі спектра, отриманого в CD_3OH .

Абсолютну конфігурацію амінокислотних залишків в сполуці 1 визначали за допомогою аналізу Марфея (Marfey, P. Carlsberg Res. Commun. 1984, 49, 591-596).

0,3 мг сполуки 1 розчиняли в 0,5 мл 6 н. HCl в закритій колбі і нагрівали при 110°C протягом 16 годин. Розчинник випарювали в потоці N_2 , залишок розчиняли в 50 мкл води, і додавали 0,7 мг фтординітрофеніл-5-L-аланінамід (L-FDAA, реагент Марфея) в 100 мкл ацетону і 40 мкл 1 н. водного NaHCO_3 . Отриману суміш нагрівали при 40 °C протягом 1 години і після охолодження до кімнатної температури нейтралізували 100 мкл 2 н. HCl. Нарешті, суміш розбавляли 700 мкл води і фільтрували (45 мкм фільтр) перед аналізом ВЕРХ-МС.

Стандарти всіх стереоізомерів амінокислотних залишків, які присутні в сполуці 1, дериватизували таким же чином, як і гідролізовану сполуку. Рацемічний метил-4-метил-2-(піридин-3-іл)-4,5-дигідротіазол-4-карбоксилат отримували відповідно до процедури, описаної Singh et al. в J. Org. Chem. 2004, 69, 4551-4554.

Відносний час утримування L-FDAA, який не прореагував, як гідролізованих похідних стандартів, так і амінокислотних похідних стандартів визначали за допомогою ВЕРХ-МС зі зворотною фазою: симетрія C18, 5 мкм, 4,6×150 мм, градієнт $\text{H}_2\text{O}+0,04\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA від 20 % до 50 % $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA через 30 хв, УФ (215 і 350 нм) і (+)ESIMS детектування, швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

Порівняння цих часів утримування однозначно вказувало на присутність в сполуці 1 2-метил-L-цистеїну.

Залишок норваліну не може бути отриманий простим гідролізом сполуки 1, і тому сполуку спочатку піддавали протоколу окиснювального озонлізу. Для цього струмінь озону в O_2 пропускали через розчин сполуки 1 (0,3 мг) в 3 мл CH_2Cl_2 (3мл) протягом 5 хв. Розчинник випарювали в потоці N_2 , і залишок розчиняли в 2 мл суміші перекис водню (35 %):мурашина кислота (1:9) при 0 °C і витримували протягом 2 годин. Потім розчинник видаляли в потоці N_2 ; отриманий залишок гідролізували в кислих умовах і відразу піддавали дериватизації Марфея, як описано вище. Нарешті, его піддавали аналізу за допомогою ВЕРХ-МС в тих же умовах, які були раніше вказані для неокисненого зразка.

Порівняння відносних часів утримування аутентичних стандартів L- і D-норваліну, дериватизованих за тією ж процедурою амінокислотним залишком природного зразка, підтвердила присутність D-норваліну в сполуці 1.

Ці результати підтверджували повним синтезом сполуки 1, описаної в прикладі 7.

ПРИКЛАД 3: МАСШТАБУВАННЯ ПРОЦЕСУ ВИДІЛЕННЯ СПОЛУКИ 1

Другу групу зразків екземпляра з Прикладу 1 (926 г) нарізали кубиками і екстрагували за кімнатної температури при перемішуванні на магнітній мішалці спочатку в 1:1 суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (6×500 мл), а потім в H_2O (2×300 мл). Органічний екстракт упарювали, отримуючи три сухі залишки А (19,5 г), В (16,8 г) і С (10,7 г), при цьому з водного екстракту отримували залишок 2,4 г.

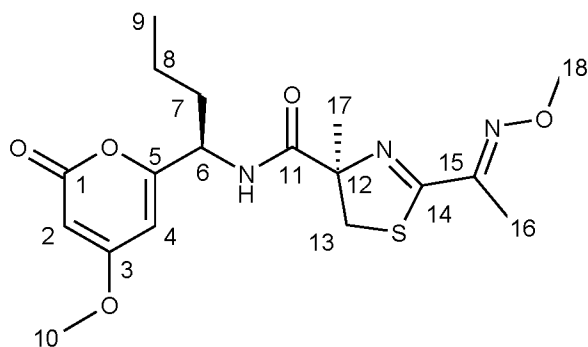
Залишки А, В і С піддавали хроматографії (VLC) на Lichroprep RP-18 зі ступінчастим градієнтом від H_2O до CH_3OH і потім від CH_3OH до CH_2Cl_2 . У випадку залишку А фракції, елюйовані 1:3 сумішшю $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ (172,0 мг), CH_3OH (800,0 мг) і 1:1 сумішшю $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (619,8 мг), містили сполуку 1. У випадку залишків В і С фракції, елюйовані 1:1 сумішшю $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (445,6 мг В, 225,1 мг С), 3:1 сумішшю $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (286,3 мг В, 149,5 мг С), CH_3OH (2,1 г В, 962,5 мг С) і 1:1 сумішшю $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,26 г В, 618,8 мг С) були фракціями, які містили сполуку 1. Всі ці фракції піддавали флеш-хроматографії в нормальній фазі (колонка з діоксидом кремнію 12 г, 70:30 ізократична суміш n -гексан/ EtOAc протягом 8-9 хвилин, від 30 до 70 % EtOAc через 27-29 хвилин, ізократичний 70 % EtOAc протягом 6-8 хвилин і від 70 до 100 % EtOAc через 4-7 хвилин, довжина хвилі 254 і 280 нм, швидкість потоку: 30 мл/хв) з отриманням сполуки 1 (196 мг, час утримування 8-13 хв).

ПРИКЛАД 4: МЕТИЛУВАННЯ СПОЛУКИ 1

До розчину сполуки 1 (1,4 мг) в безводному DMF 1,5 мл додавали Cs_2CO_3 (5 мг) і метилйодид (40 мкл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Потім розчин піддавали аналітичній ВЕРХ (Symmetry C18, 5 мкм, 4,6×150 мм, ізократична суміш $\text{H}_2\text{O}+0,04\%$ TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA (75:25) протягом 3 хвилин, градієнт від 25 до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\%$ TFA через 18 хв, УФ детектування, швидкість потоку: 1 мл/хв) з отриманням сполуки 2 (0,5 мг).

Сполука 2: Білий порошок. (+)ESIMS m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 418,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; (+)HRESIMS m/z 396,1582 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обчисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 396,1588, $\Delta = 1,5$ млн.ч); ^1H (500 МГц) див. таблицю 2.

Сполука 2



Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР сполуки 2 в CD_3OH і CDCl_3

N°	CD_3OH δ ^1H , м, J (Гц)	CDCl_3 δ ^1H , м, J (Гц)
1	-	-
2	5,54, д (2,2)	5,43, д (2,2)
3	-	-
4	6,03, дд (2,2, 0,7)	5,89, д (2,2)
5	-	-
6	*	4,73, к (7,94)
7	1,84, м	1,88, м
8	1,47, м 1,38 м	1,37, м
9	0,98, т (7,4)	0,96, т (7,3)
10	3,84, с	3,79, с
11	-	-
12	-	-
13	3,56, д (11,7) 3,19, д (11,7)	3,53, д (11,6) 3,21, д (11,6)
14	-	-
15	-	-

Дані ^1H ЯМР сполуки 2 в CD_3OH і CDCl_3

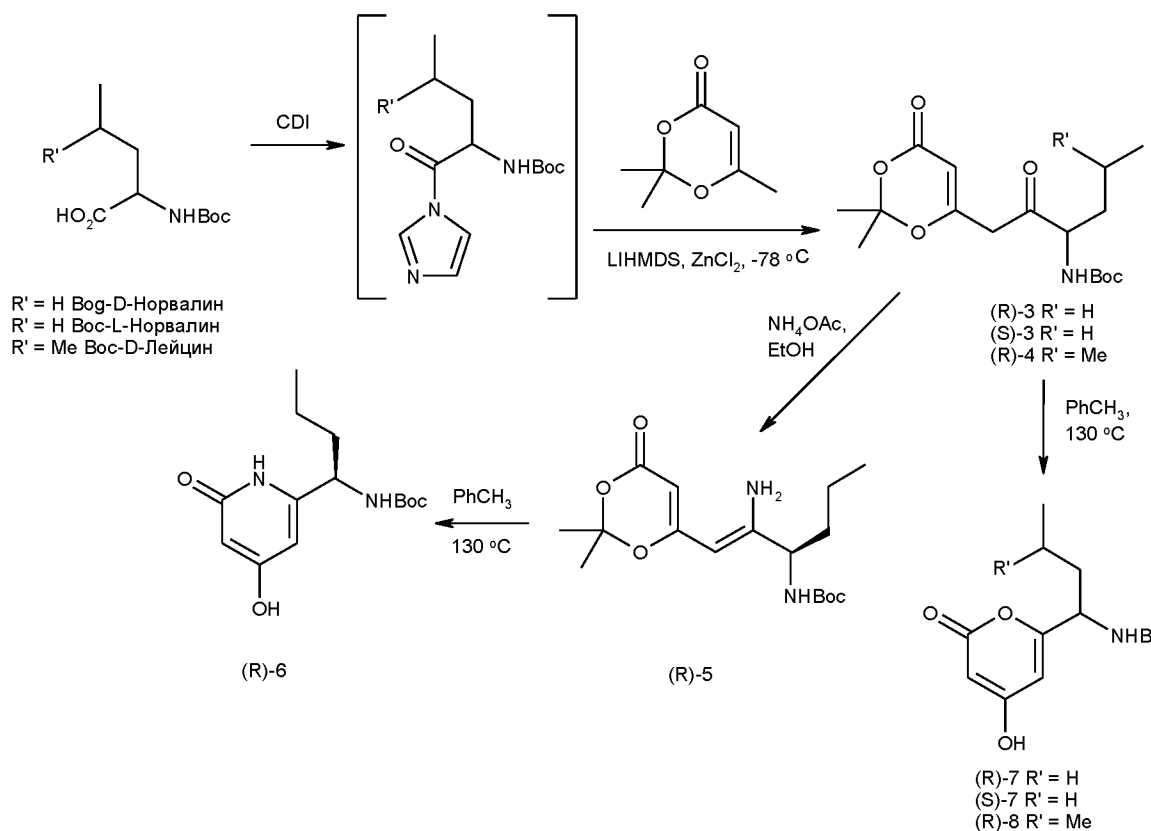
N°	CD_3OH δ ^1H , м, J (Гц)	CDCl_3 δ ^1H , м, J (Гц)
16	2,18, с	2,18, с
17	1,52, с	1,52, с
18	3,99, с	4,03, с
NH	7,84, д (8,8)	7,11, д (8,8)

* Перекривається з сигналом H_2O в CH_3OH

Приклад 5: Синтез проміжних сполук формули II

На схемі 2 представлені деякі приклади синтезу проміжних сполук формули II і деяких (S)-аналогів, використаних для підтвердження стереохімії сполуки 1.

Схема 2



Синтез проміжної сполуки (R)-3

До розчину Boc-D-норваліну (20 г, 92,0 ммоль, придбаний в компанії Chem-imprex) в 2-Ме-THF (368 мл, 4 мл/ммоль) в атмосфері азоту при 23 °C додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) (15,7 г, 96,6 ммоль, 1,05 екв.). Реакційну суміш витримували протягом 2 годин при 23 °C. Розчин 2,2,6-триметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (30,55 мл, 230 ммоль, 2,5 екв.) в 2-Ме-THF (368 мл, 4 мл/ммоль) повільно додавали до попередньо охолодженого при -78 °C розведення LiHMDS (368 мл, 1,0 М в THF, 368 ммоль, 4,0 екв.) в 2-Ме-THF (368 мл, 4 мл/ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години. ZnCl_2 (31,3 г, 230 ммоль, 2,5 екв.) додавали однієї частиною, і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин. Нарешті, при -78 °C через канюлю додавали попередньо приготований розчин проміжної сполуки. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 4 годин. Додавали насичений водний розчин NH_4Cl , і водні шари екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним NaSO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали колонковою хроматографією (CH_2Cl_2 :EtOAc, 9:1) з отриманням чистої (R)-3 (12,9 г, 41 % вихід).

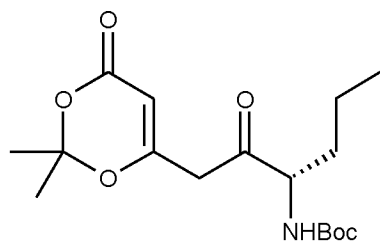
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,35 (с, 1H), 5,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,27 (тд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,68 (с, 6H), 1,58-1,28 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,2 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 203,2, 164,5, 160,8, 155,7, 107,4, 97,1, 80,4, 59,8, 43,9, 33,0, 28,5, 25,2, 18,8, 13,9.

MS (ES): m/z 364,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,13 (гексан:EtOAc 4:1).

Синтез аналога (S)-3



(S)-3

В першій колбі до розчину Вос-L-норваліну (5,0 г, 23 ммоль, придбаний в компанії Chem-imrex) в 2-Ме-THF (92 мл) порціями додавали CDI (3,9 г, 24,15 ммоль) з виділенням газу. Цю суміш перемішували протягом 2 годин. В іншій колбі до розчину LiHMDS (57,5 мл, 1,0 М в THF, 57,5 ммоль) в 2-Ме-THF (92 мл) повільно додавали 2,2,6-триметил-4Н-1,3-діоксин-4-он (7,6 мл, 57 ммоль) в 2-Ме-THF (92 мл) при -78°C . Після перемішування за тієї ж температури через канюлю додавали першу суміш протягом 1 години. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 4 годин і потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Екстракція EtOAc і сушіння органічних шарів над Na_2SO_4 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc 9/1 до 7/3) з отриманням (S)-3 (2,0 г, 64 % вихід).

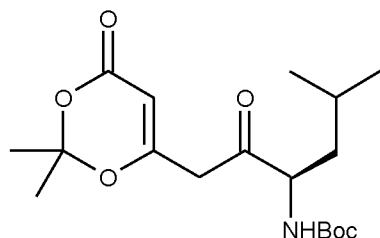
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,35 (с, 1H), 5,02 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,27 (тд, $J=7,9$, 4,7 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,69 (с, 6H), 1,58-1,28 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,94 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 203,2, 164,5, 160,8, 155,7, 107,4, 97,1, 80,4, 59,8, 43,9, 33,0, 28,5, 25,2, 18,8, 13,9.

MS (ES): m/z 364,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 705,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,5 (гексан:EtOAc 6:4).

Синтез проміжної сполуки (R)-4

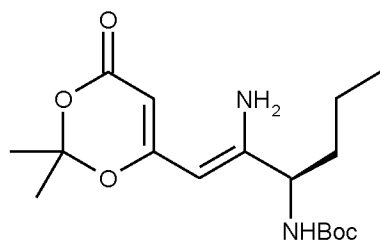


(R)-4

В першій колбі до розчину Вос-D-лейцину (2,27 г, 9,8 ммоль) в Et₂O (40 мл) порціями додавали CDI (1,66 г, 10,29 ммоль) з виділенням газу. Цю суміш перемішували протягом 2 годин. В іншій колбі до розчину LiHMDS (29,4 мл, 1,0 М в THF, 29,4 ммоль) в Et₂O (29,4 мл) повільно додавали розчин 2,2,6-триметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (4,2 мл, 29,4 ммоль) в Et₂O (30 мл) при -78°C . Після перемішування за тієї ж температури протягом 1 години однією частиною додавали ZnCl_2 (2,67 г, 29,4 ммоль). Через 30 хв через канюлю додавали першу суміш. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 4 годин і потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Екстракція EtOAc і сушіння органічних шарів над Na_2SO_4 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9/1) з отриманням чистої (R)-4 (0,42 г, 12 % вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,35 (с, 1H), 4,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,38-4,21 (м, 1H), 3,44 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,55 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,37 (м, 1H), 0,96 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

Синтез проміжної сполуки (R)-5



(R)-5

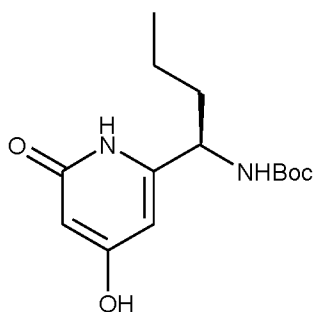
Розчин (R)-3 (330 мг, 0,97 ммоль), NH_4OAc (373 мг, 4,85 ммоль) в етанолі (4 мл) перемішували при 23 °С протягом 24 годин. Після випаровування розчинника неочищений залишок перетирали з EtOAc, і тверді речовини видаляли фільтруванням. Розчинник випарювали з отриманням (R)-5 (329 мг, 100 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,53 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 1,74 (с, 6H), 1,73-1,53 (м, 1H), 1,44 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,49-1,31 (м, 1H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 168,0, 162,9, 157,5, 155,9, 105,7, 86,6, 28,4, 25,7, 25,5, 19,5, 13,8.

MS (ES): m/z 341,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез проміжної сполуки (R)-6



(R)-6

Розчин (R)-5 (329 мг, 0,96 ммоль) в толуолі (100 мл) перемішували на водяній бані при 130 °С протягом 2 годин. Випарювання розчинника під вакуумом дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) з отриманням (R)-6 (93 мг, 34% вихід).

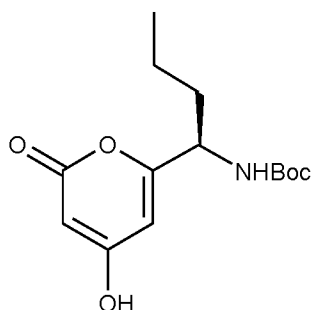
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 5,95 (д, $J=2,21$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 1,71-1,55 (м, 4H), 1,43 (с, 12H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ 171,1, 168,0, 157,8, 153,4, 99,2, 80,7, 53,5, 37,7, 32,8, 28,7, 23,7, 20,5, 14,4, 13,9.

MS (ES): m/z 283,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Rf: 0,26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9:1).

Синтез проміжної сполуки (R)-7



(R)-7

(R)-3 (10,74 г, 31,5 ммоль) розчиняли в толуолі (315 мл, 10 мл/ммоль) і нагрівали на водяній бані при 130 °С протягом 30 хвилин. Випарювання розчинника під вакуумом дало неочищену (R)-7 (8,91 г),

яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,50 (с, 1H), 6,09 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,23 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,36 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,78 (с, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

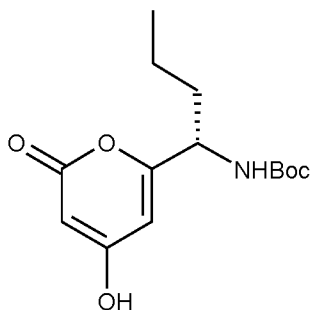
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 171,6, 166,9, 165,2, 155,8, 129,2, 128,4, 125,5, 100,9, 90,9, 80,9, 53,0, 35,3, 28,5, 19,3, 13,8.

MS (ES): m/z 306,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,35 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25}$ +101,6 (с 0,018, MeOH).

Синтез аналога (S)-7

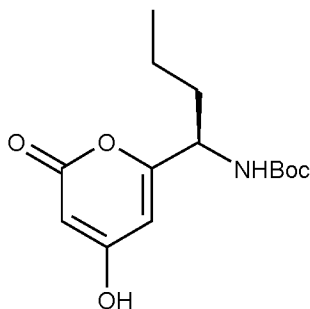


(S)-7

Розчин (S)-3 (700 мг, 2,05 ммоль) в толуолі (12 мл) перемішували на водяній бані при 130 °С протягом 30 хв. Випарювання розчинника під вакуумом дало неочищену (S)-7, яку використовували на наступному етапі без очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6,08 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,50-4,27 (м, 1H), 1,90-1,57 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 10H), 1,00-0,81 (м, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-8



(R)-8

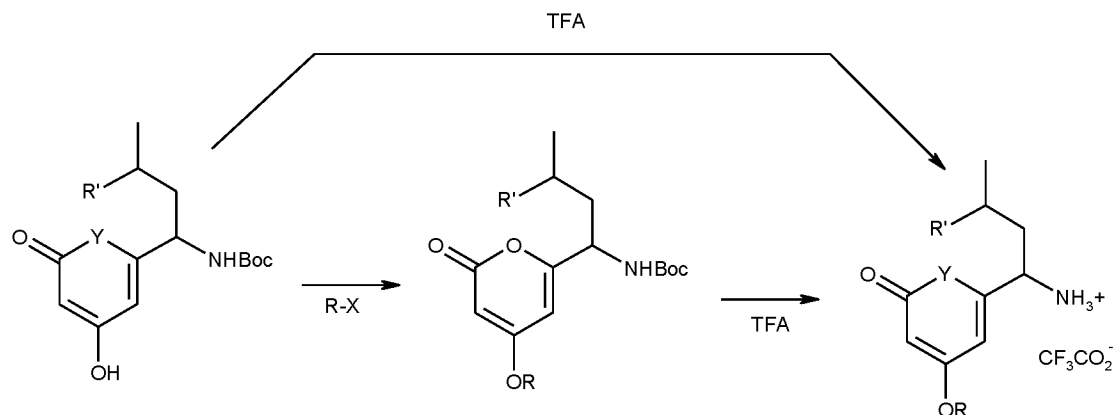
Розчин (R)-4 (400 мг, 1,12 ммоль) в толуолі (120 мл) перемішували на водяній бані при 130 °С протягом 30 хв. Випарювання розчинника під вакуумом дало неочищену (R)-8, яку використовували на наступному етапі без очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6,09 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,27 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,41 (м, 1H), 1,59 (м, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,91 (м, 6H).

MS (ES): m/z 320,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

На схемі 3 наведені додаткові приклади синтезу проміжних сполук формули II і деяких (S)-аналогів, використаних для підтвердження стереохімії сполуки 1.

Схема 3

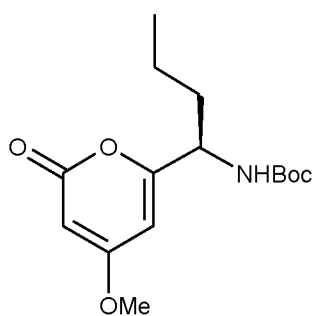


(R)-6 Y=NH, R'=H
 (R)-7 Y=O, R'=H
 (S)-7 Y=O, R'=H
 (R)-8 Y=O, R'=Me

(R)-9 R'=H, R=Me
 (S)-9 R'=H, R=Me
 (R)-10 R'=Me, R=Me
 (R)-11 R'=H, R=Et
 (R)-12 R'=H, R=n-Pr
 (R)-13 R'=H, R=n-Bu
 (R)-14 R'=H, R=n-гептил
 (R)-15 R'=H, R=n-гептадецил
 (R)-16 R'=H, R=аліл
 (R)-17 R'=H, R=пропаргіл
 (R)-18 R'=H, R=циклопропілметил
 (R)-19 R'=H, R=Ts
 (R)-20 R'=H, R=Ns

(R)-21 Y=NN, R'=H, R=H
 (R)-22 Y=O, R'=H, R=H
 (R)-23 Y=O, R'=H, R=Me
 (S)-23 Y=O, R'=H, R=Me
 (R)-24 Y=O, R'=Me, R=Me
 (R)-25 Y=O, R'=H, R=Et
 (R)-26 Y=O, R'=H, R=n-Pr
 (R)-27 Y=O, R'=H, R=n-Bu
 (R)-28 Y=O, R'=H, R=n-гептил
 (R)-29 Y=O, R'=H, R=n-гептадецил
 (R)-30 Y=O, R'=H, R=аліл
 (R)-31 Y=O, R'=H, R=пропаргіл
 (R)-32 Y=O, R'=H, R=циклопропілметил

Синтез проміжної сполуки (R)-9



(R)-9

До розчину (R)-7 (8,92 г, 31,46 ммоль) в ацетоні (314,6 мл, 10 мл/ммоль) в атмосфері азоту при 23 °С додавали K₂CO₃ (21,74 г, 157,3 ммоль, 5,0 екв.) і диметилсульфат (14,9 мл, 157,3 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 23 °С, фільтрували через Celite®, промивали CH₂Cl₂, і розчинник видаляли під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан:EtOAc, від 9:1 до 7:3) з отриманням чистої сполуки (R)-9 (5,39 г, 60% вихід за два етапи).

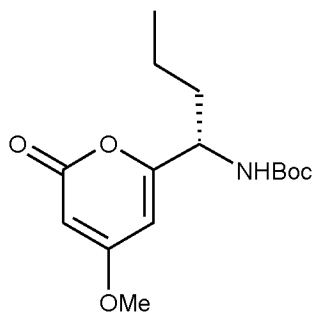
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,38 (к, J=8,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,79 (ддт, J=13,3, 9,3, 6,5 Гц, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,42-1,21 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 171,3, 164,6, 163,7, 155,1, 103,3, 100,0, 88,5, 56,2, 53,6, 52,7, 35,4, 29,9, 28,5, 19,3, 13,8.

MS (ES): m/z 320,0 [M+Na]⁺.

R_f: 0,3 (гексан:EtOAc 6:4).

Синтез аналога (S)-9

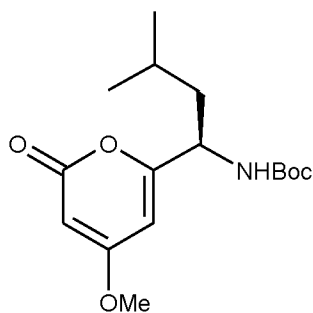


(S)-9

Суміш (S)-7 (560 мг, 1,98 ммоль), ацетону (20 мл), K_2CO_3 (1,37 г, 9,88 ммоль) і диметилсульфату (0,94 мл, 9,88 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Фільтрування через Celite® і промивання CH_2Cl_2 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ $EtOAc$ 8/2 до 6/4) з виходом (S)-9 (268 мг, 48% вихід за 2 етапи).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 4,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,43-4,24 (м, 1H), 3,77 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,75 (ддд, $J=13,4, 9,4, 6,8$ Гц, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,39 (д, $J=0,6$ Гц, 10H), 1,31 (ддд, $J=8,7, 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 0,89 (дд, $J=7,7, 7,0$ Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-10

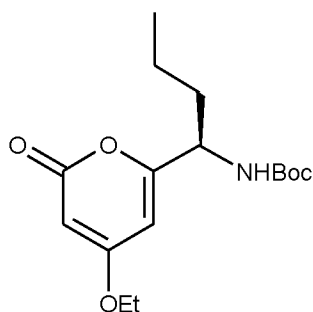


(R)-10

Суміш (R)-8 (79 мг, 0,26 ммоль), ацетону (2,6 мл), K_2CO_3 (183 г, 1,33 ммоль) і диметилсульфату (0,13 мл, 1,33 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Фільтрування через Celite® і промивання CH_2Cl_2 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ $EtOAc$ 8/2 до 6/4) з виходом (R)-10 (74 мг, 89% вихід за 2 етапи).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 5,94 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,43 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,61 (м, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,97-0,85 (м, 6H).

Синтез проміжної сполуки (R)-11



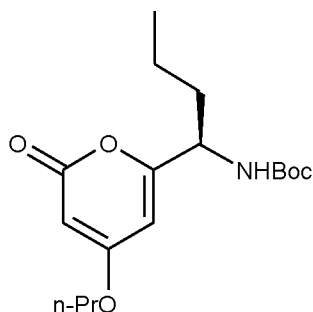
(R)-11

Суміш (R)-7 (80 мг, 0,28 ммоль), CH_2Cl_2 (5,6 мл), Ag_2O (130 мг, 0,56 ммоль) і йодетану (0,67 мл, 8,4 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 24 годин. Фільтрування через Celite® і промивання CH_2Cl_2 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ $EtOAc$ 8/2 до

6/4) з виходом (R)-11 (37 мг, 42% вихід за 2 етапи).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,35 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,99 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,76 (дк, $J=9,2$, 6,8 Гц, 1H), 1,62 (тд, $J=8,3$, 7,4, 3,4 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,45-1,17 (м, 4H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-12

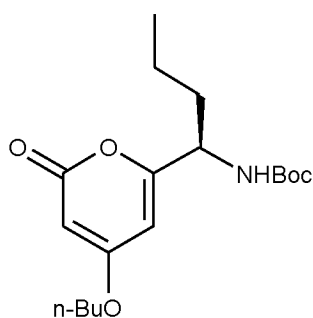


(R)-12

Суміш (R)-7 (50 мг, 0,176 ммоль), ацетону (1,8 мл), K_2CO_3 (121 мг, 0,88 ммоль) і йодпропану (0,2 мл, 1,76 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 5 годин. Фільтрування через Celite® і промивання CH_2Cl_2 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ EtOAc 8/2 до 6/4) з виходом (R)-12 (35 мг, 100% вихід за 2 етапи).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,93 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (дд, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 4,98-4,81 (м, 1H), 4,37 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,89 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,79 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,40-1,19 (м, 2H), 1,01 (тд, $J=7,5$, 0,8 Гц, 3H), 0,92 (тд, $J=7,3$, 0,8 Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-13



(R)-13

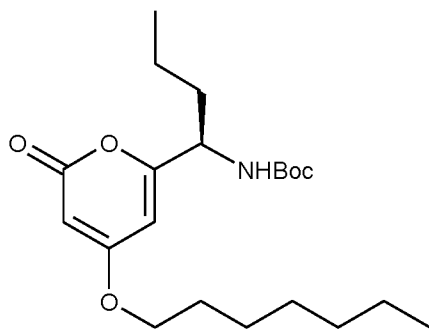
Суміш (R)-7 (50 мг, 0,176 ммоль), ацетону (1,8 мл), K_2CO_3 (121 мг, 0,88 ммоль) і йодбутану (0,16 мл, 1,76 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 5 годин. Фільтрування через Celite® і промивання CH_2Cl_2 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ EtOAc 8/2 до 6/4) з виходом (R)-13 (34 мг, 100% вихід за 2 етапи).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,86-1,66 (м, 3H), 1,62 (с, 1H), 1,54-1,27 (м, 11H), 0,94 (дт, $J=13,8$, 7,4 Гц, 6H).

MS (ES): m/z 362,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 701,5 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,37 (гексан: EtOAc 7:3).

Синтез проміжної сполуки (R)-14



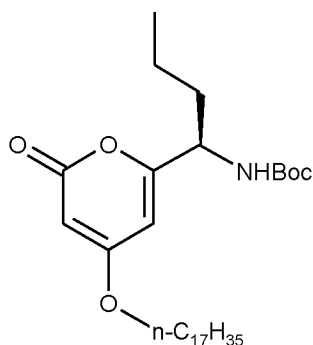
(R)-14

(R)-7 (69 мг) розчиняли в ацетоні (2,4 мл) і потім додавали Cs_2CO_3 (119 мг) і 1-бромгептан (57 мкл). Цю суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім реакційну суміш залишали охолоджуватися до 23 °С, фільтрували через шар Celite® і промивали EtOAc (3×10 мл), і випарювали до сухого залишку. Очищення флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100:0 до 95:5) дало (R)-14 (78 мг, 84% вихід за 2 етапи).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,36 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,85-1,68 (м, 3H), 1,71-1,55 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,41-1,21 (м, 10H), 0,98-0,83 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,4, 164,6, 163,3, 154,9, 100,0, 88,6, 80,0, 69,0, 52,5, 35,2, 31,6, 28,8, 28,4, 28,3, 25,7, 22,5, 19,0, 14,0, 13,5.

Синтез проміжної сполуки (R)-15



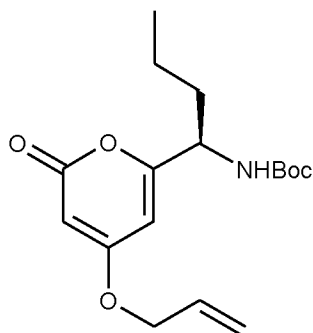
(R)-15

До розчину (R)-7 (63 мг, 0,222 ммоль) в ацетоні (2,2 мл) додавали Cs_2CO_3 (109 мг, 0,334 ммоль) і 1-бромгептадекан (106 мг, 0,334 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, фільтрували через Celite® і промивали EtOAc. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ від 100:0 до 95:5) з отриманням (R)-15 (93 мг, 80% вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,36 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,83-1,72 (м, 3H), 1,76-1,55 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,47-1,22 (м, 30H), 0,96-0,80 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,4, 164,5, 163,3, 154,9, 100,0, 88,6, 80,0, 69,1, 52,5, 35,2, 31,9, 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x2), 29,3, 29,2 (x2), 28,4, 28,3, 25,8, 22,7, 19,0, 14,1, 13,6.

Синтез проміжної сполуки (R)-16



(R)-16

До розчину (R)-7 (7,05 г, 24,88 ммоль) в ацетоні (250 мл) додавали Cs_2CO_3 (12,16 г, 37,32 ммоль) і аліл бромід (3,23 мл, 37,32 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Фільтрування через Celite® і промивання EtOAc дали неочищений залишок, який очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc 70:30) з отриманням (R)-16 (5,0 г, 62% вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,03-5,91 (м, 2H), 5,46-5,27 (м, 3H), 4,87 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,37 (м, 1H), 1,79 (ддт, $J=13,4, 9,5, 6,6$ Гц, 2H), 1,43 (д, $J=0,5$ Гц, 9H), 1,33 (тд, $J=15,1, 7,4$ Гц, 2H), 1,00-0,81 (м, 3H).

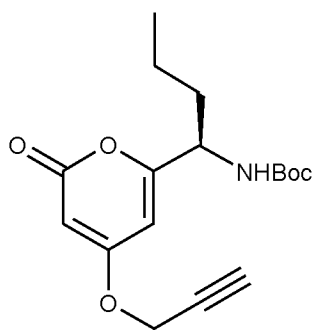
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 169,8, 164,3, 163,7, 154,9, 130,6, 119,4, 99,8, 89,1, 80,0, 69,5, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 346,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +82,1$ (с 0,045, MeOH).

R_f: 0,31 (гексан:EtOAc 7:3).

Синтез проміжної сполуки (R)-17



(R)-17

До розчину (R)-7 (2,88 г, 10,16 ммоль) в ацетоні (102 мл) додавали Cs_2CO_3 (4,97 г, 15,25 ммоль) і пропаргіл бромід (1,7 мл, 15,25 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, фільтрували через Celite® і промивали EtOAc. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc від 99:1 до 95:5) з отриманням (R)-17 (2,31 г, 71% вихід).

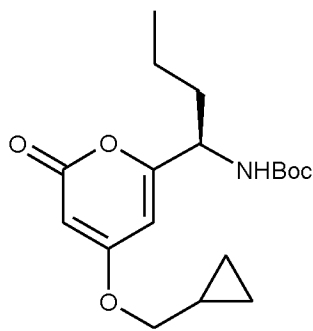
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,55 (дд, $J=2,4, 0,7$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 4,42 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,62 (тд, $J=2,6, 0,9$ Гц, 1H), 1,87-1,71 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,40-1,21 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 168,9, 164,0, 154,9, 99,5, 89,8, 80,1, 77,6, 75,7, 56,4, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 344,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,37 (гексан:EtOAc 7:3).

Синтез проміжної сполуки (R)-18



(R)-18

До розчину (R)-7 (9,9 г, 34,94 ммоль) в DMF (800 мл) додавали K_2CO_3 (9,66 г, 69,89 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 23 °С і додавали циклопропілметил бромід (3,7 мл, 38,44 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60 °С. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, розбавляли EtOAc, фільтрували через Celite® і промивали EtOAc. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc 70:30) з отриманням (R)-18 (10,13 г, 86% вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 5,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,75 (дд, $J=7,1, 1,3$ Гц, 2H), 1,77 (ддт, $J=13,3, 9,5, 6,5$ Гц, 1H), 1,69-1,53 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,46-1,13 (м, 2H), 0,91 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,72-0,59 (м, 2H), 0,39-0,26 (м, 2H).

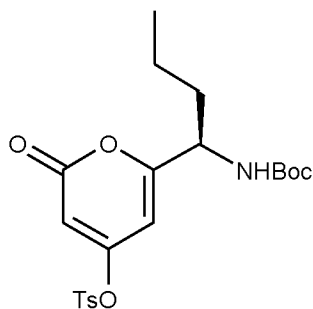
^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 170,2, 164,5, 163,5, 154,9, 99,9, 88,5, 80,0, 73,7, 52,5, 35,1, 28,3, 19,0, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

MS (ES+): m/z 360,2 $[M+Na]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +82,1$ (с 0,046, MeOH).

R_f: 0,32 (гексан:EtOAc 7:3).

Синтез проміжної сполуки (R)-19



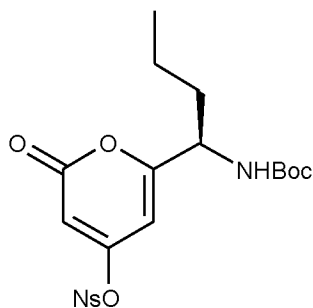
(R)-19

Розчин (R)-7 (37 мг, 0,124 ммоль), п-толуолсульфоніл хлориду (24 мг, 0,124 ммоль) і триетиламіну (0,017 мл, 0,124 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари сушили над Na_2SO_4 і фільтрували з отриманням (R)-19 (54 мг, 100% вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85-7,77 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,85 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,75 (ддт, $J=13,7, 9,6, 6,3$ Гц, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,36-1,18 (м, 2H), 0,91 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 166,0, 162,3, 161,7, 154,8, 146,7, 131,5, 130,3, 128,4, 101,3, 99,5, 80,3, 52,6, 35,0, 28,2, 21,8, 18,9, 13,5.

Синтез проміжної сполуки (R)-20



(R)-20

До розчину (R)-7 (600 мг, 2,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (6 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,44 мл, 2,54 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при 23 °C і додавали 4-нітробензолсульфоніл хлорид (469 мг, 2,12 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 23 °C і розбавляли 1 н. HCl. Шари розділяли, і органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2) з отриманням (R)-20 (791 мг, 80% вихід).

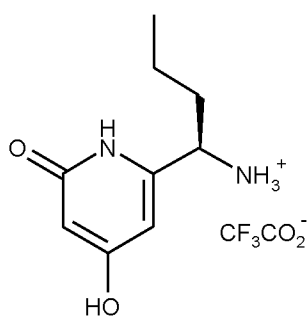
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,60-8,38 (м, 2H), 8,31-8,06 (м, 2H), 6,10 (дд, $J=2,0$, 1,3 Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,63 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,47-1,38 (м, 9H), 1,25 (с, 2H), 0,98-0,89 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 161,3, 151,7, 140,3, 130,0, 125,0, 102,0, 99,3, 80,7, 77,4, 52,9, 35,0, 29,9, 28,4, 19,2, 13,7, 1,2.

MS (ES⁺): m/z 491,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,55 (гексан:EtOAc 7:3).

Синтез проміжної сполуки (R)-21



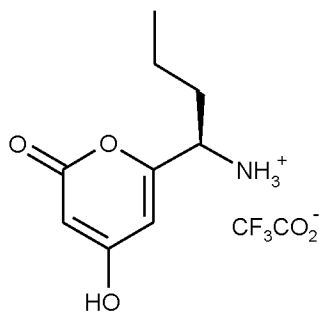
(R)-21

Розчин (R)-6 (31 мг, 0,11 ммоль), CH_2Cl_2 (1,2 мл) і трифтороцтової кислоти (0,34 мл) перемішували при 23 °C протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить сполуку (R)-21 (100% вихід), використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 6,38 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,99 (дд, $J=2,4$, 1,2 Гц, 1H), 4,21 (тд, $J=7,5$, 1,3 Гц, 1H), 2,06-1,80 (м, 2H), 1,49-1,24 (м, 3H), 0,98 (тд, $J=7,4$, 1,3 Гц, 3H).

MS (ES): m/z 387,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез проміжної сполуки (R)-22

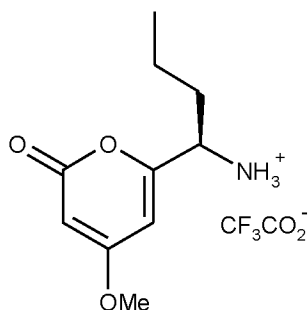


(R)-22

Розчин (R)-7 (19 мг, 0,067 ммоль), CH_2Cl_2 (0,7 мл) і трифтороцтової кислоти (0,2 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти з отриманням неочищеної (R)-22 (13 мг, 100% вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 6,33 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,36-3,98 (м, 1H), 2,02-1,74 (м, 2H), 1,54-1,18 (м, 2H), 0,99 (тд, $J=7,3$, 1,9 Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-23



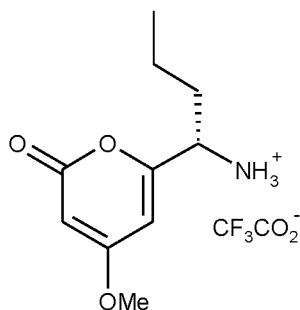
(R)-23

До розчину (R)-9 (5,39 г, 18,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (202 мл, 37,5 мл/г) при 23 °С додавали трифтороцтову кислоту (59,3 мл, 11 мл/г). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при 23 °С. Випарювання розчинника під вакуумом дало неочищену (R)-23, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6,16 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,13 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,92 (к, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,29 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,87 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 171,5, 165,4, 157,5, 141,6, 117,7, 104,0, 103,3, 89,8, 56,7, 53,1, 33,2, 29,9, 18,8, 13,3.

Синтез аналога (S)-23



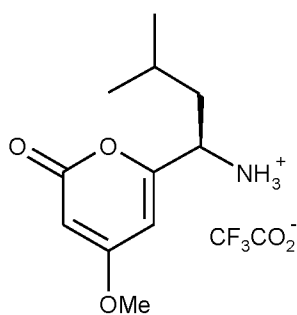
(S)-23

Розчин (S)-9 (253 мг, 0,85 ммоль), CH_2Cl_2 (9,5 мл) і трифтороцтової кислоти (2,8 мл) перемішували при 23 °С протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену (S)-23 (100%

вихід) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 6,35 (дд, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 5,69 (дд, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 4,26-4,10 (м, 1H), 3,89 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,04-1,76 (м, 2H), 1,47-1,23 (м, 2H), 1,03-0,89 (м, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-24

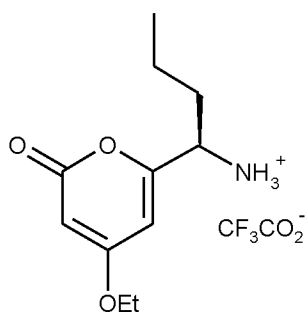


(R)-24

Розчин (R)-10 (74 мг, 0,24 ммоль), CH_2Cl_2 (9 мл) і трифтороцтової кислоти (2,6 мл) перемішували при 23 °C протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену (R)-24 (100% вихід) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=9,7$, 5,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,82 (дд, $J=9,3$, 5,2 Гц, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H), 0,91 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

Синтез проміжної сполуки (R)-25

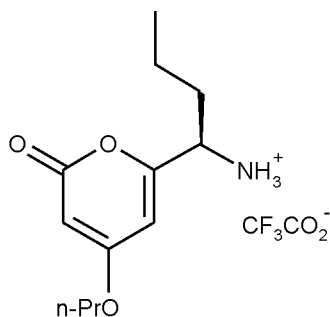


(R)-25

Розчин (R)-11 (37 мг, 0,112 ммоль), CH_2Cl_2 (4 мл) і трифтороцтової кислоти (1,23 мл) перемішували при 23 °C протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену (R)-25 (100% вихід) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,33 (дд, $J=2,3$, 1,2 Гц, 1H), 5,65 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=7,2$, 1,2 Гц, 3H), 2,04-1,76 (м, 2H), 1,46-1,24 (м, 4H), 0,98 (тд, $J=7,3$, 1,3 Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-26

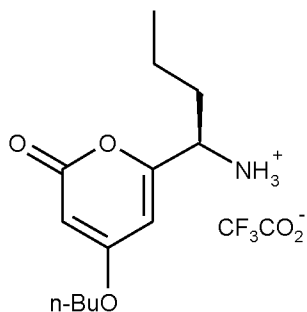


(R)-26

Розчин (R)-12 (35 г, 0,1 ммоль), CH_2Cl_2 (1,3 мл) і трифтороцтової кислоти (0,37 мл) перемішували при 23 °С протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену (R)-26 (100%) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,06 (дд, $J=2,3$, 0,7 Гц, 1H), 5,52 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=9,2$, 5,5 Гц, 1H), 4,00 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,90-1,55 (м, 4H), 1,44 (м, 2H), 1,02 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-27

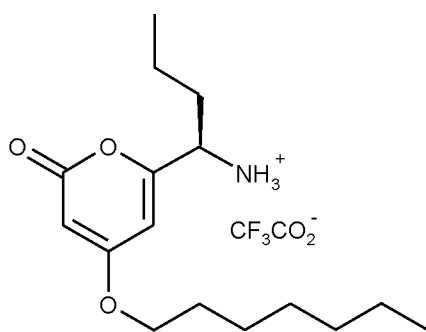


(R)-27

Розчин (R)-13 (34 мг, 0,14 ммоль), CH_2Cl_2 (1,3 мл) і трифтороцтової кислоти (0,37 мл) перемішували при 23 °С протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену (R)-27 (100%) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,35 (дд, $J=2,2$, 0,9 Гц, 1H), 5,67 (дд, $J=2,3$, 0,9 Гц, 1H), 4,16 (ддд, $J=9,1$, 6,3, 1,0 Гц, 1H), 4,07 (тд, $J=6,4$, 0,9 Гц, 2H), 2,04-1,67 (м, 4H), 1,59-1,22 (м, 4H), 0,98 (тдд, $J=7,4$, 2,2, 0,8 Гц, 6H).

Синтез проміжної сполуки (R)-28



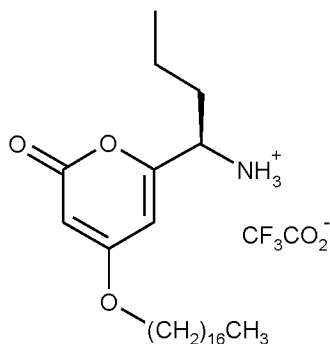
(R)-28

До розчину (R)-14 (76 мг) в CH_2Cl_2 (2,85 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,84 мл). Після перемішування протягом 2 годин суміш випарювали до сухого залишку і потім випарювали з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти з отриманням (R)-28.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,95 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,91 (к, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,46-1,19 (м, 10H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,89 (т, $J=6,7$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,7, 165,4, 157,2, 104,0, 89,8, 69,9, 52,9, 32,9, 31,6, 28,8, 28,2, 25,6, 22,5, 18,5, 14,0, 13,1.

Синтез проміжної сполуки (R)-29



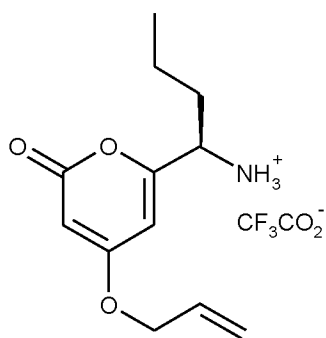
(R)-29

Розчин (R)-15 (91 мг, 0,174 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,5 мл) і трифтороцтову кислоту (1,0 мл) перемішували при 23 °С протягом 1 години і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить (R)-29 (116 мг, >100%), використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,16 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,95 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,92 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,77 (дд, $J=8,3, 6,2$ Гц, 2H), 1,44-1,21 (м, 32H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,87 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,9, 165,7, 157,1, 104,2, 89,8, 70,0, 53,0, 32,9, 31,9, 29,7 (x2), 29,6, 29,5, 29,4, 29,2, 28,3, 25,6, 22,7, 18,6, 14,1, 13,1.

Синтез проміжної сполуки (R)-30



(R)-30

Розчин (R)-16 (5,0 г, 15,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (180 мл) і трифтороцтову кислоту (55 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить (R)-30 (5,21 г, 100%), використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

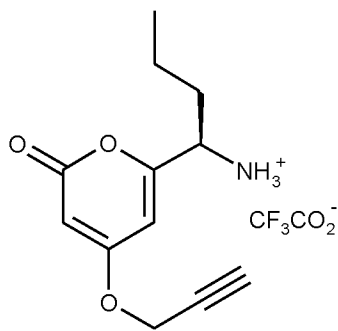
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,97-6,07 (м, 1H), 5,68 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,32-5,46 (м, 2H), 4,63 (тд, $J=5,5, 1,5$ Гц, 2H), 4,18 (дд, $J=8,9, 6,1$ Гц, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,45-1,28 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 169,8, 163,9, 157,7, 130,9, 118,2, 103,2, 89,9, 69,8, 52,0, 32,7, 18,2, 12,3.

MS (ES⁺): m/z 224,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D -14,3$ (с 0,015, MeOH).

Синтез проміжної сполуки (R)-31



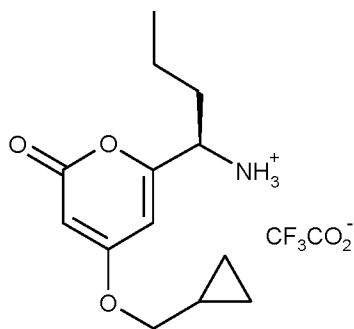
(R)-31

Розчин (R)-17 (2,31 г, 7,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (87 мл) і трифтороцтову кислоту (25,4 мл) перемішували при 23 °C протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить (R)-31, використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,48 (уш. с, 2H), 6,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,70 (т, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,14 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,66 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 1,92 (к, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,39-1,26 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 169,0, 164,6, 157,7, 103,6, 91,2, 78,2, 75,1, 57,0, 52,8, 32,9, 18,5, 13,1.

Синтез проміжної сполуки (R)-32



(R)-32

Розчин (R)-18 (8,9 г, 26,44 ммоль) в CH_2Cl_2 (334 мл) і трифтороцтову кислоту (98 мл) перемішували при 23 °C протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить (R)-32 (13,9 г, >100%), використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

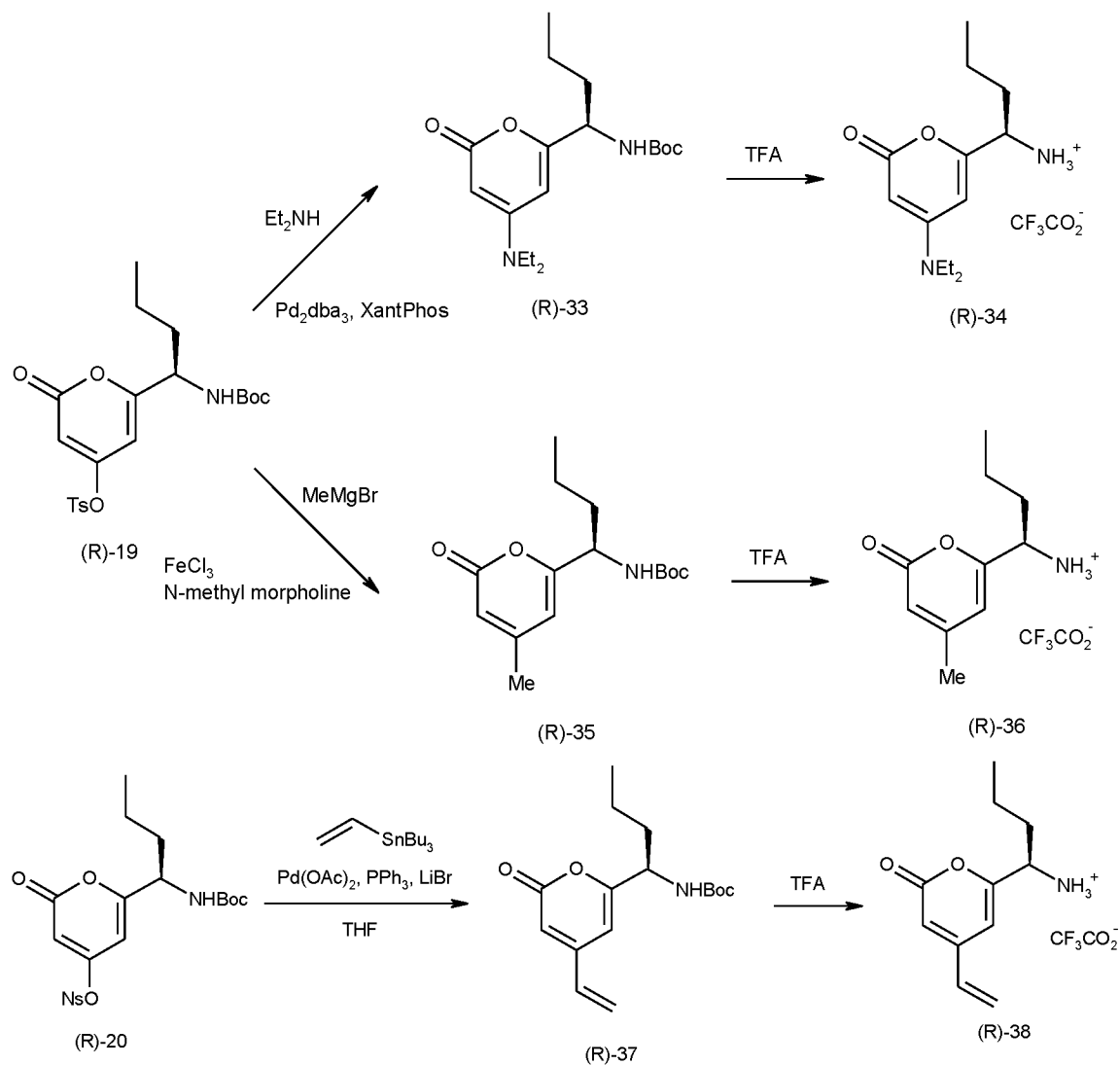
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,51 (с, 2H), 6,18 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,13 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,80 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,91 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,38-1,18 (м, 2H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,72-0,62 (м, 2H), 0,39-0,30 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,6, 157,2, 104,2, 89,8, 74,7, 52,9, 32,8, 18,5, 13,1, 9,2, 3,4, 3,3.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25}$ -89 (с 0,037, MeOH).

На схемі 4 представлені додаткові приклади синтезу проміжних сполук формули II.

Схема 4

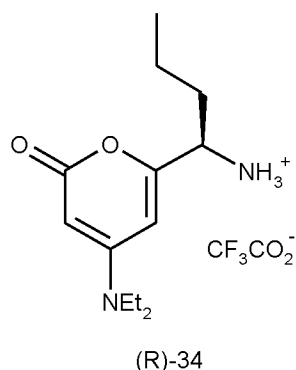


Синтез проміжної сполуки (R)-33

До суміші $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 мг, 0,115 ммоль), XantPhos (13 мг, 0,023 ммоль) і NaOtBu (33 мг, 0,34 ммоль) додавали (R)-19 (100 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і діетиламін (0,034 мл, 0,69 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 105 °C протягом 4 годин, потім охолоджували до 23 °C і гасили водою. Екстракція CH_2Cl_2 дала неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2) з отриманням (R)-33 (36 мг, 47% вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,32 (дт, $J=12,0, 7,2$ Гц, 4H), 1,89-1,55 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,19 (м, 3H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-34

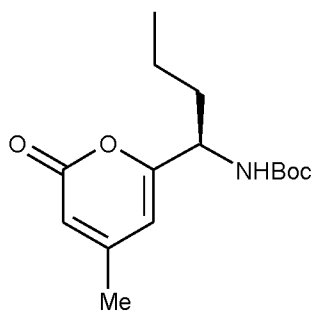


Розчин (R)-33 (44 мг, 0,13 ммоль), CH_2Cl_2 (1,65 мл) і трифтороцтової кислоти (0,5 мл)

перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену сполуку (R)-34 (100% вихід) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,55 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,17 (дд, $J=9,0, 6,1$ Гц, 1H), 3,46 (к, $J=7,1$ Гц, 4H), 3,02 (м, 1H), 2,06-1,74 (м, 2H), 1,49-1,25 (м, 2H), 1,21 (т, $J=7,1$ Гц, 6H), 0,99 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-35



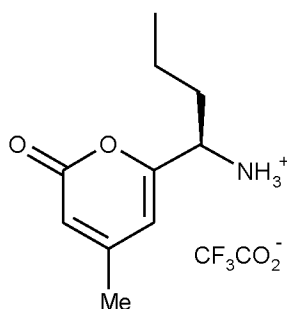
(R)-35

До розчину (R)-19 (20 мг, 0,046 ммоль), THF (0,2 мл) і FeCl_3 (0,4 мг, 0,0023 ммоль) при -15 °С додавали N-метилморфолін (0,04 мл, 0,41 ммоль) і 1,4 М метилмагнійбромід в суміші THF/толуол. Реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С на 3 години і потім гасили насиченим водним розчином хлориду амонію. Екстракція EtOAc дала неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (Гексан/EtOAc 8/2) з отриманням (R)-35 (13 мг, 100% вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,99 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 4,91 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,84-1,54 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 0,92 (тд, $J=7,5, 2,0$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 304,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез проміжної сполуки (R)-36

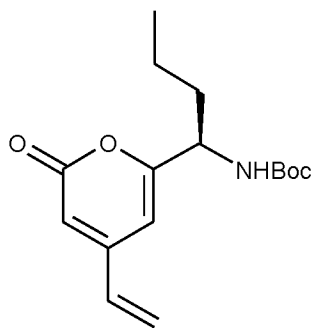


(R)-36

Розчин (R)-35 (15 мг, 0,053 ммоль), CH_2Cl_2 (1,8 мл) і трифтороцтової кислоти (0,36 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Отриману неочищену сполуку (R)-36 (100% вихід) використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,19-3,99 (м, 1H), 2,16 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 1,89 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,46-1,07 (м, 2H), 1,00-0,74 (м, 3H).

Синтез проміжної сполуки (R)-37



(R)-37

До розчину (R)-20 (491 мг, 1,05 ммоль) в THF (18 мл) додавали ацетат паладію (II) (12 мг, 0,05 ммоль), трифенілфосфін (28 мг, 0,10 ммоль) і бромід літію (273 мг, 3,15 ммоль) при 23 °С. Реакційна суміш змінила забарвлення з жовтого на оранжевий, її перемішували протягом 10 хвилин при 23 °С, і додавали три-н-бутил(вініл)олово (0,52 мл, 3,15 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години і концентрували під вакуумом. До неочищеної сполуки додавали водний 2М розчин KF, і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 23 °С. Фільтрування через Celite® і промивання Et₂O дали неочищений залишок, який очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO₂) з виходом (R)-37 (158 мг, 51% вихід).

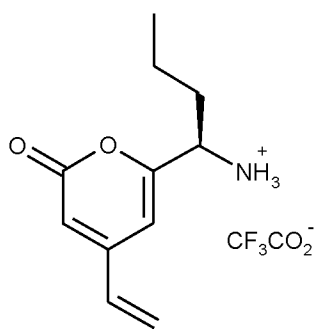
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,53-6,41 (м, 1H), 6,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,92 (дд, J=17,5, 1,5 Гц, 1H), 5,63 (дд, J=10,8, 1,5 Гц, 1H), 4,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,43 (к, J=8,1 Гц, 1H), 1,88-1,72 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,34 (дт, J=15,8, 8,1 Гц, 2H), 0,94 (тд, J=7,3, 2,5 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 163,1, 162,9, 155,1, 151,6, 133,5, 130,5, 128,7, 128,6, 122,9, 111,3, 110,1, 99,9, 80,3, 77,5, 77,4, 77,2, 76,8, 67,6, 52,9, 35,5, 29,8, 29,6, 28,5, 27,0, 24,0, 22,3, 19,3, 13,7, 1,2.

MS (ES⁺): m/z 316,3 [M+Na]⁺.

Rf: 0,25 (гексан:EtOAc 4:1).

Синтез проміжної сполуки (R)-38



(R)-38

Розчин (R)-37 (1,01 г, 3,44 ммоль) в CH₂Cl₂ (37 мл) і трифтороцтову кислоту (11 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали три рази з толуолом для видалення трифтороцтової кислоти. Неочищений залишок, який містить (R)-38 (1,06 г, 100% вихід), використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,79 (с, 3H), 6,62-6,44 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,01 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,74 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,26 (т, J=7,5 Гц, 1H), 1,98 (к, J=7,8 Гц, 2H), 1,46-1,28 (м, 2H), 0,98-0,81 (м, 3H).

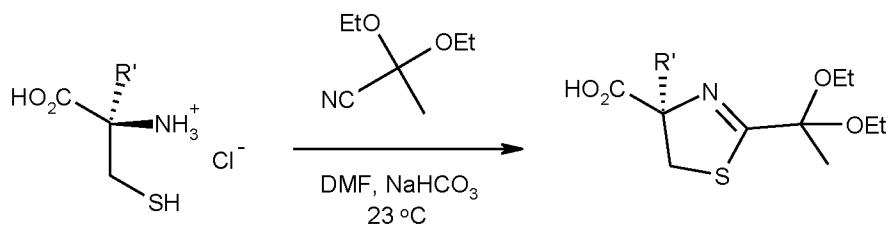
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 163,9, 160,9, 160,5, 160,1, 159,7, 156,4, 152,6, 132,5, 125,0, 116,6, 113,7, 112,3, 104,1, 53,6, 33,2, 29,9, 18,8, 17,7, 13,3.

MS (ES⁺): m/z 194,3 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 6 СИНТЕЗ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ III

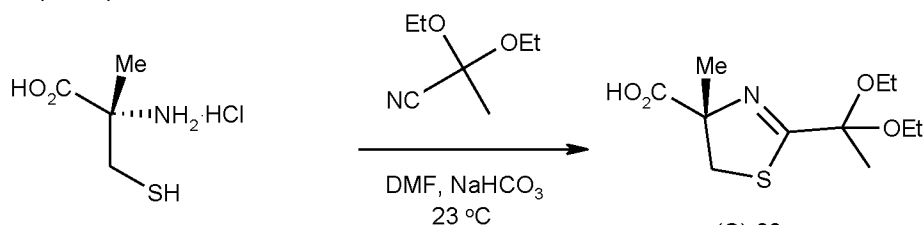
На схемі 5 представлені деякі приклади синтезу проміжної сполуки формули

Схема 5



R'=Me: 2-метил-L-цистеїну гідрохлорид
R'=H: L-цистеїну гідрохлорид

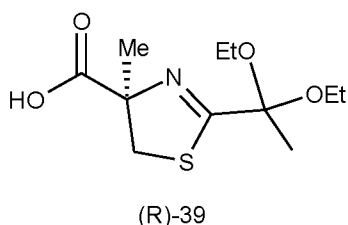
(R)-39 R'=Me
(R)-40 R'=H



2-метил-D-цистеїну гідрохлорид

(S)-39

Синтез проміжної сполуки (R)-39



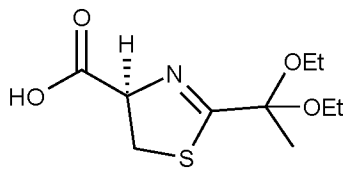
2-Метил-L-цистеїну гідрохлорид (отриманий згідно з процедурою, описаною в Recent Res. Devel. Organic Chem. 2004, 8, 323-339) (13 г, 75,74 ммоль) розчиняли в мінімальній кількості H₂O, охолоджували при 0 °C і підлугували насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 8. Шляхом випарювання розчинника під вакуумом отримували відповідну натрієву сіль, яку розчиняли в насиченому водному розчині NaHCO₃ (151 мл, 2 мл/ммоль). Водний розчин охолоджували до 0 °C і додавали DMF (151 мл, 2 мл/ммоль) і 2,2-діетоксипропаннітрил (20 мл, 128 ммоль, 1,7 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °C. Після охолодження при 0 °C додавали 0,5 М HCl до pH 2. Водний шар екстрагували 50:50 сумішшю гексан:EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеної (R)-39 (11,39 г, 57% вихід), який використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,72 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,16 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,59 (д, J=1,9 Гц, 6H), 1,20 (т, J=7,1, 6H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 175,6, 163,3, 100,5, 84,5, 57,9, 57,9, 40,7, 24,2, 23,9, 15,4.

Оптичне обертання: [α]_D -4,4 (с 0,098, MeOH).

Синтез проміжної сполуки (R)-40



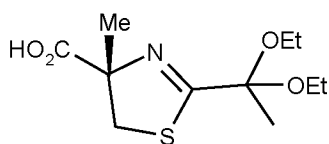
(R)-40

До розчину L-цистеїну (250 мг, 2,06 ммоль) в воді (27 мл) і NaHCO_3 (2 г) при 0 °С, додавали DMF (27 мл) і 2,2-діетоксипропіонітрил (0,42 мл, 2,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 23 °С і після охолодження до 0 °С додавали 1М HCl до pH=2. Водний шар екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням (R)-40 (191 мг, 37% вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,31 (дд, $J=10,1, 7,5$ Гц, 1H), 3,74-3,40 (м, 5H), 2,94 (д, $J=26,1$ Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,20 (к, $J=7,0$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 182,2, 175,2, 165,8, 103,0, 80,1, 60,3, 60,0, 39,3, 37,1, 34,2, 26,2, 17,7.

Синтез проміжної сполуки (S)-39



(S)-39

2-Метил-D-цистеїну гідрохлорид (3,1 г, 17,9 ммоль) розчиняли в мінімальній кількості H_2O , охолоджували при 0 °С і підлогували насиченим водним розчином NaHCO_3 до pH 8. Шляхом випарювання розчинника під вакуумом отримували відповідну натрієву сіль, яку розчиняли в насиченому водному розчині NaHCO_3 (35,8 мл, 2 мл/ммоль). Водний розчин охолоджували до 0 °С і додавали DMF (35,8 мл, 2 мл/ммоль) і 2,2-діетоксипропаннітрил (4,7 мл, 30,4 ммоль, 1,7 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С. Після охолодження при 0 °С додавали 0,5 М HCl до pH 2. Водний шар екстрагували 50:50 сумішшю гексан:EtOAc (x3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеної (S)-39 (3,34 г, 71% вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,69 (дд, $J=11,5, 0,7$ Гц, 1H), 3,54 (м, 4H), 3,12 (дд, $J=11,6, 0,7$ Гц, 1H), 1,57 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,56 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,19 (тт, $J=7,1, 0,8$ Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 176,3, 164,0, 101,5, 85,7, 58,9, 58,8, 37,8, 32,7, 24,9, 16,5, 16,4.

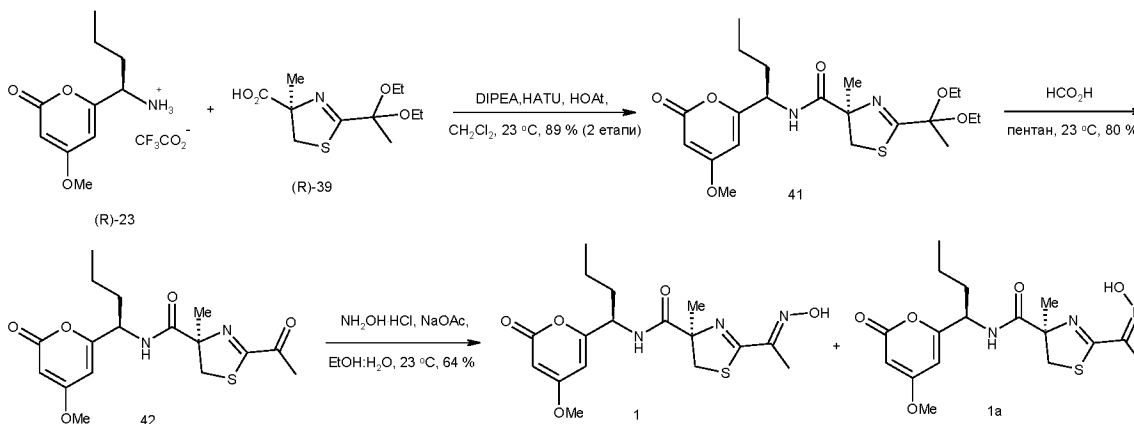
MS (ES+): m/z 262,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +4,6$ (с 0,096, MeOH).

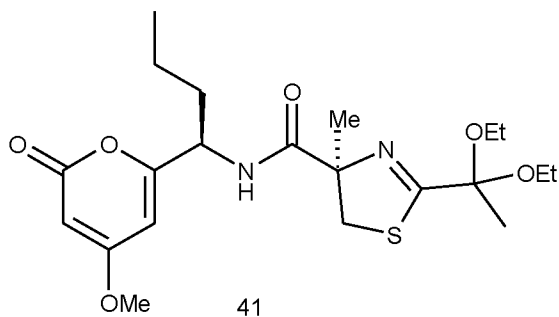
ПРИКЛАД 7. СИНТЕЗ СПОЛУК 1 І 1А

На схемі 6 представлений приклад синтезу сполук 1 і 1а.

Схема 6



Синтез проміжної сполуки 41



До розчину (R)-23 (6,76 г, 21,7 ммоль) і (R)-39 (5,68 г, 21,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (152 мл) при 23 °С послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (НАТУ) (17,02 г, 44,7 ммоль, 2,06 екв.), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (НОАт) (6,2 г, 45,1 ммоль, 2,08 екв.) і N, N-діізопропілетиламін (16,24 мл, 93 ммоль, 4,29 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при 23 °С, розбавляли CH_2Cl_2 і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , 0,5 М HCl і насиченим водним розчином NaCl . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан:EtOAc, від 8:2 до 6:4) з отриманням чистої 41 (8,5 г, 89% за два етапи).

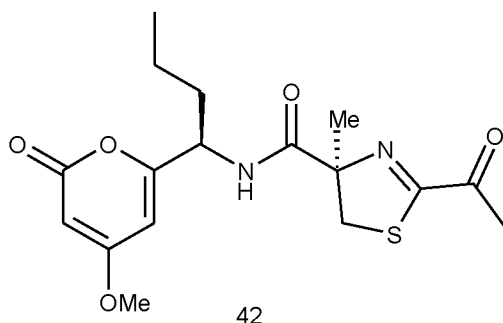
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,96-5,70 (м, 1H), 5,45-5,33 (м, 1H), 4,72 (тд, $J=8,5$, 6,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,67-3,43 (м, 5H), 3,15 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,87 (ддт, $J=13,1$, 9,7, 6,4 Гц, 1H), 1,71 (ддд, $J=9,6$, 8,3, 5,5 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,44-1,28 (м, 2H), 1,22 (к, $J=7,2$ Гц, 6H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 177,1, 174,7, 171,0, 164,1, 163,2, 100,5, 99,8, 88,6, 85,4, 58,0, 56,1, 51,0, 40,6, 34,9, 25,5, 24,0, 19,3, 15,4, 13,8.

MS (ES⁺): m/z 463,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,29 (гексан:EtOAc 1:1).

Синтез проміжної сполуки 42



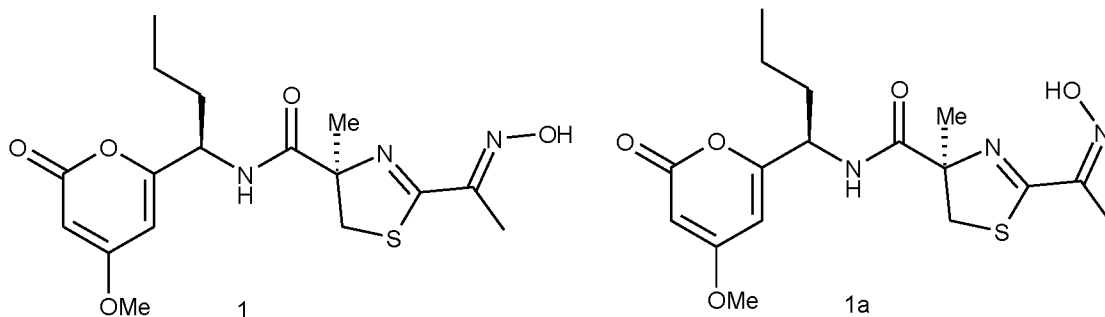
Зверху 41 (4,25 г, 9,6 ммоль) при 23 °С додавали пентан (255 мл, 60 мл/г) і мурашину кислоту (170 мл, 40 мл/г). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С. Розчинник видаляли під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (CH_2Cl_2 :EtOAc, від 9:1 до 8:2) з отриманням чистої 42 (4,25 г, 60% вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,01 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,91 (дд, $J=2,2$, 0,4 Гц, 1H), 5,42 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,74 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,82-3,75 (м, 3H), 3,63 (дд, $J=12,0$, 2,0 Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=11,9$, 0,9 Гц, 1H), 2,56 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,95-1,73 (м, 1H), 1,54 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,46-1,29 (м, 1H), 0,96 (тд, $J=7,3$, 1,7 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 193,1, 173,2, 170,8, 170,4, 164,0, 162,0, 100,3, 88,6, 86,1, 56,0, 51,1, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез сполук 1 і 1a



До розчину 42 (4,25 г, 11,6 ммоль) в етанолі (127,6 мл, 11 мл/ммоль) і H₂O (127,6 мл, 11 мл/ммоль) при 23 °С додавали гідроксиламіну гідрохлорид (5,96 г, 84,7 ммоль, 7,4 екв.) і ацетат натрію (4,28 г, 52,2 ммоль, 4,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 23 °С. Розчинник видаляли під вакуумом, отриманий осад розчиняли в H₂O і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ (X-Bridge Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм, ізократична суміш H₂O:CH₃CN (62:38), швидкість потоку: 15 мл/хв, УФ детектування) з отриманням 1a (320 мг, 7% вихід, час утримування: 6,0 хв) і 1 (2,72 г, 64% вихід, час утримування: 9,3 хв). Синтетично отримана сполука 1 мала фізичні, спектрографічні (¹H, ¹³C ЯМР і MS) і біологічні характеристики, еквівалентні характеристикам, наведеним в прикладі 2.

Сполука 1

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,08 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 5,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=9,4, 5,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,22 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,87 (дддд, J=13,7, 9,6, 6,6, 5,4 Гц, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,53-1,32 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 176,5, 173,4, 170,3, 166,7, 165,2, 152,9, 100,8, 88,9, 85,6, 57,0, 52,1, 40,6, 35,2, 25,0, 20,2, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 382,3 [M+H]⁺, 404,1 [M+Na]⁺.

R_f: 0,36 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 1a

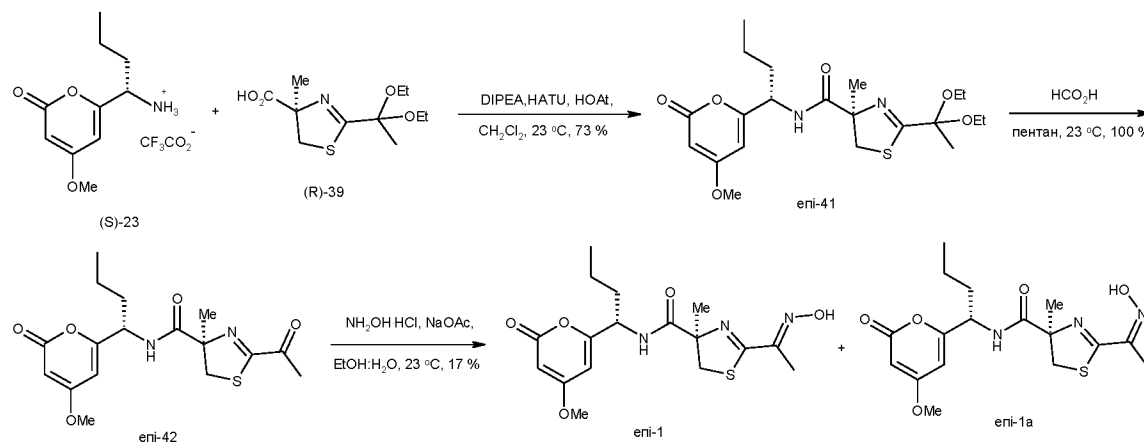
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,08 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 5,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=9,4, 5,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,59 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,22 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,87 (дддд, J=13,7, 9,6, 6,6, 5,4 Гц, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,53-1,32 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 173,5, 171,0, 164,6, 164,5, 162,4, 147,2, 100,1, 88,5, 83,6, 56,0, 51,0, 40,9, 35,0, 24,8, 19,2, 19,0, 13,5.

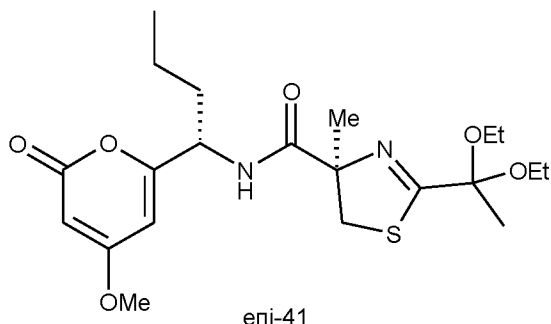
ПРИКЛАД 8. СИНТЕЗ СПОЛУК епі-1 І епі-1a

На схемі 7 представлений порівняльний приклад синтезу сполук епі-1 і епі-1a.

Схема 7



Синтез аналога епі-41

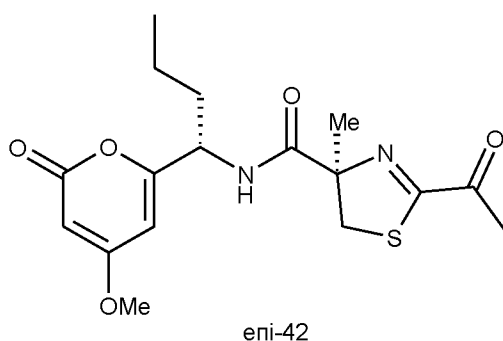


До суспензії (S)-23 (24 мг, 0,076 ммоль) і (R)-39 (19 мг, 0,076 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) додавали HATU (60 мг, 0,16 ммоль), HOAt (22 мг, 0,16 ммоль) і DIPEA (0,057 мл, 0,33 ммоль), і суміш перемішували при 23 °C протягом ночі. Розбавляли CH_2Cl_2 , органічний шар промивали 0,5M HCl, розсоллом і потім сушили над безводним Na_2SO_4 . Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc від 9/1 до 7/3) з отриманням епі-41 (33 мг, 73% вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 6,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=9,3, 5,5$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,66-3,47 (м, 4H), 3,24 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42-1,26 (м, 2H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 6H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ 178,0, 176,6, 173,4, 166,6, 165,3, 111,4, 101,6, 100,8, 88,9, 86,2, 58,8, 58,8, 57,0, 52,3, 41,2, 35,3, 25,1, 24,2, 20,2, 15,5 (x2), 13,8.

Синтез аналога епі-42

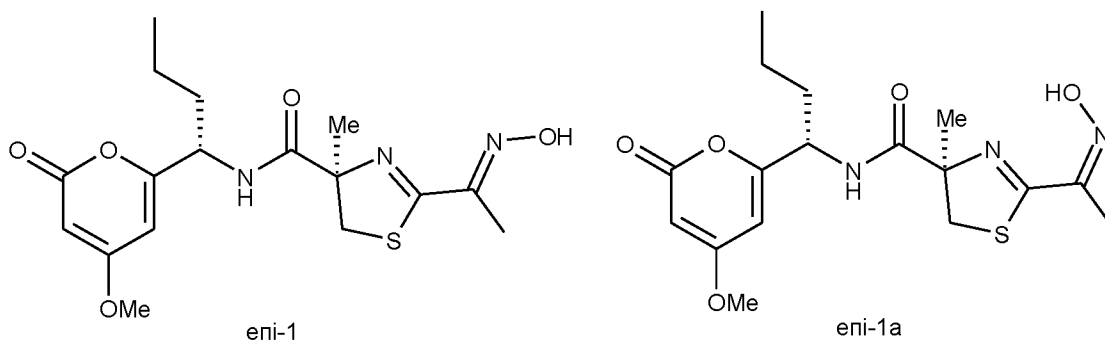


До суміші епі-41 (10 мг, 0,023 ммоль) і пентану (0,6 мл) додавали мурашину кислоту (0,4 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °C протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням епі-42 (100%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 6,15 (дд, $J=2,2, 0,7$ Гц, 1H), 5,59 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=9,3, 5,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,71 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,96-1,67 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47-1,27 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3OD): δ 194,9, 175,6, 173,5, 171,7, 166,8, 165,3, 100,9, 88,9, 87,4, 57,1, 52,4, 41,3, 35,0, 24,5, 20,3, 20,2, 13,8.

Синтез аналогів епі-1 і епі-1a



До розчину епі-44 (8 мг, 0,023 ммоль) в етанолі (0,5 мл) і воді (0,5 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (11 мг,

0,16 ммоль) і NaOAc (8 мг, 0,10 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм H₂O/CH₃CN з отриманням епі-1а (0,6 мг) і епі-1 (1,5 мг, 17% вихід).

Аналог епі-1а

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 6,16 (дк, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 5,61-5,56 (м, 1H), 4,69 (дд, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 3,87 (т, J=0,8 Гц, 3H), 3,57 (дт, J=11,5, 0,8 Гц, 1H), 3,19 (дт, J=11,5, 0,8 Гц, 1H), 2,19 (т, J=0,8 Гц, 3H), 1,93-1,68 (м, 2H), 1,51 (т, J=0,9 Гц, 3H), 1,35 (м, 1H), 0,98-0,90 (м, 3H).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ 176,5, 173,4, 170,1, 166,6, 165,2, 152,8, 100,7, 88,7, 85,4, 56,9, 52,2, 40,5, 35,0, 24,8, 20,1, 13,7, 10,8.

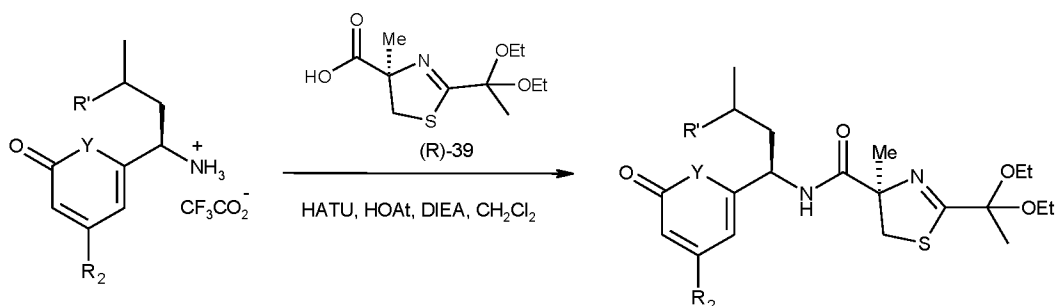
Аналог епі-1

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 6,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,68 (тд, J=8,9, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,82 (дд, J=9,3, 6,0 Гц, 1H), 1,73 (дд, J=9,2, 4,8 Гц, 1H), 1,52 (с, 4H), 1,46-1,26 (м, 1H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 9. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 8 представлений інший приклад синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 8



(R)-21 Y=NH, R'=H, R₂=-OH

(R)-22 Y=O, R'=H, R₂=-OH

(R)-24 Y=O, R'=Me, R₂=-OMe

(R)-25 Y=O, R'=H, R₂=-OEt

(R)-27 Y=O, R'=H, R₂=-On-Bu

(R)-28 Y=O, R'=H, R₂=н-гептилокси

(R)-29 Y=O, R'=H, R₂=н-гептадецилокси

(R)-30 Y=O, R'=H, R₂=O-аліл

(R)-31 Y=O, R'=H, R₂=O-пропаргіл

(R)-32 Y=O, R'=H, R₂=циклопропілметил

(R)-34 Y=O, R'=H, R₂=-NEt₂

(R)-36 Y=O, R'=H, R₂=Me

(R)-38 Y=O, R'=H, R₂=вініл

43 Y=NH, R'=H, R₂=-OH

44 Y=O, R'=H, R₂=-OH

45 Y=O, R'=Me, R₂=-OMe

46 Y=O, R'=H, R₂=-OEt

47 Y=O, R'=H, R₂=-On-Bu

48 Y=O, R'=H, R₂=н-гептилокси

49 Y=O, R'=H, R₂=н-гептадецилокси

50 Y=O, R'=H, R₂=O-аліл

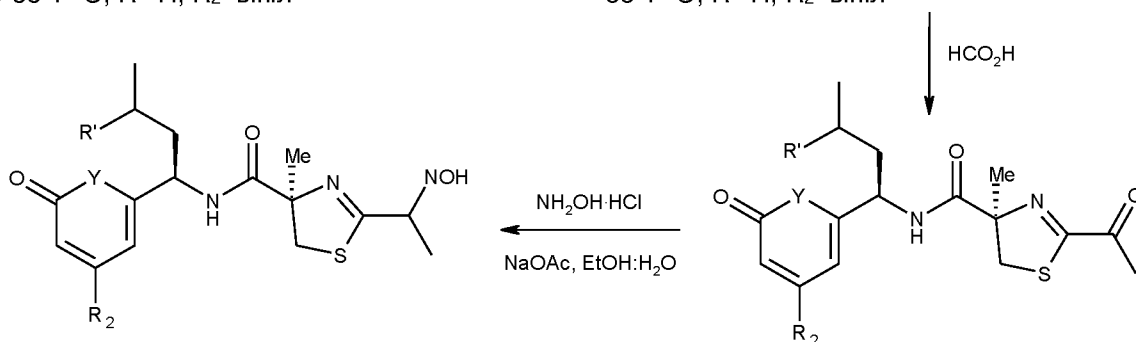
51 Y=O, R'=H, R₂=O-пропаргіл

52 Y=O, R'=H, R₂=циклопропілметил

53 Y=O, R'=H, R₂=-NEt₂

54 Y=O, R'=H, R₂=Me

55 Y=O, R'=H, R₂=вініл



69 Y=O, R'=Me, R₂=-OMe, E-оксим

69a Y=O, R'=Me, R₂=-OMe, Z-оксим

70 Y=O, R'=H, R₂=-OEt, E-оксим

71 Y=O, R'=H, R₂=-On-Bu, E-оксим

71a Y=O, R'=H, R₂=-On-Bu, Z-оксим

72 Y=O, R'=H, R₂=н-гептилокси, E-оксим

72a Y=O, R'=H, R₂=н-гептилокси, Z-оксим

73 Y=O, R'=H, R₂=н-гептадецилокси, E-оксим

56 Y=NN, R'=H, R₂=-OH

57 Y=O, R'=H, R₂=-OH

58 Y=O, R'=H, R₂=-OMe

59 Y=O, R'=H, R₂=-OEt

60 Y=O, R'=H, R₂=-On-Bu

61 Y=O, R'=H, R₂=н-гептилокси

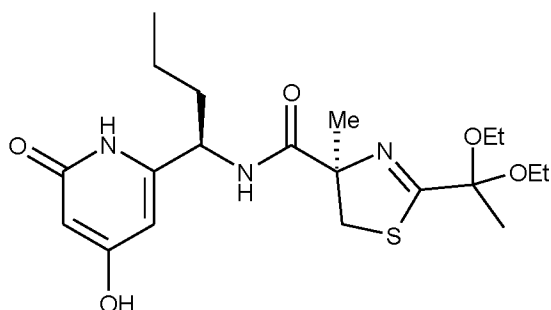
62 Y=O, R'=H, R₂=н-гептадецилокси

63 Y=O, R'=H, R₂=O-аліл

73a Y=O, R'=H, R₂= н-гептадецилоки, Z-оксим
 74 Y=O, R'=H, R₂=O-аліл, E-оксим
 74a Y=O, R'=H, R₂= O-аліл, Z-оксим
 75 Y=O, R'=H, R₂=-O-пропаргіл, E-оксим
 75a Y=O, R'=H, R₂=-O-пропаргіл, Z-оксим
 76 Y=O, R'=H, R₂=циклопропілметил, E-оксим
 76a Y=O, R'=H, R₂=циклопропілметил, Z-оксим
 77 Y=O, R'=H, R₂=-NEt₂, E-оксим
 78 Y=O, R'=H, R₂=Me, E-оксим
 79 Y=O, R'=H, R₂=вініл, E-оксим

64 Y=O, R'=H, R₂=O-пропаргіл
 65 Y=O, R'=H, R₂=циклопропілметил
 66 Y=O, R'=H, R₂=-NEt₂
 67 Y=O, R'=H, R₂=Me
 68 Y=O, R'=H, R₂=вініл

Сполука 43



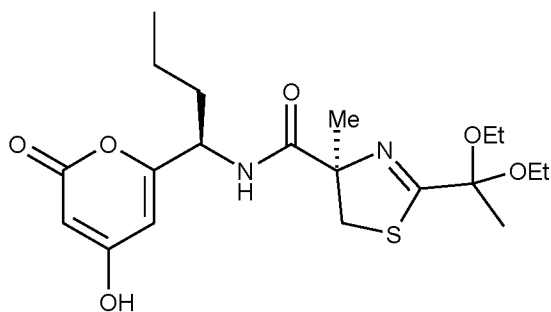
43

До суспензії (R)-21 (20 мг, 0,11 ммоль) і (R)-39 (27 мг, 0,11 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,3 мл) додавали HATU (43 мг, 0,11 ммоль), HOAt (16 мг, 0,11 ммоль) і DIPEA (0,082 мл, 0,47 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5М HCl, розсолom і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2) з отриманням 43 (46 мг, 100% вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 5,90 (м, 1H), 5,66 (м, 1H), 4,76 (к, J=7,7 Гц, 1H), 3,71-3,45 (м, 5H), 3,26-3,17 (м, 1H), 1,79 (к, J=7,7 Гц, 2H), 1,59 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,50 (д, J=0,7 Гц, 3H), 1,37 (м, 2H), 1,28-1,14 (м, 6H), 1,06-0,89 (м, 3H).

MS (ES): m/z 448,3 [M+Na]⁺, 851,4 [2M+H]⁺.

Сполука 44



44

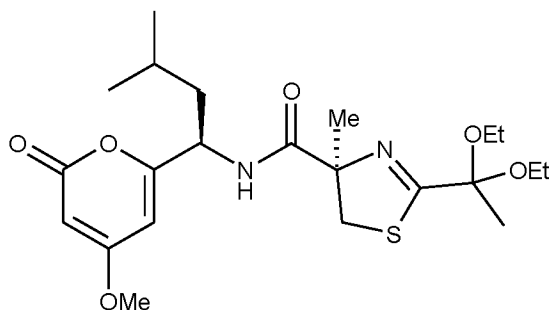
До суспензії (R)-22 (12 мг, 0,067 ммоль) і (R)-39 (16 мг, 0,067 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8 мл) додавали HATU (26 мг, 0,067 ммоль), HOAt (10 мг, 0,067 ммоль) і DIPEA (0,05 мл, 0,29 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5М HCl, розсолom і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2) з отриманням 44 (31 мг, 100% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,21 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,04-5,98 (м, 1H), 5,51 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 4,71 (тд, J=8,5, 6,7 Гц, 1H), 3,65-3,43 (м, 5H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 1,80 (дддд, J=51,2, 17,5, 9,1, 5,1 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,51-1,25 (м, 3H), 1,22 (дтд, J=7,8, 7,1, 0,6 Гц, 4H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 177,6, 175,2, 170,7, 170,6, 165,9, 165,4, 163,3, 100,8, 100,4, 91,0, 85,1, 57,9 (x2), 55,7, 51,4, 43,7, 40,5, 38,8, 34,7, 25,2, 23,9, 19,2, 18,8, 17,4, 15,4, 13,7, 12,7.

MS (ES): m/z 449,1 [M+Na]⁺.

Сполука 45

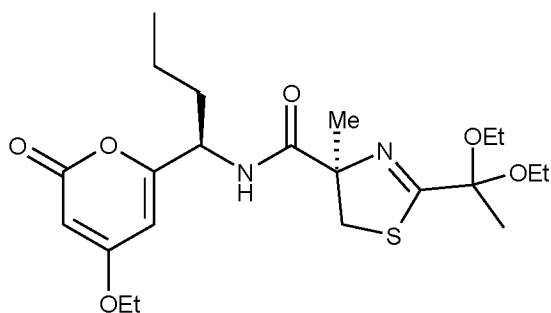


45

До суспензії (R)-39 (63 мг, 0,24 ммоль) і (R)-24 (74 мг, 0,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,2 мл) додавали HATU (188 мг, 0,49 ммоль), HOAt (69 мг, 0,49 ммоль) і DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5 М HCl і розсоллом і, нарешті, сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc 9/1 до 7/3) з отриманням 45 (50 мг, 47% вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,78 (тд, J=8,9, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,67-3,41 (м, 5H), 3,14 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,60 (с, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,29-1,14 (м, 6H), 0,93 (дд, J=6,2, 3,5 Гц, 6H).

Сполука 46



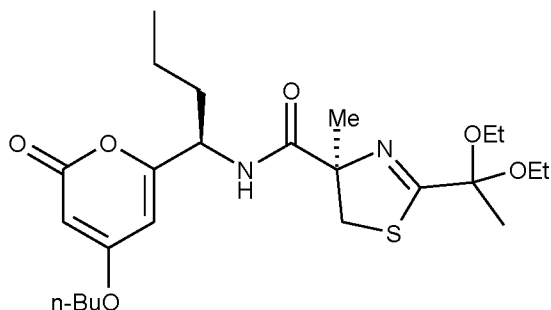
46

До суспензії (R)-25 (24 мг, 0,112 ммоль) і (R)-39 (29 мг, 0,112 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) додавали HATU (88 мг, 0,23 ммоль), HOAt (32 мг, 0,23 ммоль) і DIPEA (0,083 мл, 0,48 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5М HCl, розсоллом і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc від 9/1 до 7/3) з отриманням 46 (38 мг, 73% вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,34 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 4,70 (тд, J=8,5, 6,2 Гц, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,64-3,42 (м, 5H), 3,13 (дд, J=11,7, 0,9 Гц, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,59 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,54-1,48 (м, 3H), 1,37 (тд, J=7,0, 0,9 Гц, 3H), 1,24-1,14 (м, 6H), 0,97-0,88 (м, 3H).

MS (ES): m/z 477,2 [M+Na]⁺.

Сполука 47



47

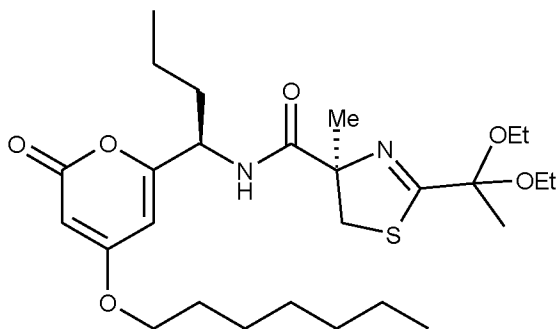
До суспензії (R)-27 (24 мг, 0,1 ммоль) і (R)-39 (26 мг, 0,11 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) додавали HATU (39 мг, 0,103 ммоль), HOAt (14 мг, 0,104 ммоль) і DIPEA (0,075 мл, 0,43 ммоль), і суміш перемішували при 23 °C протягом ночі. Розбавляли CH_2Cl_2 , органічний шар промивали 0,5 М HCl, розсолom і потім сушили над безводним Na_2SO_4 . Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9/1) з отриманням 47 (48 мг, 100% вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,02 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,82 (дт, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,72 (тд, $J=8,7, 6,2$ Гц, 1H), 3,90 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,67-3,45 (м, 5H), 3,15 (дд, $J=11,7, 0,6$ Гц, 1H), 1,97-1,62 (м, 4H), 1,60 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,51-1,30 (м, 4H), 1,26-1,13 (м, 6H), 1,00-0,85 (м, 6H).

MS (ES): m/z 505,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,62 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 48



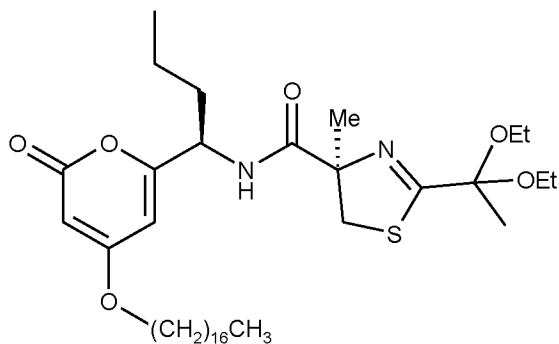
48

Суміш (R)-28 (0,199 ммоль) і (R)-39 (55 мг) випарювали разом з толуолом, і потім додавали HATU (82 мг) і HOAt (30 мг). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 . CH_2Cl_2 (2 мл) і DIPEA (156 мкл) вводили за допомогою шприца. Суміш перемішували при 23 °C протягом 16 годин. Потім перед промиванням два рази 0,5 н. HCl і один раз розсолom, суміш розбавляли CH_2Cl_2 . Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали в системі для флеш-хроматографії на колонці SiO_2 , елюючи сумішами гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50 протягом 15 хв з отриманням 48 (71 мг, 68% вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,82 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,71 (тд, $J=8,5, 6,2$ Гц, 1H), 3,88 (тд, $J=6,5, 1,1$ Гц, 2H), 3,60 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,60-3,44 (м, 4H), 3,14 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,85 (ддт, $J=13,6, 9,6, 6,3$ Гц, 1H), 1,78-1,61 (м, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,44-1,24 (м, 10H), 1,24-1,17 (м, 6H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 176,7, 174,4, 170,1, 164,0, 162,8, 100,2, 99,8, 88,6, 85,2, 69,0, 57,7, 57,6, 50,7, 40,3, 34,7, 31,6, 28,8, 28,3, 25,7, 25,3, 23,7, 22,5, 19,0, 15,2, 14,0, 13,5.

Сполука 49



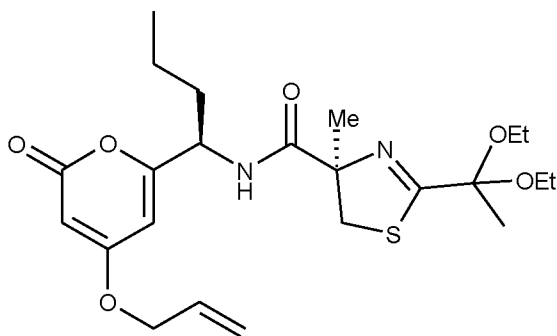
49

До розчину (R)-29 (93 мг, 0,174 ммоль) і (R)-39 (48 мг, 0,183 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,2 мл) послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) (72 мг, 0,188 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAt) (26 мг, 0,190 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (137 мкл, 0,785 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С, розбавляли CH_2Cl_2 і промивали 0,5 М HCl. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc) з отриманням 49 (91 мг, 78% вихід за 2 етапи).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,03 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,72 (тд, $J=8,6$, 6,2 Гц, 1H), 3,89 (тд, $J=6,6$, 1,1 Гц, 2H), 3,61 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,61-3,45 (м, 4H), 3,15 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,93-1,79 (м, 1H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,44-1,23 (м, 32H), 1,24-1,18 (м, 6H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 176,8, 174,4, 170,1, 164,0, 162,8, 100,2, 99,9, 88,6, 85,2, 69,0, 57,7, 57,6, 50,8, 40,3, 34,7, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 25,3, 23,7, 22,7, 19,0, 15,2, 14,1, 13,5.

Сполука 50



50

До розчину (R)-30 (5,20 г, 15,42 ммоль) і (R)-39 (4,03 г, 15,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (110 мл) послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) (5,86 г, 15,42 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAt) (2,11 г, 15,42 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (10,74 мл, 61,66 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С, розбавляли CH_2Cl_2 і промивали 0,5 М HCl. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc 50:50) з отриманням 50 (6,08 г, 85% вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,01-5,88 (м, 1H), 5,86 (дд, $J=2,2$, 0,6 Гц, 1H), 5,46-5,24 (м, 3H), 4,72 (тд, $J=8,5$, 6,3 Гц, 1H), 4,46 (дт, $J=5,5$, 1,5 Гц, 1H), 3,70-3,39 (м, 5H), 3,16 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,40-1,28 (м, 2H), 1,25-1,17 (м, 6H), 0,93 (тд, $J=7,4$, 2,4 Гц, 3H).

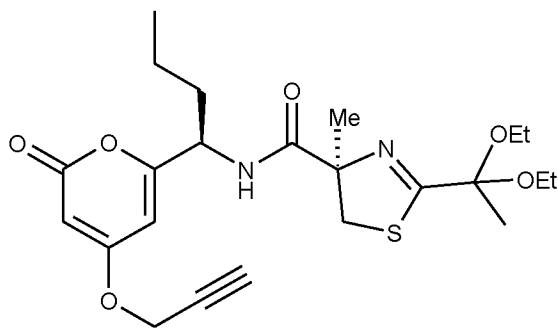
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 176,8, 174,5, 169,6, 163,8, 163,1, 130,6, 119,5, 100,2, 99,7, 89,2, 85,2, 69,5, 57,8, 57,7, 50,8, 40,4, 34,7, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5.

MS (ES⁺): 489,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +51,5$ (с 0,037, MeOH).

R_f: 0,25 (гексан:EtOAc 7:3).

Сполука 51



51

До розчину (R)-31 (2,41 г, 7,18 ммоль) і (R)-39 (1,98 г, 7,56 ммоль) в CH₂Cl₂ (53 мл) послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) (2,96 г, 7,79 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAt) (1,08 г, 7,87 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (5,6 мл, 32,46 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С, розбавляли CH₂Cl₂ і промивали 0,5 М HCl. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO₂, гексан:EtOAc від 10:0 до 50:50) з отриманням 51 (3,37 г, 100% вихід за 2 етапи).

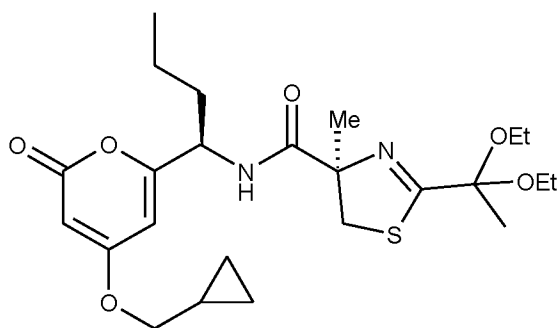
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 5,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,72 (тд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 4,63 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,60 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,63-3,43 (м, 4H), 3,15 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,62 (т, J=2,4 Гц, 1H), 1,86 (ддт, J=13,6, 9,6, 6,3 Гц, 1H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,45-1,28 (м, 2H), 1,27-1,16 (м, 6H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 176,9, 174,5, 168,6, 163,4 (2х), 100,2, 99,3, 89,9, 85,1, 77,7, 75,6, 57,7, 57,6, 56,4, 50,8, 40,3, 34,6, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5.

MS (ES⁺): 487,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,35 (гексан:EtOAc 50:50).

Сполука 52



52

До розчину (R)-32 (9,28 г, 26,41 ммоль) і (R)-39 (6,90 г, 26,41 ммоль) в CH₂Cl₂ (180 мл) при 23 °С послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) (10,04 г, 26,41 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAt) (3,62 г, 26,41 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (18,4 мл, 105,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С, розбавляли CH₂Cl₂ і промивали 0,5 М HCl. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO₂, гексан:EtOAc 50:50) з отриманням 52 (12,1 г, 95% вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 5,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,71 (тд, J=8,5, 6,2 Гц, 1H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,61 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,61-3,42 (м, 4H), 3,14 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,86 (ддт, J=13,7, 9,5, 6,3 Гц, 1H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,45-1,15 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,74-0,58 (м, 2H), 0,38-0,27 (м, 2H).

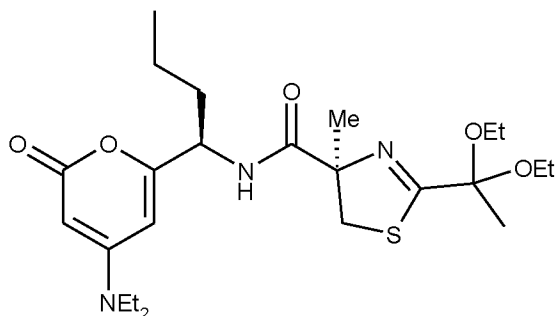
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 176,8, 174,4, 170,0, 163,9, 162,9, 100,2, 99,8, 88,6, 85,2, 73,7, 57,7,

57,6, 50,8, 40,3, 34,7, 25,3, 23,7, 19,0, 15,2, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

MS (ES⁺): 503,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,49 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 53

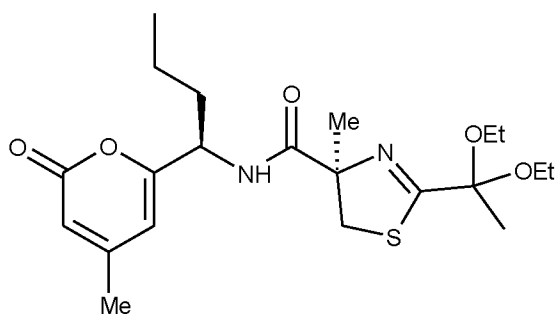


53

До суспензії (R)-34 (31 мг, 0,13 ммоль) і (R)-39 (34 мг, 0,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) додавали НАТУ (51 мг, 0,13 ммоль), HOAt (19 мг, 0,13 ммоль) і DIPEA (0,1 мл, 0,56 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5 М HCl, розсоллом і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2) з отриманням 53 (38 мг, 60% вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,67 (тд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 3,68-3,42 (м, 5H), 3,29 (кд, J=7,3, 3,5 Гц, 4H), 3,14 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,95-1,64 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,34 (дд, J=9,8, 6,8 Гц, 2H), 1,28-1,08 (м, 12H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Сполука 54



54

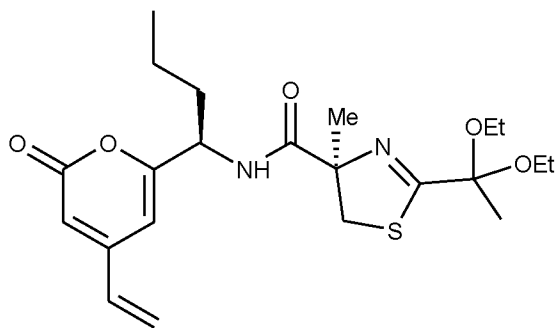
До суспензії (R)-36 (10 мг, 0,053 ммоль) і (R)-39 (14 мг, 0,053 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4 мл) додавали НАТУ (42 мг, 0,10 ммоль), HOAt (15 мг, 0,10 ммоль) і DIPEA (0,040 мл, 0,22 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5 М HCl, розсоллом і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂/EtOAc 6/4) з отриманням 54 (7 мг, 100 % вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,96 (т, J=1,3 Гц, 1H), 5,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,72 (тд, J=8,5, 6,6 Гц, 1H), 3,75-3,45 (м, 5H), 3,36 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,10 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,89-1,68 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,46-1,27 (м, 8H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H).

MS (ES): m/z 447,2 [M+Na]⁺.

R_f: 0,33 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 55



55

До суспензії (R)-38 (1,06 г, 3,45 ммоль) і (R)-39 (1,1 г, 3,45 ммоль) в CH_2Cl_2 (24 мл) послідовно додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) (1,3 г, 3,45 ммоль), 1-гідроксі-7-азабензотриазол (HOAt) (473 мг, 3,45 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (2,4 мл, 13,79 ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23°C, фільтрували через Celite®, і фільтрат концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc) з отриманням 55 (1,35 г, 90 % вихід).

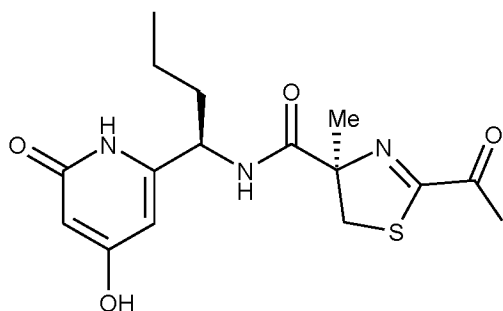
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,45 (дд, $J=17,4, 10,8$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,04-5,99 (м, 1H), 5,94 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,79 (тд, $J=8,5, 6,3$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,64-3,45 (м, 4H), 3,19 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,64 (с, 6H), 1,45-1,29 (м, 2H), 1,23 (тд, $J=7,1, 2,6$ Гц, 6H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 162,6, 151,4, 133,5, 123,1, 111,4, 100,4, 99,7, 58,2, 58,1, 51,6, 40,5, 35,1, 25,5, 24,0, 19,3, 15,3, 13,7.

MS (ES⁺): m/z 459,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,43 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 56

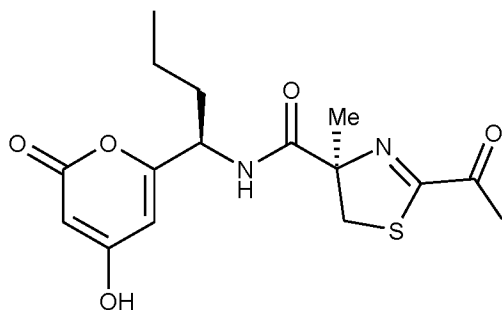


56

До суміші 43 (46 мг, 0,11 ммоль) і пентану (3,4 мл) додавали мурашину кислоту (2,3 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °C протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 56 (100 %), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

MS (ES): m/z 352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 703,2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 57



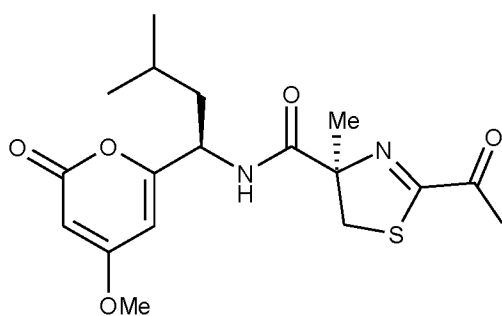
57

До суміші 44 (16 мг, 0,034 ммоль) і пентану (0,96 мл) додавали мурашину кислоту (0,64 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 57 (13 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,75 (тд, $J=8,5$, 7,0 Гц, 1H), 3,60 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,30 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,98-1,76 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,51-1,31 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 375,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 727,1 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 58

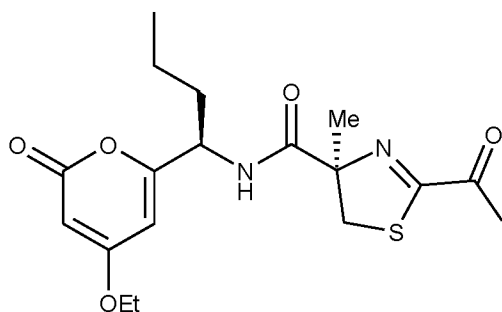


58

До суміші 45 (57 мг, 0,13 ммоль) і пентану (3,4 мл) додавали мурашину кислоту (2,3 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ від 9/1 до 8/2) з отриманням 58 (47 мг, 100 % вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,98 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,81 (тд, $J=8,5$, 6,9 Гц, 1H), 3,85-3,70 (м, 3H), 3,62 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,82-1,56 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 0,97 (т, $J=6,4$ Гц, 6H).

Сполука 59



59

До суміші 46 (35 мг, 0,077 ммоль) і пентану (2,1 мл) додавали мурашину кислоту (1,4 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого

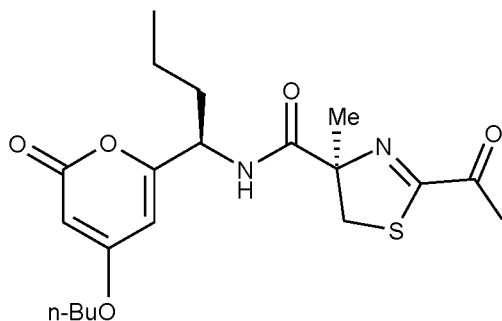
залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 59 (30 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 2,06 (с, 0H), 1,93-1,59 (м, 12H), 1,53 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 1,49-1,29 (м, 16H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 5H).

MS (ES): m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rf: 0,2 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполука 60



60

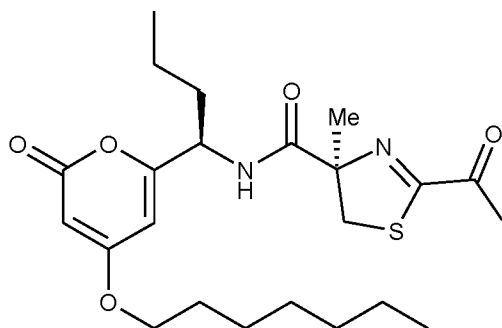
До суміші 47 (48 мг, 0,1 ммоль) і пентану (3,2 мл) додавали мурашину кислоту (2,2 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали з толуолом до сухого залишку для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 60 (100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,74 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,01-3,89 (м, 2H), 3,63 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,28 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 1,95-1,65 (м, 4H), 1,64-1,17 (м, 7H), 1,05-0,87 (м, 6H).

MS (ES): m/z 409,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 431,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rf: 0,27 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполука 61



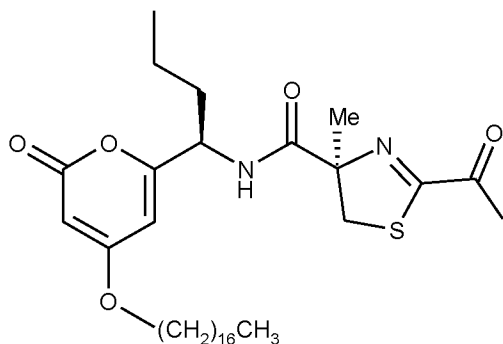
61

Суміш 48 (69 мг) і пентану (3,6 мл) і мурашину кислоту (2,4 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин, і леткі речовини випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок випарювали кілька раз разом з сумішшю CH_2Cl_2 /толуол для видалення кислоти з отриманням неочищеної 61 (59 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (дт, $J=8,8, 7,5$ Гц, 1H), 3,91 (тд, $J=6,5, 1,7$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93-1,67 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,47-1,18 (м, 10H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 193,2, 173,2, 170,4, 170,3, 164,3, 161,7, 100,8, 88,9, 86,0, 69,2, 51,0, 40,1, 34,8, 31,6, 29,6, 28,8, 28,3, 26,3, 25,7, 24,5, 22,5, 19,0, 14,0, 13,5.

Сполука 62



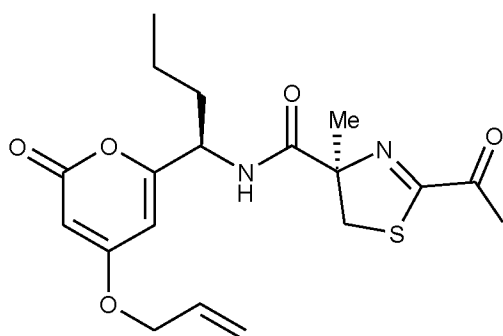
62

Зверху 49 (89 мг, 0,134 ммоль) при 23 °С додавали пентан (4,6 мл) і мурашину кислоту (3,1 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і леткі речовини випарювали під вакуумом. Отриманий неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 :толуол для видалення мурашиної кислоти з отриманням сирови 62, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (дт, $J=8,8, 7,6$ Гц, 1H), 3,90 (тд, $J=6,5, 1,7$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93-1,66 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,46-1,18 (м, 32H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 193,1, 173,2, 170,4, 170,2, 164,2, 161,7, 100,8, 88,9, 86,0, 69,2, 51,0, 40,1, 34,9, 31,9, 29,6 (x3), 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 28,3, 26,3, 25,7, 24,5, 22,6, 19,0, 14,1, 13,5.

Сполука 63



63

Зверху 50 (6,0 г, 12,92 ммоль) при 23 °С додавали пентан (314 мл) і мурашину кислоту (212 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і леткі речовини випарювали під вакуумом. Отриманий неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 :толуол для видалення мурашиної кислоти з отриманням сирови 63 (6,0 г, >100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,11 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,99-5,89 (м, 1H), 5,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,44-5,28 (м, 2H), 4,75 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,49 (тд, $J=5,5, 1,5$ Гц, 2H), 3,60 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,03-1,67 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,45-1,26 (м, 1H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

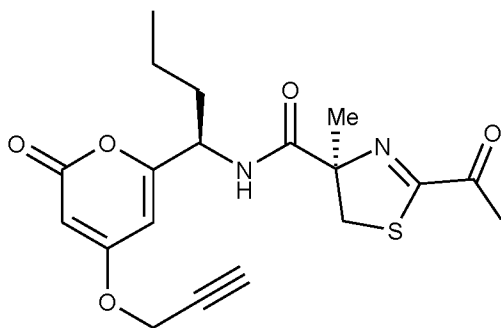
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 193,3, 173,3, 170,6, 169,8, 164,1, 162,2, 130,7, 119,9, 100,8, 89,6, 86,3, 69,8, 51,2, 40,3, 35,1, 26,5, 24,8, 24,7, 19,3 (x2), 13,7.

MS (ES⁺): 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 415,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +51,0$ (с 0,014, MeOH).

R_f: 0,39 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 64



64

Зверху 51 (3,57 г, 7,68 ммоль) при 23 °С додавали пентан (186 мл) і мурашину кислоту (125 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і леткі речовини випарювали під вакуумом. Отриманий неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 :толуол для видалення мурашиної кислоти з отриманням сирови 64, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

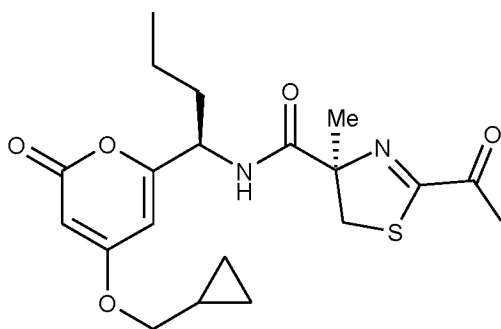
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,05 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,75 (к, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,61 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,63 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,95-1,72 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,47-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 193,2, 173,3, 168,7, 163,8, 163,1, 162,3, 100,3, 90,1, 86,0, 77,8, 75,5, 56,5, 51,0, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5.

MS (ES⁺): 391,2 [M+H]⁺, 413,1 [M+Na]⁺.

R_f: 0,26 (гексан:EtOAc 60:40).

Сполука 65



65

Зверху 52 (9,0 г, 18,73 ммоль) при 23 °С додавали пентан (460 мл) і мурашину кислоту (315 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і леткі речовини випарювали під вакуумом. Отриманий неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 :толуол для видалення мурашиної кислоти з отриманням сирови 65 (7,61 г, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,05 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=7,1$, 1,9 Гц, 2H), 3,61 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,94-1,73 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,52-1,16 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,70-0,61 (м, 2H), 0,33 (т, $J=5,2$ Гц, 2H).

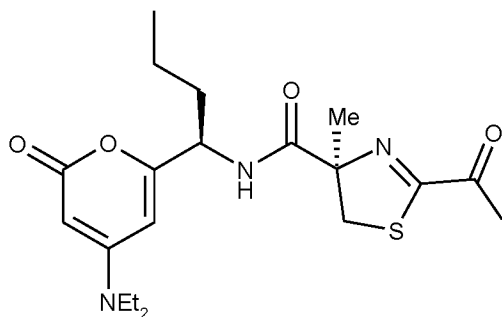
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 193,2, 173,2, 170,4, 164,3, 163,0, 161,8, 100,8, 88,9, 86,0, 73,9, 51,0, 40,1, 34,8, 26,3, 24,5, 19,0, 13,5, 9,3, 3,4, 3,3.

MS (ES⁺): 407,1 [M+H]⁺, 429,2 [M+Na]⁺.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +56,2$ (с 0,019, MeOH).

R_f: 0,47 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 66



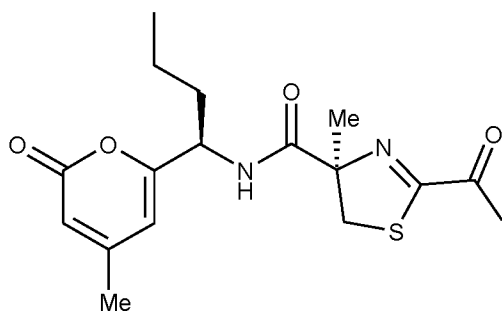
66

До суміші 53 (30 мг, 0,062 ммоль) і пентану (1,8 мл) додавали мурашину кислоту (1,2 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 66 (100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=5,5$, 2,3 Гц, 1H), 4,80-4,60 (м, 1H), 3,63 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,38-3,18 (м, 5H), 2,56 (с, 3H), 1,95-1,63 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,37-1,05 (м, 8H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 67



67

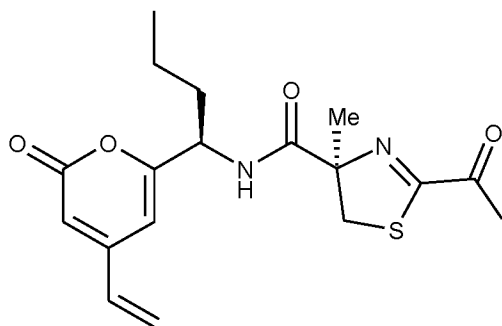
До суміші 54 (16 мг, 0,037 ммоль) і пентану (0,96 мл) додавали мурашину кислоту (0,64 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 2 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 67 (100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,04-5,93 (м, 2H), 4,75 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,68-3,60 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,28 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,94-1,74 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,46-1,27 (м, 2H), 1,04-0,90 (м, 3H).

MS (ES): m/z 351,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 373,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,42 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполука 68



68

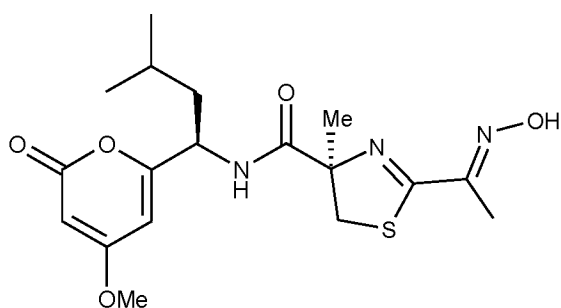
Зверху 55 (1,35 г, 3,1 ммоль) при 23 °С додавали пентан (70 мл) і мурашину кислоту (47 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і леткі речовини випарювали під вакуумом. Отриманий неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 :толуол для видалення мурашиної кислоти. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2) з отриманням 68 (454 мг, 40 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,04 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,45 (дд, $J=17,5$, 10,8 Гц, 1H), 6,26 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,04 (дд, $J=1,5$, 0,8 Гц, 1H), 5,89 (дд, $J=17,6$, 0,8 Гц, 1H), 5,61 (дд, $J=10,8$, 0,8 Гц, 1H), 4,84-4,68 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=11,9$, 0,9 Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=11,9$, 0,9 Гц, 1H), 2,54 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,54 (с, 1H), 1,53-1,20 (м, 2H), 0,99-0,80 (м, 3H).

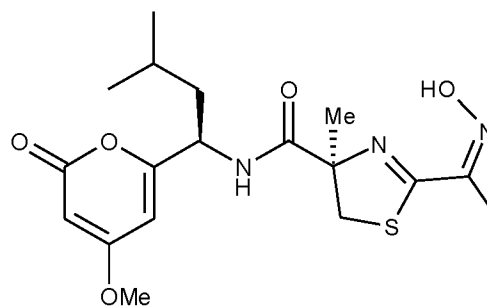
MS (ES⁺): m/z 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,50 (гексан:EtOAc 1:1).

Сполуки 69 і 69a



69



69a

До розчину 58 (47 мг, 0,13 ммоль) в етанолі (1,32 мл) і воді (1,32 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (61 мг, 0,95 ммоль) і NaOAc (44 мг, 0,58 ммоль). Після перемішування під вакуумом випарювали етанол при 23 °С протягом 24 годин, і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 69a (1,6 мг) і 69 (16,7 мг, 35 % вихід).

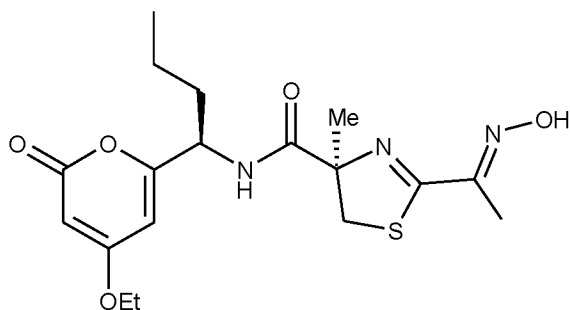
Сполука 69a

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,94 (дд, $J=2,2$, 0,6 Гц, 1H), 5,43 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,81 (тд, $J=8,7$, 6,5 Гц, 1H), 3,80 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 3,69 (дд, $J=11,7$, 0,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=11,7$, 0,7 Гц, 1H), 2,20 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,82-1,51 (м, 3H), 1,63 (с, 3H), 0,96 (дд, $J=8,4$, 6,4 Гц, 6H).

Сполука 69

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (с, 1H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,81 (тд, $J=8,7$, 6,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,84-1,56 (м, 3H), 1,52 (с, 3H), 0,97 (дд, $J=9,5$, 6,5 Гц, 6H).

Сполука 70



70

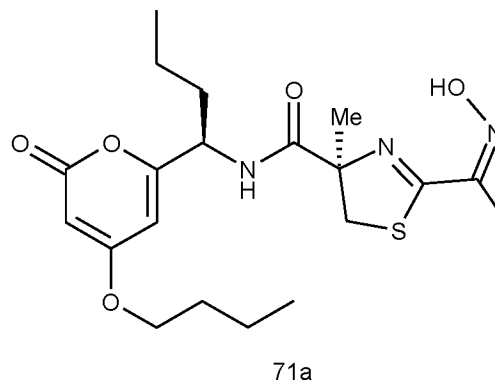
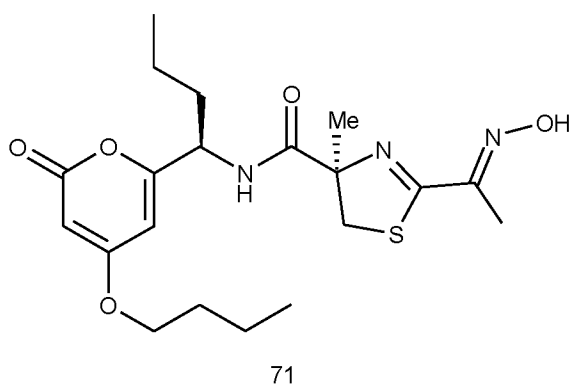
До розчину 59 (35 мг, 0,077 ммоль) в етанолі (0,85 мл) і воді (0,85 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (40 мг, 0,57 ммоль) і NaOAc (28 мг, 0,35 ммоль). Після перемішування протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 70 (8 мг, 22 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,02 (дд, $J=2,2$, 0,7 Гц, 1H), 5,51 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,74 (дд, $J=9,1$, 5,8 Гц, 1H), 4,08 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,55 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES $^+$): m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 418,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,17 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполуки 71 і 71a



До розчину 60 (45 мг, 0,11 ммоль) в етанолі (1,2 мл) і воді (1,2 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (56 мг, 0,81 ммоль) і NaOAc (41 мг, 0,5 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 71a (2,5 мг) і 71 (15,9 мг, 34 % вихід).

Сполука 71

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,74 (дд, $J=9,2$, 5,7 Гц, 1H), 4,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,56 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,92-1,70 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,49-1,35 (м, 3H), 0,98 (к, $J=7,5$ Гц, 6H).

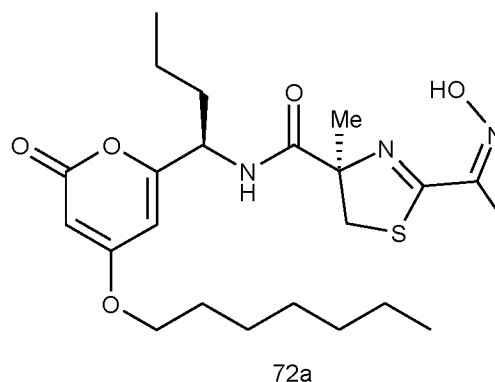
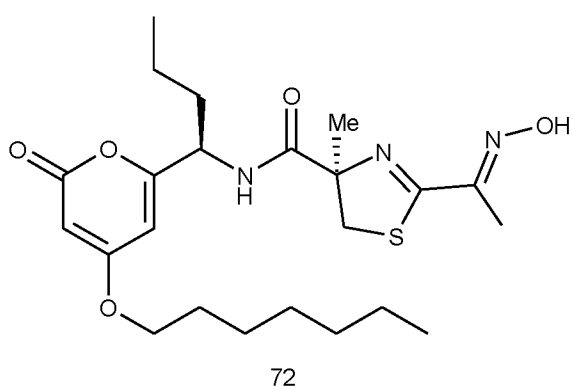
MS (ES $^+$): m/z 424,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,53 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполука 71a

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,00 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,80-4,59 (м, 1H), 3,94 (тд, $J=6,5$, 1,1 Гц, 2H), 3,70 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,64 (с, 3H), 1,56-1,29 (м, 4H), 0,96 (дт, $J=8,1$, 7,4 Гц, 6H).

Сполуки 72 і 72a



Сполуку 61 (0,131 ммоль) розчиняли в етанолі (1,4 мл) перед додаванням води (1,4 мл), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (67 мг, 0,963 ммоль) і NaOAc (48 мг, 0,591 ммоль). Цю суміш перемішували протягом 16 годин і потім випарювали етанол. Водний залишок розбавляли розсолем і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку, і неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії в системі для флеш-хроматографії на SiO_2 колонці шляхом елювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 60:40 протягом 40 хв. Це очищення дозволило виділити обидва стереоізомери.

Сполука 72

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,31 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=11,6, 0,5$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,95-1,66 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,45-1,17 (м, 10H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

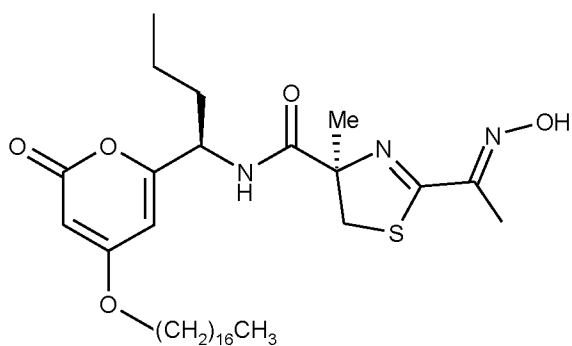
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 170,4, 167,9, 164,5, 162,1, 153,0, 100,7, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,7, 31,6, 28,8, 25,7, 24,6, 22,5, 19,0, 14,0, 13,6, 11,2.

Сполука 72a

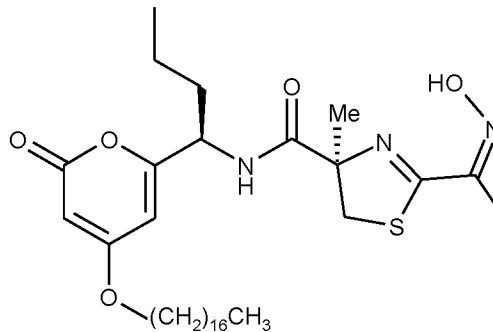
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,68 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,89-1,66 (м, 4H), 1,63 (с, 3H), 1,43-1,17 (м, 10H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,89 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 173,3, 172,4, 170,5, 164,7, 163,7, 162,1, 100,5, 88,9, 83,9, 69,2, 51,1, 40,9, 35,1, 31,6, 28,8, 28,4, 25,7, 24,9, 22,5, 19,1, 14,0, 13,6, 11,8.

Сполуки 73 і 73a



73



73a

До розчину неочищеної 62 (79 мг, 0,134 ммоль) в EtOH (1,5 мл) і H_2O (1,5 мл) при 23 °C додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (69 мг, 0,992 ммоль) і NaOAc (49 мг, 0,603 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °C і концентрували під вакуумом. Отриманий осад розбавляли насиченим водним розчином NaCl і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc) з отриманням 73 (33 мг, 41 % вихід за 2 етапи) і 73a (7 мг, 8 % вихід за 2 етапи).

Сполука 73

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,32 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,95-1,66 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,46-1,15 (м, 30H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,86 (т, $J=6,7$ Гц, 3H).

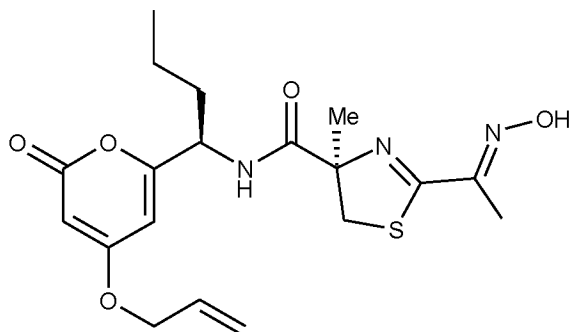
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 170,3, 167,9, 164,5, 162,0, 153,0, 100,7, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,8, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 24,6, 22,7, 19,1, 14,1, 13,6, 11,2.

Сполука 73a

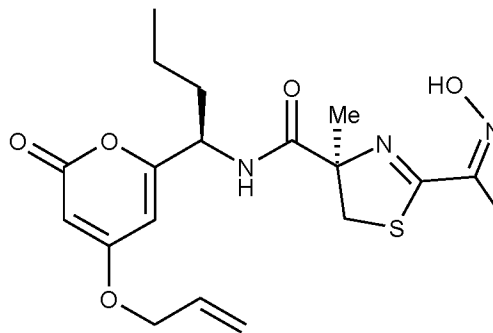
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,29 (с, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,91 (тд, $J=6,6, 1,9$ Гц, 2H), 3,55 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,94-1,68 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45-1,18 (м, 32H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 173,9, 170,3, 167,9, 164,4, 162,2, 153,4, 100,6, 88,9, 84,3, 69,2, 51,0, 39,9, 34,8, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5 (x2), 29,3, 29,2, 28,4, 25,8, 24,7, 22,7, 19,1, 14,1, 13,6, 11,3.

Сполуки 74 і 74a



74



74a

До розчину неочищеної 63 (700 мг, 1,78 ммоль) в EtOH (20 мл) і H₂O (20 мл) при 23 °С додавали NH₂OH·HCl (920 мг, 13,23 ммоль) і NaOAc (660 мг, 8,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 23 °С і концентрували під вакуумом. Отриманий осад розбавляли насиченим водним розчином NaCl і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелю (CH₂Cl₂:EtOAc, від 90:10 до 70:30) з отриманням 74 (387 мг, 53 % вихід) і 74a (45 мг, 6 % вихід).

Сполука 74

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,04-5,94 (м, 1H), 5,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,43-5,29 (м, 2H), 4,74 (дд, J=9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=5,5, 1,5 Гц, 2H), 3,55 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,17 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,92-1,77 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,34 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,4, 169,8, 168,2, 164,4, 162,3, 152,9, 130,6, 119,5, 100,5, 89,5, 84,3, 69,6, 51,0, 39,9, 34,7, 24,6, 19,0, 13,6, 11,2.

MS (ES⁺): m/z 408,2 [M+H]⁺, 430,1 [M+Na]⁺.

Оптичне обертання: [α]_D +53,7 (с 0,071, MeOH).

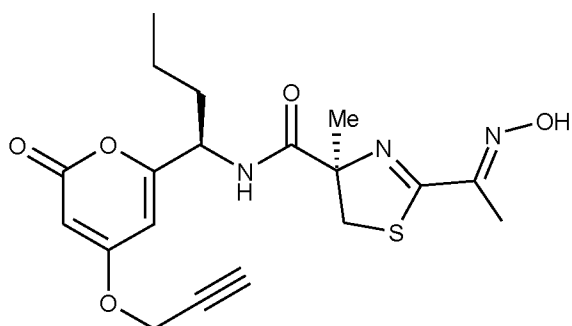
R_f: 0,29 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполука 74a

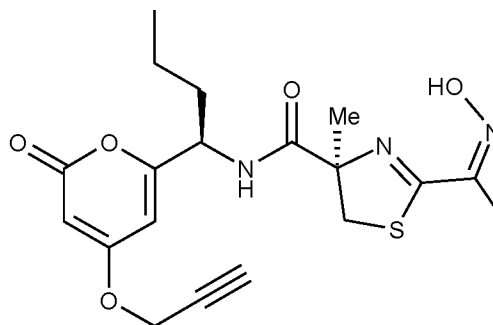
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,44 (уш. с, 1H), 7,07 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,01-5,88 (м, 1H), 5,42 (дд, J=3,3, 1,7 Гц, 1H), 5,39-5,31 (м, 2H), 4,73 (тд, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 4,48 (дт, J=5,5, 1,5 Гц, 2H), 3,65 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,21 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,89-1,65 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,41-1,28 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 173,5, 169,9, 164,6, 164,5, 162,5, 147,2, 130,5, 119,6, 100,3, 89,4, 83,6, 69,6, 51,0, 40,8, 35,0, 24,7, 19,2, 19,0, 13,5.

Сполуки 75 і 75a



75



75a

До розчину неочищеної 64 (3,0 г, 7,68 ммоль) в EtOH (85 мл) і H₂O (85 мл) додавали NH₂OH·HCl (3,95 г, 56,86 ммоль) і NaOAc (2,84 г, 34,58 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С і концентрували під вакуумом. Отриманий осад розбавляли насиченим водним розчином NaCl і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелю (гексан:EtOAc, від 100:0 до 40:60) з отриманням 75 (1,44 мг, 46 % вихід за 2 етапи) і 75a (392 мг, 12 % вихід за 2 етапи).

Сполука 75

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,64 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,78-4,69 (м, 1H), 3,54 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,49-1,35 (м, 2H), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 174,3, 168,7, 168,0, 163,8, 162,7, 153,1, 100,1, 90,1, 84,3, 77,8, 75,6, 56,5, 51,0, 39,9, 34,8, 24,7, 19,0, 13,6, 11,3.

MS (ES $^+$): m/z 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

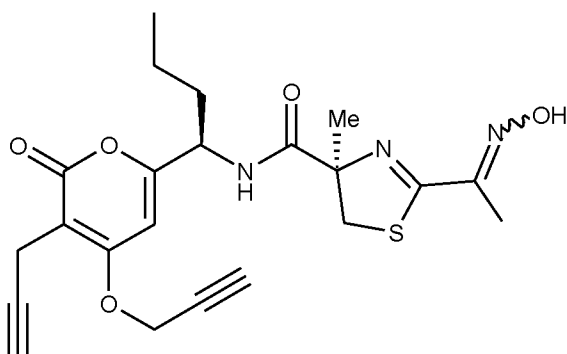
R_f: 0,29 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполука 75a

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,56 (дд, $J=2,3$, 0,8 Гц, 1H), 4,74 (к, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,66 (дт, $J=2,4$, 1,2 Гц, 2H), 3,69 (дд, $J=11,7$, 0,8 Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=11,7$, 0,9 Гц, 1H), 2,63 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,91-1,64 (м, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,46-1,32 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 173,9, 168,7, 167,5, 163,7, 162,8, 153,3, 100,0, 90,1, 84,2, 77,7, 75,6, 56,5, 51,0, 39,9, 34,8, 24,7, 19,1, 13,6, 11,3.

Сполука 141



141

Під час очищення однієї масштабованої партії сполуки 75 (1,44 г, ВЕРХ: 78,8 %) за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (Sunfire C18, CH_3CN : H_2O від 40 % до 60 % CH_3CN протягом 30 хвилин, УФ детектування, швидкість потоку: 15 мл/хв) отримували 141 (час утримування: 16,8 хв, 201 мг) і 75 (час утримування: 14,6 хв, 718 мг).

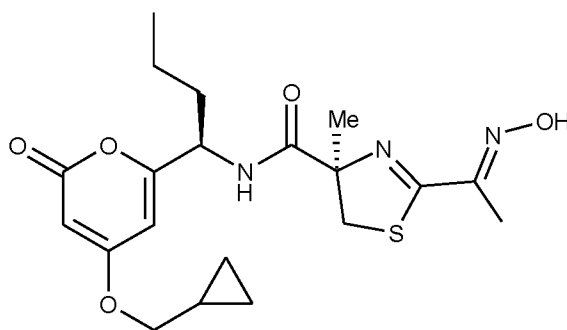
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,71 (с, 1H), 7,13 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,85-4,71 (м, 2H), 3,57 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J=2,7$ Гц, 2H), 3,24 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,99-1,72 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,48-1,25 (м, 1H), 1,29-1,23 (м, 1H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,92-0,80 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 174,3, 168,6, 164,5, 162,5, 153,2, 102,9, 95,7, 84,4, 80,8, 77,9, 76,8, 67,6, 57,1, 51,6, 40,1, 34,9, 25,0, 19,2, 13,7, 13,3, 11,5.

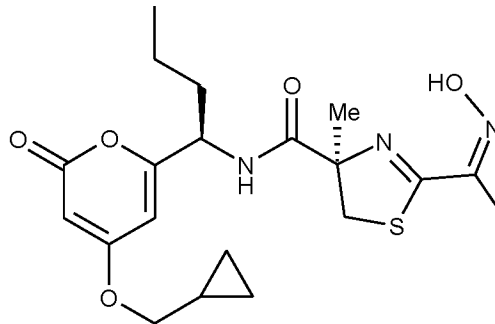
MS (ES $^+$): m/z 444,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,29 (гексан:EtOAc 6:4).

Сполуки 76 і 76a



76



76a

До розчину неочищеної 65 (33 мг, 0,08 ммоль) в EtOH (0,9 мл) і H_2O (0,9 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (42 мг, 0,6 ммоль) і NaOAc (30 мг, 0,36 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 23 °C і концентрували під вакуумом. Отриманий осад розбавляли насиченим водним розчином NaCl і екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 ,

фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелю (гексан:EtOAc, від 100:0 до 40:60) з отриманням 76 (15 мг, 44 % вихід) і 76a (3 мг, 9 % вихід).

Сполука 76

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,74 (к, $J=6,8$, 5,0 Гц, 1H), 3,86 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,56 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,43 (ддд, $J=29,8$, 14,7, 7,4 Гц, 4H), 1,31-1,16 (м, 1H), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,63 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,35 (д, $J=5,0$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 175,1, 171,2, 168,8, 165,3, 163,8, 151,5, 126,4, 99,7, 87,9, 84,2, 74,0, 50,7, 39,1, 33,9, 23,6, 18,8, 12,5, 9,6, 9,0, 2,3.

MS (ES⁺): m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 444,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Оптичне обертання: $[\alpha]_D^{25} +55$ (с 0,022, MeOH).

R_f: 0,42 (гексани:EtOAc 1:1).

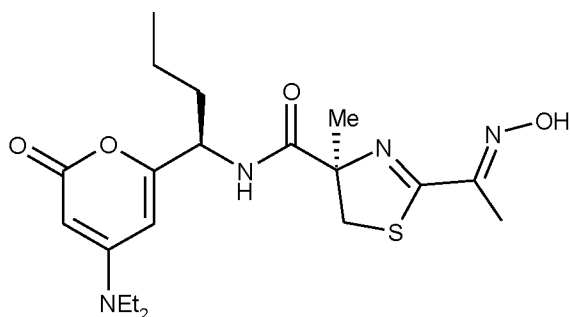
Сполука 76a

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,94 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,41-5,33 (м, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=7,2$, 2,1 Гц, 3H), 3,57 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=11,7$, 1,9 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 1H), 1,95-1,65 (м, 2H), 1,64 (с, 1H), 1,54 (с, 2H), 1,45-1,31 (м, 2H), 1,23 (д, $J=18,1$ Гц, 2H), 0,95 (к, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,83 (с, 1H), 0,67 (дд, $J=7,9$, 1,3 Гц, 3H), 0,38-0,29 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 173,8, 170,1, 168,4, 164,3, 162,3, 153,3, 100,5, 88,9, 84,2, 73,8, 51,1, 39,9, 34,8, 24,7, 19,1, 13,6, 11,3, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 77



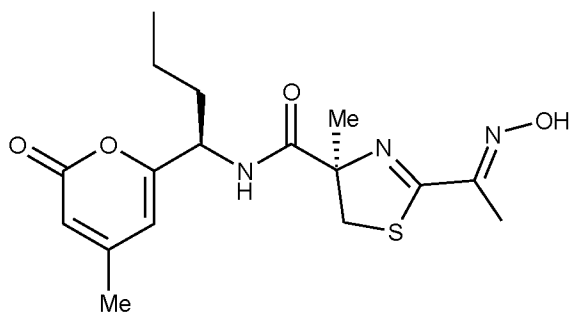
77

До розчину 66 (25 мг, 0,062 ммоль) в етанолі (0,7 мл) і воді (0,7 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (31 мг, 0,45 ммоль) і NaOAc (23 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 23 °C протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 77 (2,9 мг, 12 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 6,10 (дд, $J=2,4$, 0,7 Гц, 1H), 5,01 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,75 (дт, $J=9,3$, 5,8 Гц, 1H), 3,60 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,43-3,34 (м, 4H), 3,19 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,97-1,76 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,54-1,34 (м, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 6H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 423,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 78



78

До розчину 67 (16 мг, 0,045 ммоль) в етанолі (0,4 мл) і воді (0,4 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (19 мг,

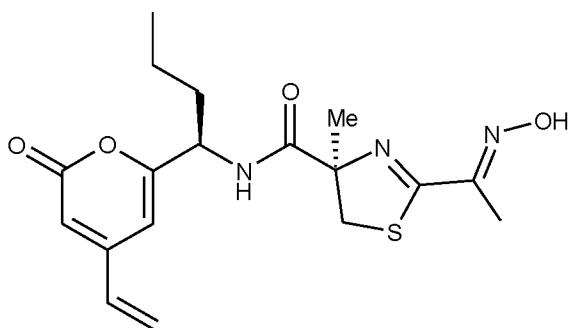
0,33 ммоль) і NaOAc (14 мг, 0,18 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм H₂O/CH₃CN, з отриманням 78 (2,9 мг, 18 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,81 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,75 (ддд, J=8,9, 5,9, 3,0 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,17 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,15 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49-1,36 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,4 Гц, 3H).

MS (ES): m/z 366,2 [M+H]⁺, 388,1 [M+Na]⁺.

R_f: 0,35 (гексани:EtOAc 6:4).

Сполука 79



79

До розчину неочищеної 68 (453 мг, 1,25 ммоль) в етанолі (5 мл) при 23 °С додавали NH₂OH·HCl (131 мг, 1,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 3 годин і розбавляли H₂O. Отриманий преципітат концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO₂) з отриманням 79 (217 мг, 46 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,58 (дд, J=17,5, 10,8 Гц, 1H), 6,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,11 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,02 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,66 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 3,62-3,46 (м, 1H), 3,37-3,22 (м, 1H), 3,18 (дд, J=11,5, 0,9 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,90-1,69 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,57-1,33 (м, 2H), 0,99 (тд, J=7,4, 2,9 Гц, 3H).

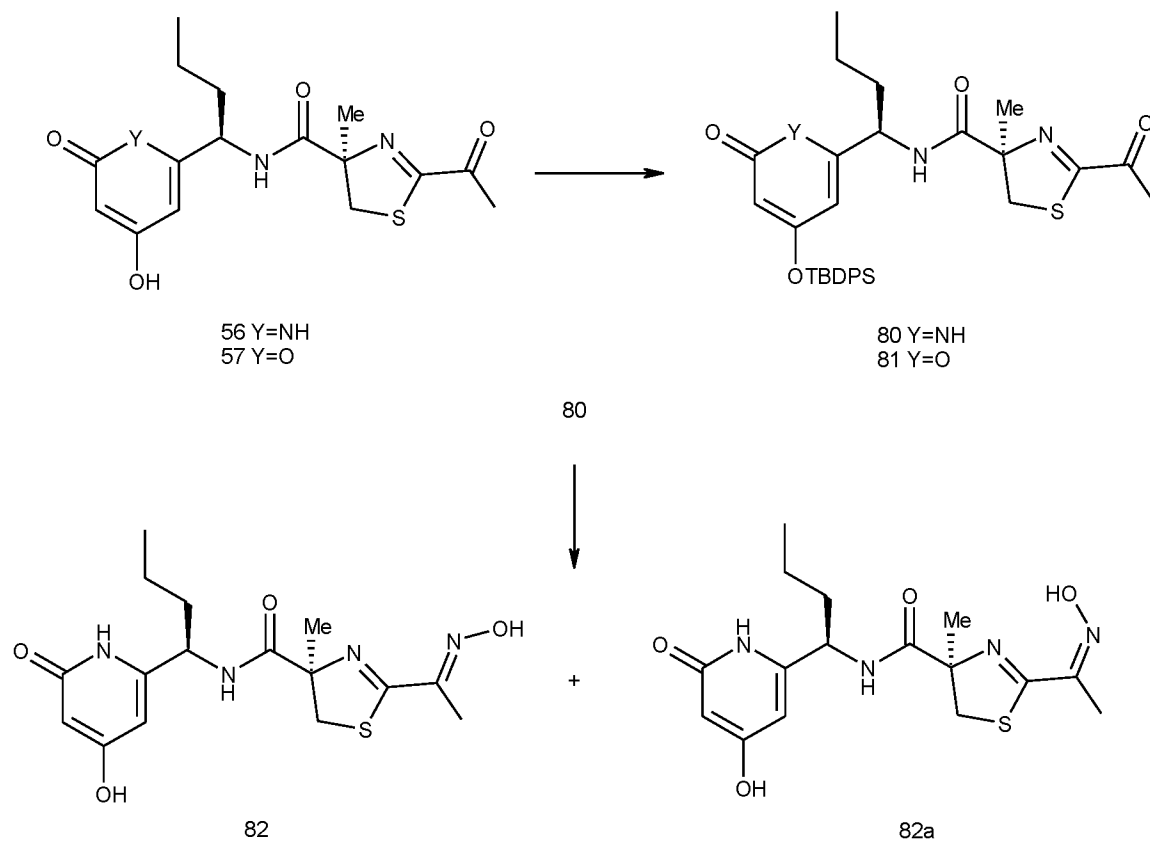
¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 176,6, 170,3, 164,9, 164,5, 153,9, 152,9, 134,5, 124,0, 111,5, 100,5, 85,6, 52,3, 40,8, 35,4, 25,2, 20,2, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 378,2 [M+H]⁺, 400,1 [M+Na]⁺.

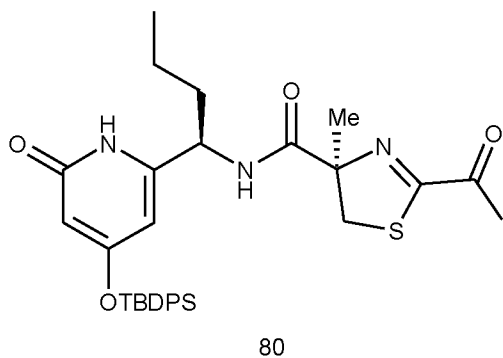
R_f: 0,39 (гексани:EtOAc 1:1).

На схемі 9 представлені додаткові приклади синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 9



Сполука 80

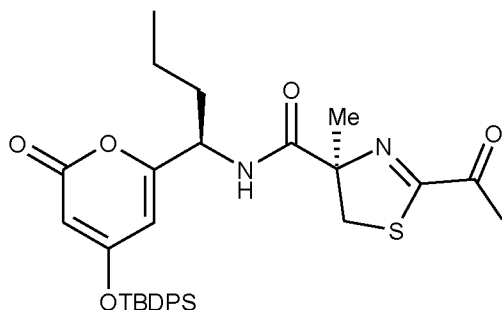


Розчин 56 (38 мг, 0,11 ммоль), імідазолу (16 мг, 2,2 ммоль), СІТBDPS (0,066 мл, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і промивали насиченим водним розчином NH_4Cl . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 80 (36 мг, 56 % вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (м, 4H), 7,52-7,29 (м, 6H), 5,86 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,79-4,62 (м, 1H), 3,58 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,04 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,34-1,07 (м, 2H), 1,07 (с, 9H), 0,93-0,74 (м, 3H).

MS (ES): m/z 590,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 81



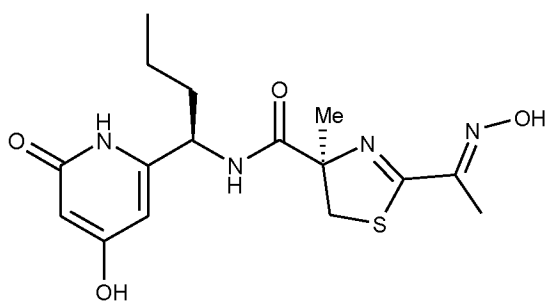
81

Розчин 57 (42 мг, 0,12 ммоль), імідазолу (10 мг, 0,14 ммоль) і CITBDPS (0,034 мл, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл) перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 і промивали насиченим водним розчином NH_4Cl . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 81 (32 мг, 46 % вихід).

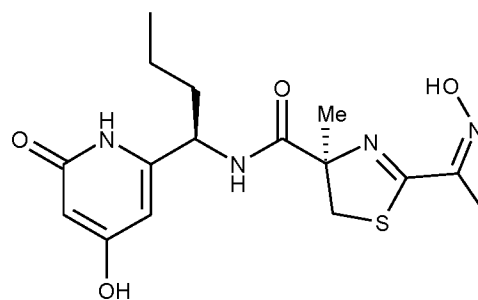
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,74-7,57 (м, 4H), 7,56-7,29 (м, 6H), 6,96 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,67 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,53 (д, $J=0,5$ Гц, 3H), 1,91-1,64 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,07 (с, 9H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 591,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 613,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполуки 82 і 82a



82



82a

До розчину 80 (35 мг, 0,059 ммоль) в етанолі (0,7 мл) і воді (0,7 мл), додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (30 мг, 0,45 ммоль) і NaOAc (22 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом і водний шар екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 82a (1,5 мг) і 82 (5,6 мг, 26 % вихід).

Сполука 82

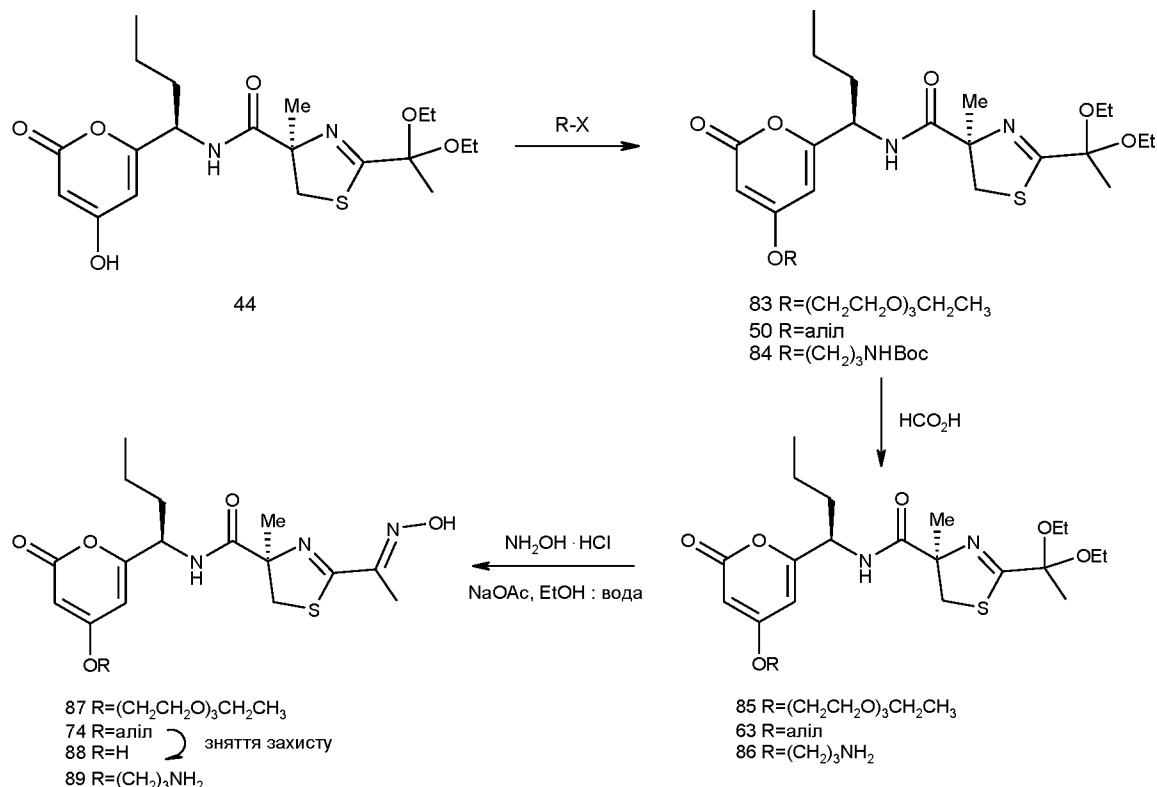
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5,87 (с, 1H), 5,28 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,14 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,77 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,50 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,35 (ддд, $J=41,7, 14,0, 7,0$ Гц, 2H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Сполука 82a

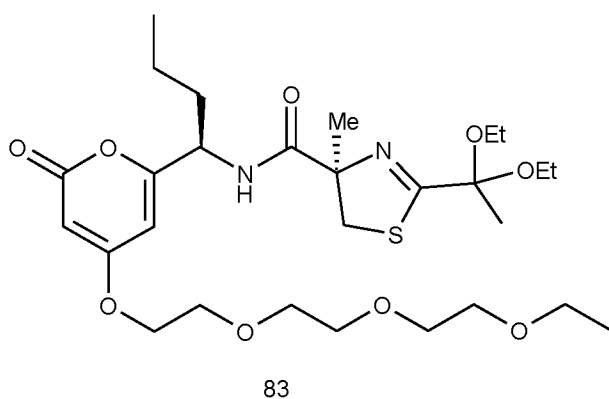
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 6,01 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=8,6, 6,8$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,85-1,69 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,45-1,22 (м, 3H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

На схемі 10 представлені додаткові приклади синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 10



Сполука 83

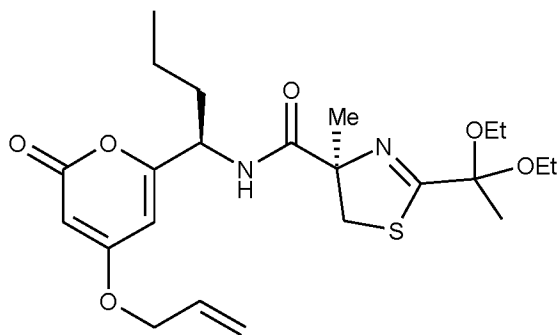


Суміш 44 (31 мг, 0,085 ммоль), K₂CO₃ (59 мг, 0,42 ммоль) і 1-етоксі-2-(2-(2-йодетоксі)етоксі)етану (122 мг, 0,42 ммоль) в ацетоні (0,85 мл) перемішували при 23 °С протягом 24 годин і потім фільтрували через Celite®. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю (CH₂Cl₂/EtOAc 7/3) з отриманням 83 (11 мг, 83 % вихід).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,74-3,41 (м, 11H), 3,15 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,93-1,61 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,46-1,16 (м, 9H), 0,90 (дт, J=17,4, 7,2 Гц, 3H).

MS (ES): m/z 609,3 [M+Na]⁺.

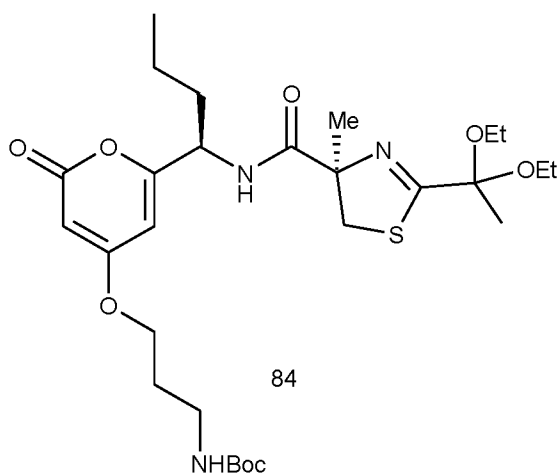
Сполука 50



50

Суміш 44 (30 мг, 0,07 ммоль), K_2CO_3 (29 мг, 0,21 ммоль) і алілаброміду (0,18 мл, 2,1 ммоль) в DMF (0,6 мл) перемішували при 23 °С протягом 5 годин і потім фільтрували через Celite®. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 8/1) з отриманням 50 (18 мг, 55 % вихід).

Сполука 84



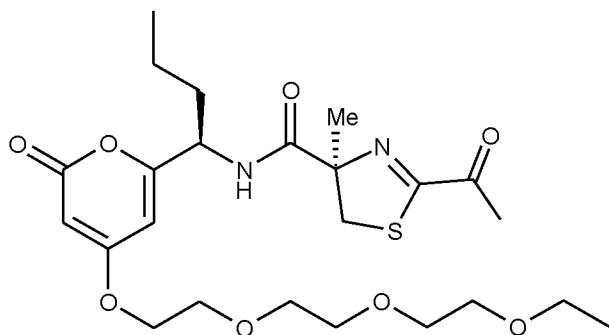
84

Суміш 44 (50 мг, 0,12 ммоль), K_2CO_3 (83 мг, 0,6 ммоль) і т-бутил-(3-йодпропіл)карбамату (171 мг, 0,6 ммоль) в ацетоні (1 мл) перемішували при 23 °С протягом 24 годин і потім фільтрували через Celite®. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($CH_2Cl_2/EtOAc$) з отриманням 84 (40 мг, 57 % вихід).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,70 (с, 1H), 7,56-7,45 (м, 1H), 7,03 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=15,6, 7,8$ Гц, 2H), 4,40-4,22 (м, 1H), 3,96 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,68-3,36 (м, 5H), 3,24 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 1,98-1,67 (м, 4H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,26-1,15 (м, 6H), 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 539,2 $[M+H]^+$, 606,2 $[M+Na]^+$.

Сполука 85

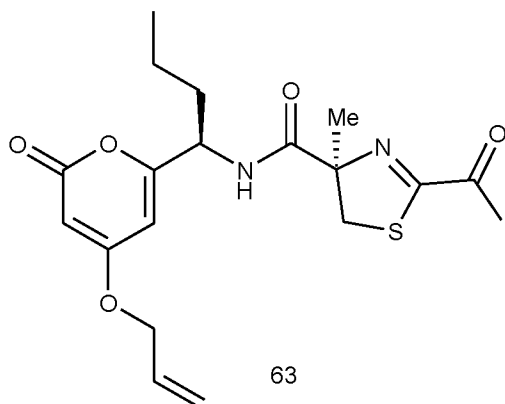


85

До суміші 83 (30 мг, 0,05 ммоль) і пентану (1,8 мл) додавали мурашину кислоту (1,2 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отримання 85 (100 %).

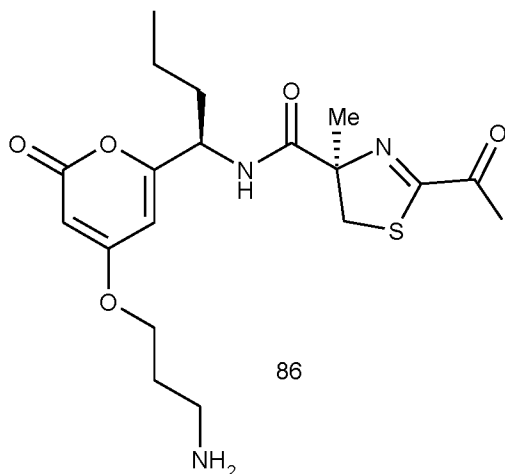
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,74-3,48 (м, 11H), 3,28 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,90-1,61 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,34 (м, 2H), 1,30-1,13 (м, 6H), 0,99 (т, 3H).

Сполука 63



До суміші 50 (58 мг, 0,1 ммоль) і пентану (2,9 мл) додавали мурашину кислоту (2 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 63 (100 %), яку відразу використовували на наступному етапі.

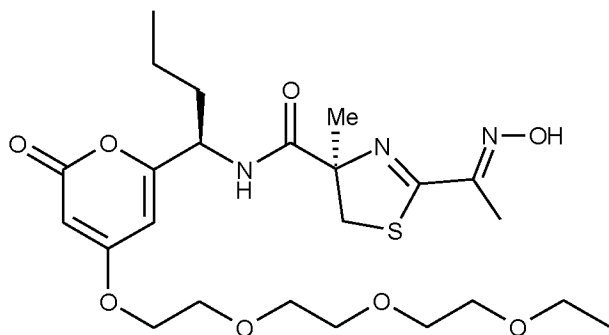
Сполука 86



До суміші 84 (40 мг, 0,068 ммоль) і пентану (2 мл) додавали мурашину кислоту (1,4 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували при 23 °С протягом 1,5 годин і потім випарювали до сухого залишку з толуолом для ефективного видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 86 (100 %), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

MS (ES): m/z 410,1 [M+H]⁺, 433,3 [M+Na]⁺.

Сполука 87



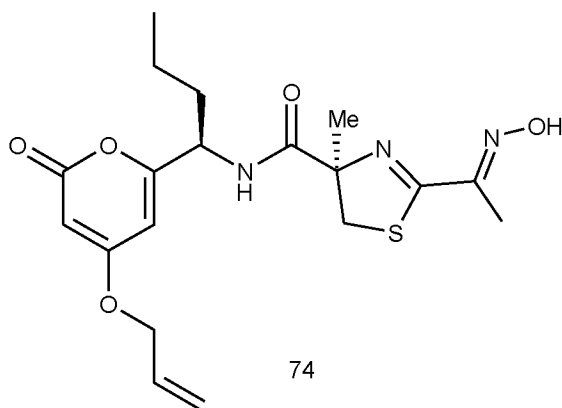
87

До розчину 85 (26 мг, 0,051 ммоль) в етанолі (0,6 мл) і воді (0,6 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (26 мг, 0,45 ммоль) і NaOAc (19 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин випарювали етанол під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ, використовуючи XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, з отриманням 87 (12,2 мг, 46 % вихід).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9,45 (с, 1H), 6,85 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,81 (дд, $J=2,3, 0,7$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 3,72-3,47 (м, 7H), 3,15 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,22 (д, $J=0,4$ Гц, 3H), 1,99-1,65 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,47-1,27 (м, 2H), 1,21 (тд, $J=7,0, 0,5$ Гц, 3H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 550,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

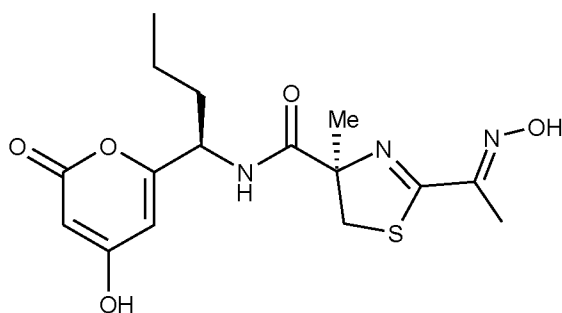
Сполука 74



74

До розчину неочищеного 63 в етанолі (1,1 мл) і воді (1,1 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51 мг, 0,45 ммоль) і NaOAc (19 мг, 0,45 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 74 (17 мг, 34 % вихід).

Сполука 88



88

До розчину 74 (15 мг, 0,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) додавали PhSiH_3 (0,09 мл, 0,74 ммоль) з наступним додаванням $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ однією частиною. Суміш перемішували при 23 °С протягом 20 хв до зникнення вихідного матеріалу (реакція з наступною ТШХ). Після видалення летких речовин залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 88 (4,2 мг, 34 % вихід).

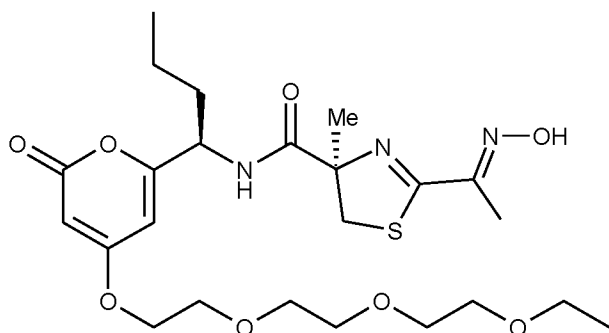
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,74 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 7,30 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,80 (дт, $J=10,2, 7,8$ Гц, 1H), 3,47 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,83 (тт, $J=15,1, 6,1$ Гц, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,45-1,23 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 175,9, 172,3, 169,5, 167,4, 162,1, 152,1, 103,2, 92,5, 84,1, 50,6, 40,3, 34,0, 24,6, 19,1, 13,5, 11,2.

MS (ES): m/z 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rf: 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1).

Сполука 89



87

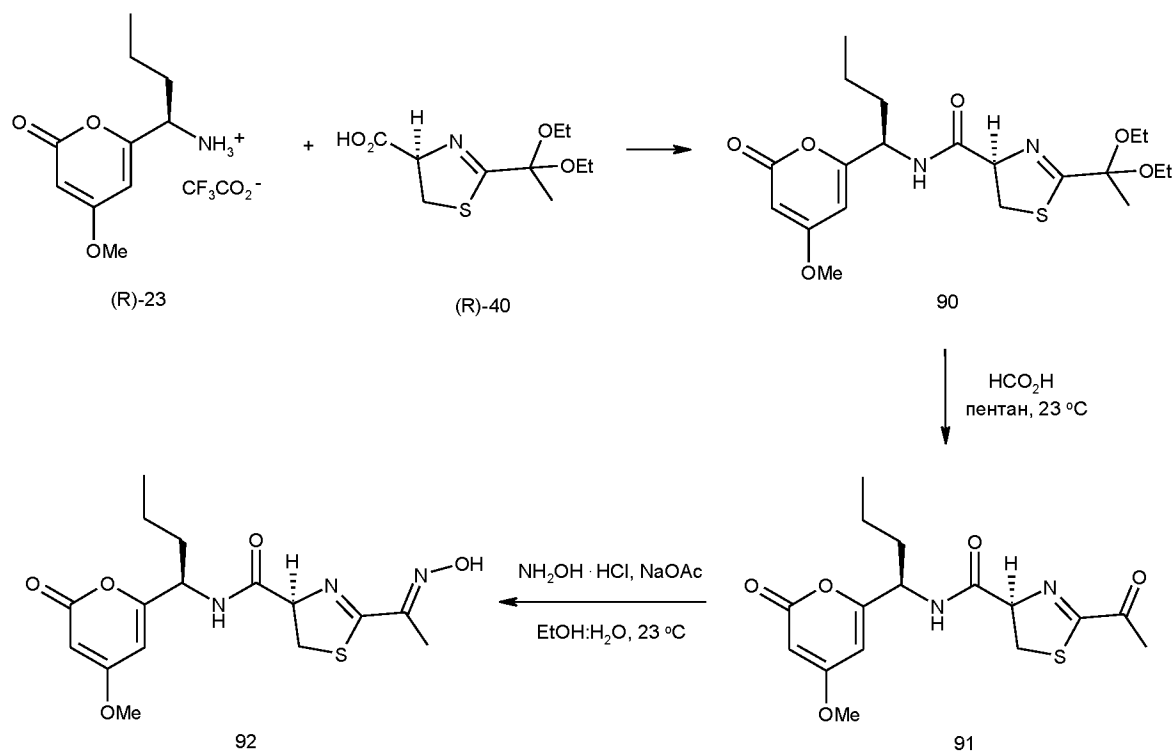
До суміші 86 (28 мг, 0,068 ммоль) в етанолі (0,75 мл) і воді (0,75 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (34 мг, 0,50 ммоль) і NaOAc (25 мг, 0,31 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин етанол випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , і після випарювання розчинника отриманий неочищений залишок очищали за допомогою ВЕРХ (Sunfire C18 5 мкм 10×150 мм; $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 28 % ізократична суміш), з отриманням 89 (0,7 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 6,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,74 (м, 1H), 4,14 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,54 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,01 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,09 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,51-1,36 (м, 2H), 0,99 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

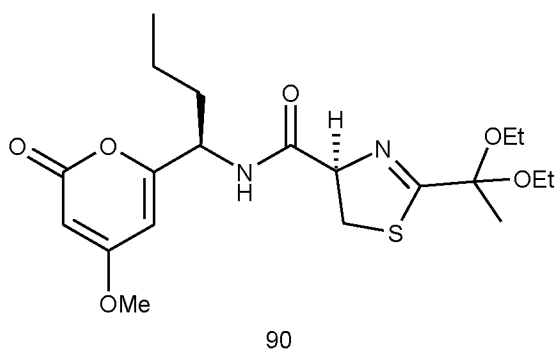
MS (ES): m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 447,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

На схемі 11 представлені додаткові приклади синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 11



Сполука 90

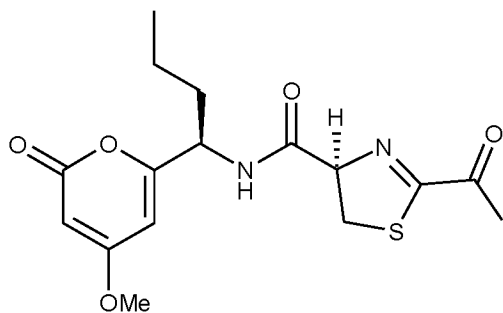


До суспензії (R)-40 (30 мг, 0,19 ммоль) і (R)-23 (37 мг, 0,19 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,3 мл) додавали НАТУ (149 мг, 0,39 ммоль), HOAt (54 мг, 0,39 ммоль) і DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль), і суміш перемішували при 23°C протягом ночі. Розбавляли CH₂Cl₂, органічний шар промивали 0,5M HCl і розсоллом і, нарешті, сушили над безводним Na₂SO₄. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc 6/4) з отриманням 90 (26 мг, 33 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,84 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,72 (тд, J=8,4, 6,5 Гц, 1H), 3,75 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,66-3,38 (м, 6H), 1,90-1,69 (м, 2H), 1,59 (д, J=1,7 Гц, 3H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,27-1,12 (м, 6H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 180,6, 172,1, 172,0, 165,2, 164,0, 101,6, 101,0, 89,6, 80,2, 59,1, 57,2, 52,2, 39,8, 35,8, 35,5, 25,0, 20,3, 16,4, 16,4, 14,8.

Сполука 91

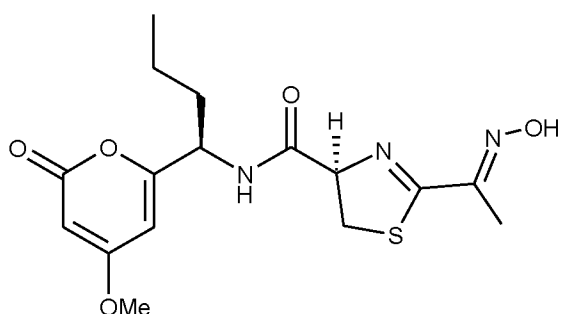


91

Зверху 90 (82 мг, 0,19 ммоль) при 23 °С додавали пентан (4,3 мл) і мурашину кислоту (2,9 мл). Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 1,5 годин при 23 °С. Розчинник видаляли під вакуумом з отриманням неочищеної 91 (75 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

MS (ES⁺): m/z 353,1 [M+H]⁺.

Сполука 92



92

Суміш 91 (75 мг), етанолу (2,3 мл), води (2,3 мл), гідроксиламіну гідрохлориду (108 мг, 1,55 ммоль) і NaOAc (77 мг, 0,94 ммоль) перемішували протягом ночі при 23 °С. Потім етанол випарювали, додавали розсол, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелю (кексан:EtOAc, від 100:0 до 50:50) з отриманням 92 (4,5 мг).

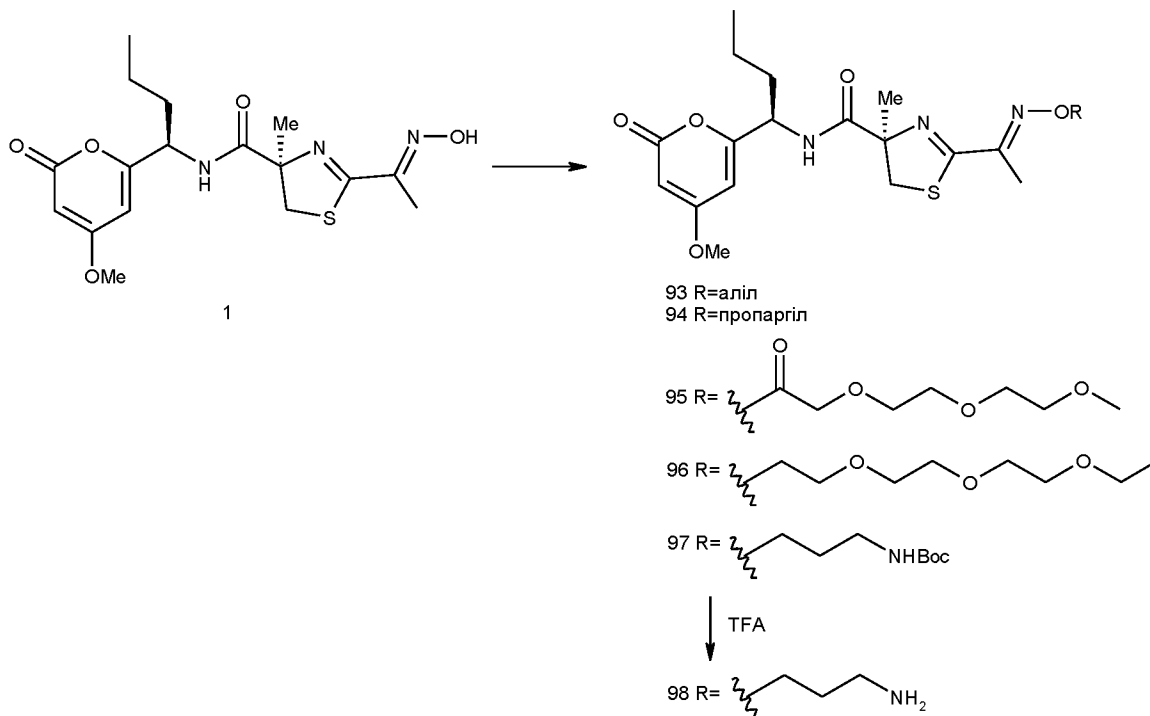
¹H ЯМР (500 МГц, (CD₃)₂CO): δ 11,25 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 5,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,24 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,75 (тд, J=8,9, 5,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,50 (д, J=9,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,86 (ддт, J=13,6, 9,8, 6,2 Гц, 1H), 1,76 (дтд, J=14,0, 9,4, 5,2 Гц, 1H), 1,49 (дддд, J=15,5, 7,9, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 1,40 (ддт, J=13,7, 9,8, 6,9 Гц, 1H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, (CD₃)₂CO): δ 171,8, 170,8, 170,2, 165,2, 163,7, 152,9, 99,7, 99,5, 88,5, 79,9, 56,6, 51,7, 35,2, 33,9, 19,9, 13,9, 11,1.

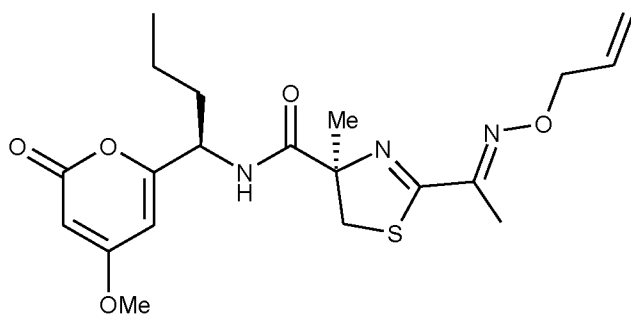
MS (ES⁺): m/z 368,1 [M+H]⁺.

На схемі 12 представлений ще один приклад синтезу деяких сполук формули I.

Схема 12



Сполука 93



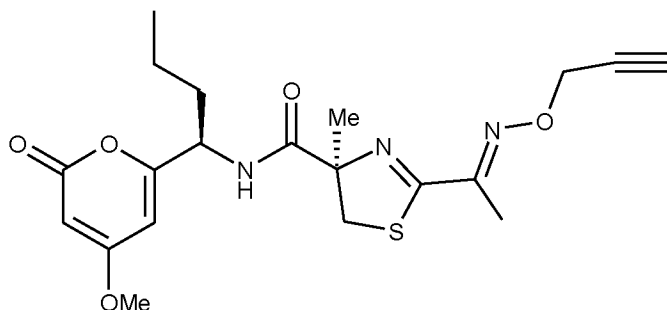
93

До розчину 1 (11 мг, 0,029 ммоль) в ацетоні (2 мл) при 23 °С додавали Cs_2CO_3 (14 мг, 0,043 ммоль) і аліл бромід (4 мкл, 0,043 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при 23 °С, фільтрували через Celite® і промивали EtOAc. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc від 95:5 до 50:50) з отриманням 93 (7 мг, 58 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,01 (дддд, $J=17,3, 10,5, 6,1, 5,7$ Гц, 1H), 5,88 (дд, $J=2,3, 0,5$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,38-5,22 (м, 2H), 4,78-4,67 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,19 (дд, $J=11,6, 0,4$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,89 (ддт, $J=13,4, 9,5, 6,5$ Гц, 1H), 1,76 (дддд, $J=13,6, 9,7, 8,0, 5,6$ Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,47-1,22 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,1, 170,8, 167,8, 164,1, 162,4, 151,9, 133,3, 118,4, 100,1, 88,5, 84,3, 76,3, 55,9, 50,9, 39,8, 34,7, 24,7, 19,0, 13,6, 12,0.

Сполука 94



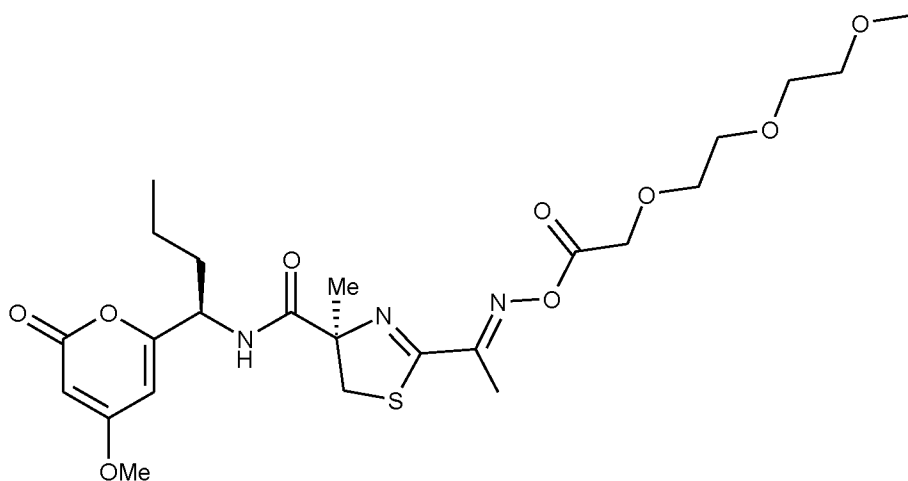
94

До розчину 1 (11,6 мг, 0,03 ммоль) в ацетоні (2,2 мл) при 23 °С додавали Cs_2CO_3 (15 мг, 0,046 ммоль) і пропаргіл бромід (5 мкл, 0,046 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при 23 °С, фільтрували через Celite® і промивали EtOAc. Отриманий неочищений залишок очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO_2 , гексан:EtOAc від 98:2 до 50:50) з отриманням 94 (11,7 мг, 91 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,72 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,52 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,52 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,0, 170,8, 167,4, 164,0, 162,4, 153,0, 100,1, 88,5, 84,3, 78,7, 75,2, 62,8, 55,9, 50,9, 39,9, 34,7, 24,7, 19,0, 13,6, 12,1.

Сполука 95



95

До розчину 1 (12 мг, 0,031 ммоль), CH_2Cl_2 (0,5 мл), EDC-HCl (12 мг, 0,062 ммоль) і DIPEA (11 мкл, 0,062 ммоль) додавали 2-[2-(2-метоксіетоксі)етоксі]оцтову кислоту (9 мкл, 0,062 ммоль) і каталітичний DMAP. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, розбавляли CH_2Cl_2 , і органічний шар промивали 0,5 М HCl і насиченим водним розчином NaHCO_3 , і потім сушили над безводним Na_2SO_4 з отриманням неочищеного залишку, який очищали за допомогою ВЕРХ (XBridge C18 5 мкм $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) з отриманням 95 (9 мг, 53 % вихід).

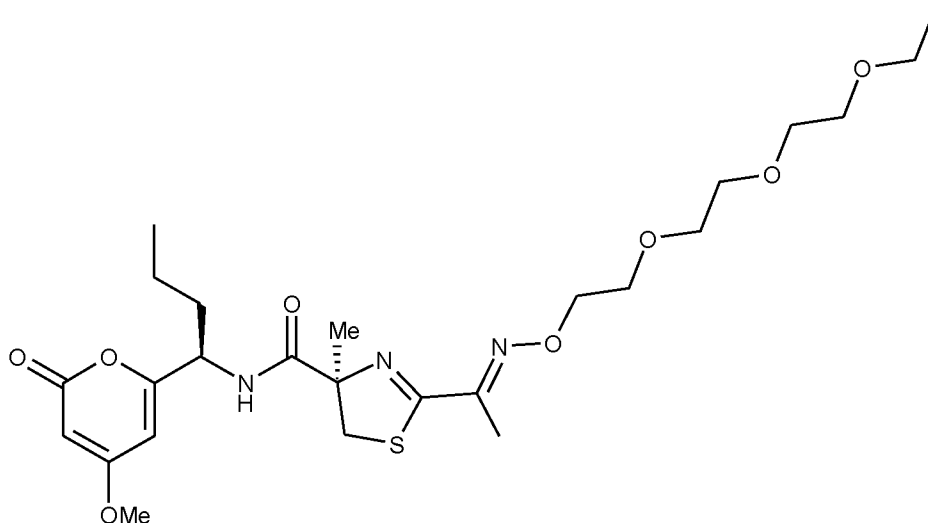
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,42 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,81-4,68 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,83-3,77 (м, 5H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,63 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,27 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,93-1,71 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 176,6, 173,5, 170,3, 166,7, 165,2, 152,9, 100,8, 88,9, 85,6, 72,9, 71,8, 71,6, 71,3, 69,1, 59,1, 57,0, 54,8, 52,1, 49,7, 40,6, 35,2, 34,8, 26,8, 26,1, 25,0, 20,2, 13,8, 11,0.

MS (ES): m/z 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 564,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rf: 0,25 (гексани:EtOAc 1:1).

Сполука 96



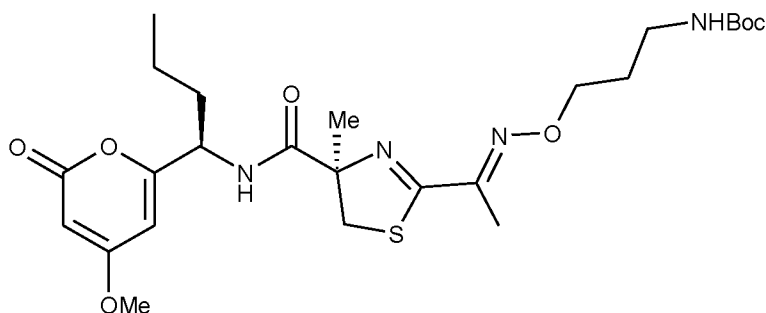
96

Суміш 1 (9,3 мг, 0,024 ммоль), K_2CO_3 (16 мг, 0,12 ммоль) і 1-етоксі-2-(2-(2-йодетоксі)етоксі)-етан (34 мг, 0,12 ммоль) в ацетоні (0,24 мл) перемішували при 23 °С протягом 24 годин і потім фільтрували через Celite®. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 1/1) з отриманням 96 (11 мг, 83 % вихід).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (тд, $J=8,4$, 6,8 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 2H), 3,79 (с, 5H), 3,69-3,63 (м, 6H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 3H), 3,20 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,95-1,73 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,44-1,28 (м, 2H), 1,21 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 542,3 $[M+H]^+$, 564,3 $[M+Na]^+$.

Сполука 97



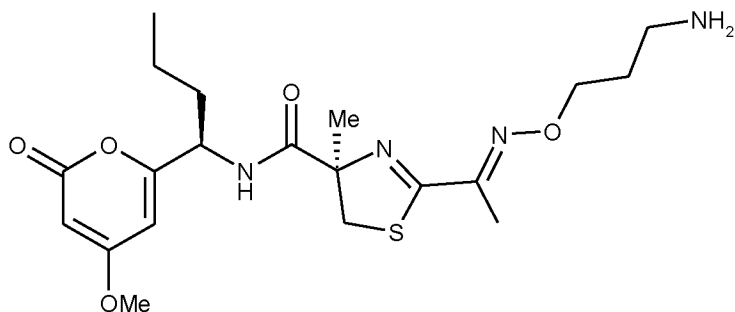
97

Суміш 1 (16 мг, 0,042 ммоль), карбонату калію (29 мг, 0,21 ммоль) і т-бутил-(3-йодпропіл)-карбамату (60 мг, 0,21 ммоль) в ацетоні (0,4 мл) перемішували при 23 °С протягом 18 годин і потім фільтрували через Celite®. Випарювання розчинника дало неочищений залишок, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 9/1) з отриманням 97 (22 мг, 100 % вихід).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,88 (дд, $J=2,3$, 0,5 Гц, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,83-4,58 (м, 1H), 4,28 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,51 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,30-3,11 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,98-1,61 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,41-1,15 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 539,3 $[M+H]^+$, 561,2 $[M+Na]^+$.

Сполука 98



98

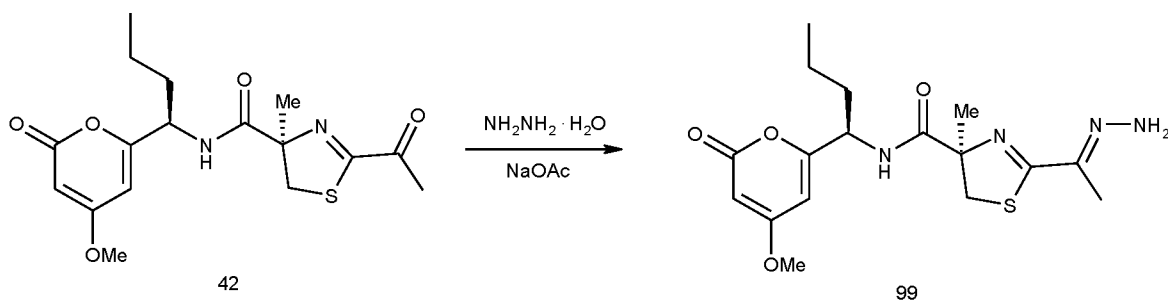
До розчину 97 (30 мг, 0,055 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,6 мл) по краплях додавали TFA (0,26 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при 23 °С, і потім випарювали всі леткі речовини (випарювання разом з толуолом 3 рази). Неочищене масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 15/1) з отриманням 98 (12,5 мг, 55 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,69 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,35 (дт, $J=7,5$, 4,9 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,24-3,01 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,47-1,29 (м, 1H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

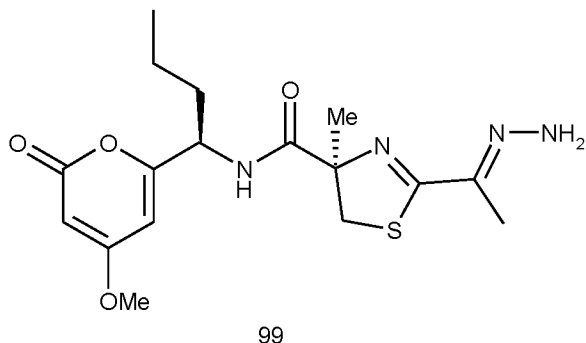
MS (ES): m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 461,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

На схемі 13 представлені додаткові приклади синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 13



Сполука 99



99

До розчину 42 (11,6 мг, 0,032 ммоль) в етанолі (0,3 мл) і воді (0,3 мл) додавали 50 % гідразин-гідрат (0,015 мл) і NaOAc (12 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин розчинники випарювали під вакуумом до сухого залишку. Отриманий неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 99 (10 мг, 83 % вихід).

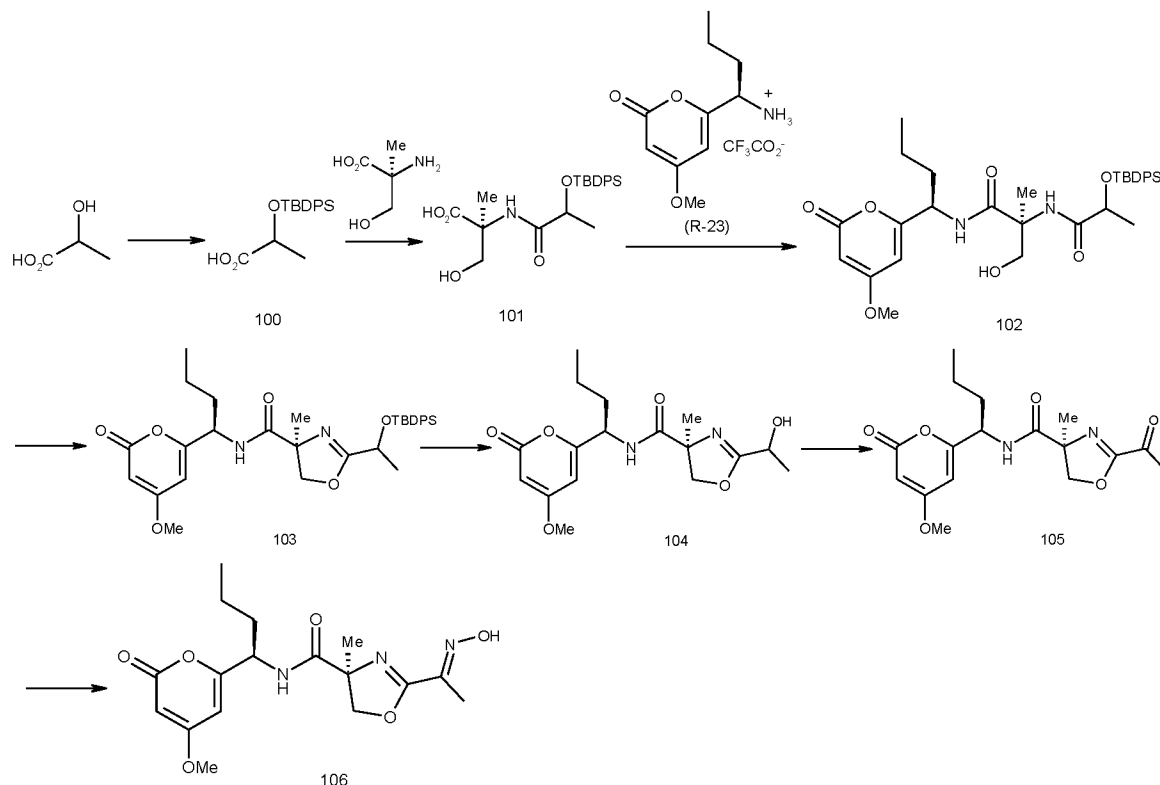
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,14 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,82-4,62 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,50 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,48-1,21 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 403,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

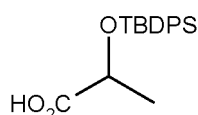
ПРИКЛАД 10 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 14 представлений приклад синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 14



Сполука 100



100

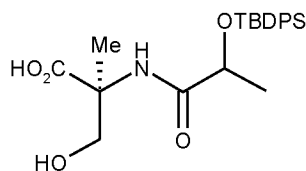
До перемішаного розчину молочної кислоти (1,0 г, 11,1 ммоль) з імідазолом (1,13 г, 16,6 ммоль) в безводному DMF (33 мл) порціями додавали трет-бутилдиметилсиліл хлорид (2,8 мл; 11,1 ммоль). Через 48 годин при 23 °C розчин розбавляли гексаном і один раз промивали водою, один раз насиченим NaHCO_3 і один раз розсолем. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , і розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 100 (3,1 г, 85 % вихід) у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,65 (м, 4H), 7,40 (м, 6H), 4,32 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,32 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,11 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 207,1, 135,7, 130,2, 130,1, 127,9, 127,8, 69,1, 30,9, 30,8, 26,8, 26,7, 21,0, 19,1.

MS (ES): m/z 351,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 101



101

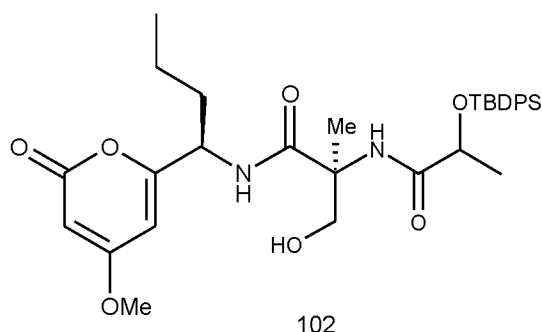
До перемішаного розчину 100 (140 мг, 0,43 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (3 мл) при 0 °C додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїміду гідрохлорид (EDC-HCl) (89 мг, 0,47 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу гідрат (HOBt) (63 мг, 0,47 ммоль). Через 10 хвилин при 0 °C додавали (L)- α -метилсерин (Across Organics) (50 мг, 0,43 ммоль) і Et_3N (0,06 мл). Неочищену суміш перемішували

протягом 18 годин при 23 °С, розбавляли CH_2Cl_2 і підкислювали водним розчином HCl (0,5 М) до $\text{pH} \sim 2$ і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 101 (170 мг; 92 % вихід), яку використовували без подальшого очищення у вигляді суміші двох діастереомерів.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (м, 8H), 7,61 (м, 1 H), 4,27 (м, 2H), 3,98 (дд, $J=11,4$, 2,7 Гц, 2H), 3,78 (д, $J=11,4$, 1,7 Гц, 2H), 1,27 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,25 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,20 (с, 18 H).

MS (ES): m/z 452,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 102

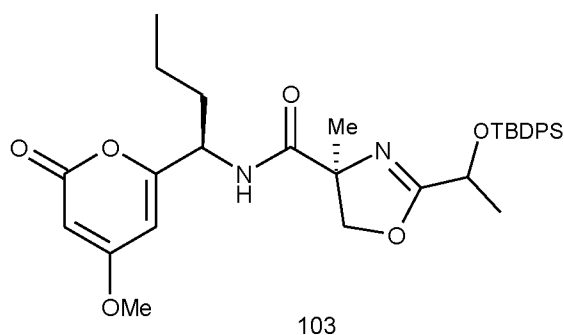


До перемішаного розчину 101 (170 мг, 0,40 ммоль) і (R)-23 (84 мг, 0,40 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (3 мл) додавали 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піримідин-3-оксид гексафторфосфат (HATU) (212 мг, 0,56 ммоль), 1-гідроксі-7-азабензотриазол (HOAt) (76 мг, 0,56 ммоль) і діізопропілетиламін (DIPEA) (0,29 мл, 1,68 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Після розбавлення CH_2Cl_2 органічний шар промивали 0,5 М HCl , розсол ом і, нарешті, сушили над Na_2SO_4 . Фільтрування і випарювання розчинника дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/ EtOAc) з отриманням 102 (102 мг, 46 % вихід) у вигляді суміші двох діастереомерів.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,06 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,82 (с, 2H), 7,66 (м, 8H), 7,40 (м, 12 H), 5,88 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,69 (м, 2H), 4,28 (м, 6H), 4,0 (т, $J=10,5$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,89-1,62 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (м, 4H), 1,30 (д, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,23 (д, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,09 (с, 9H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 6H).

MS (ES): m/z 609,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 103

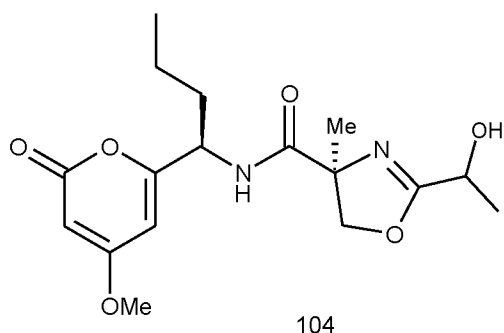


До перемішаного розчину 102 (100 мг, 0,16 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (1,5 мл) при -78 °С по краплях додавали (діетиламіно)сірки трифторид (DAST) (0,02 мл, 0,18 ммоль). Через 1,5 години реакційну суміш гасили додаванням однією частиною K_2CO_3 (34 мг, 0,25 ммоль) при -78 °С. Після нагрівання до 23 °С суміш додатково розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням 103 (96 мг; 100 % вихід), який використовували без подальшого очищення у вигляді суміші двох діастереомерів.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (м, 8H), 7,38 (м, 12 H), 6,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,66 (м, 2H), 4,50-4,25 (м, 4H), 3,97 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,90-1,57 (м, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,28 (м, 10H), 1,06 (с, 18H), 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 6H).

MS (ES): m/z 591,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 104

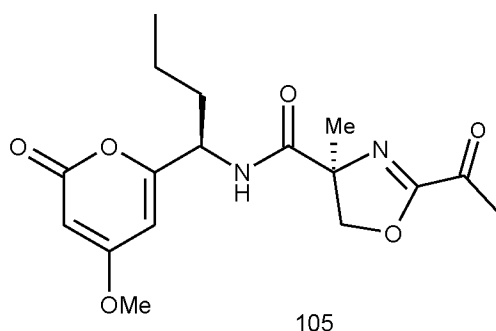


До перемішаного розчину 103 (96 мг, 0,16 ммоль) в безводному THF (1,5 мл) по краплях додавали тетрабутиламонію фторид (TBAF) (0,25 мл, 0,25 ммоль). Через 1 годину при 23 °С реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної 104 (55 мг; 99 % вихід), яку використовували без подальшого очищення у вигляді суміші двох діастереомерів.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,05 (т, J=9,6 Гц, 2H), 5,89 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,40 (д, J=2,2 Гц, 2H), 4,67 (м, 2H), 4,58-4,22 (м, 4H), 4,10 (м, 2H), 3,76 (с, 6H), 1,86-1,60 (м, 4H), 1,5 (с, 6H), 1,46-1,30 (м, 10H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 6H).

MS (ES): m/z 353,1 [M+H]⁺.

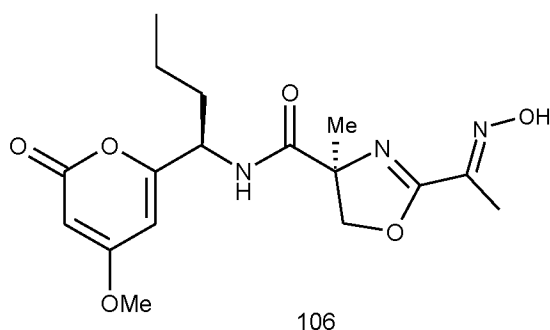
Сполука 105



До розчину 104 (57 мг, 0,16 ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (1,6 мл) при 23 °С послідовно порціями додавали NaHCO₃ (41 мг, 0,49 ммоль) і періодинан Десса-Мартіна (DMP) (139 мг, 0,33 ммоль). Через 1 час при 23 °С (реакція з наступною ТШХ (гексан:EtOAc 1:1)) реакційну суміш гасили 1:1 сумішшю насиченого водного розчину NaHCO₃ і 10 % розчину Na₂S₂O₃. Суміш перемішували протягом 1 години при 23 °С і екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням масла, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc) з отриманням 105 (9 мг, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,84 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,63 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,23 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,92-1,71 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,44-1,30 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Сполука 106



До розчину 105 (7 мг, 0,02 ммоль) в етанолі (0,22 мл) і воді (0,22 мл) додавали $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 мг, 0,146 ммоль) і NaOAc (7 мг, 0,09 ммоль). Після перемішування при 23 °С протягом 24 годин розчинник випарювали під вакуумом, і водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишку, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1/1) з отриманням 106 (1,6 мг, 23 % вихід).

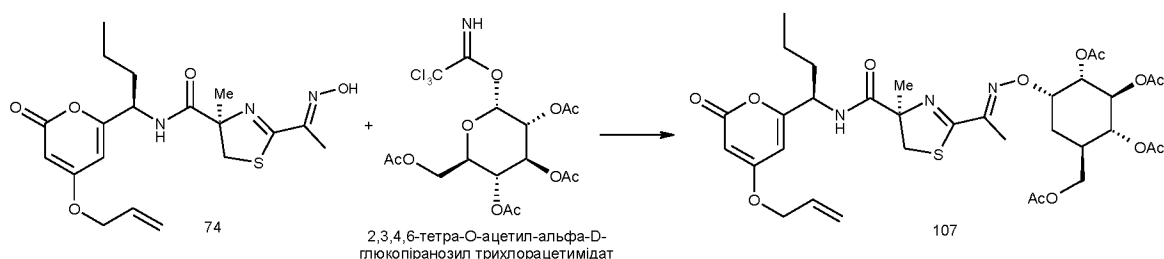
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6,85 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,14 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,82-1,67 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,30 (м, 2H), 0,89 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

MS (ES): m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 11 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 15 представлений приклад синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 15



Суміш 74 (37 мг; 0,091 ммоль), 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозил трихлорацетимідату (30 мг, 0,061 ммоль) і свіжоактивованих 4Å MS (244 мг) розчиняли/суспендували в CH_2Cl_2 (1,0 мл) і перемішували протягом 1 години при 23 °С. Потім температуру знижували до -20 °С, і повільно додавали TMSOTf (12 мкл; 0,064 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 23 °С і потім перемішували протягом ночі. Після цього реакційну суміш гасили шляхом додавання Et_3N , і отриману суспензію фільтрували через бішарову подушку з Celite® (зверху) і Na_2SO_4 (знизу). Тверді речовини ретельно промивали CH_2Cl_2 , і увесь фільтрат концентрували під вакуумом з отриманням жовто-оранжевого гелю, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан: EtOAc від 70:30 до 0:100) з отриманням неочищеної 107 (23 мг, 51 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,98-5,92 (м, 1H), 5,41-5,36 (м, 3H), 5,15 (дд, $J=2,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J=9,3, 2,8$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,8$, 1H), 4,65 (дд, $J=5,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,49 (дт, $J=5,6, 1,2$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=4,0, 2,7$, 2H), 3,93 (ддд, $J=8,8, 5,0, 3,4$, 1H), 3,53 (д, $J=11,6$, 1H), 3,21 (д, $J=11,6$, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (уш.с, 9H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

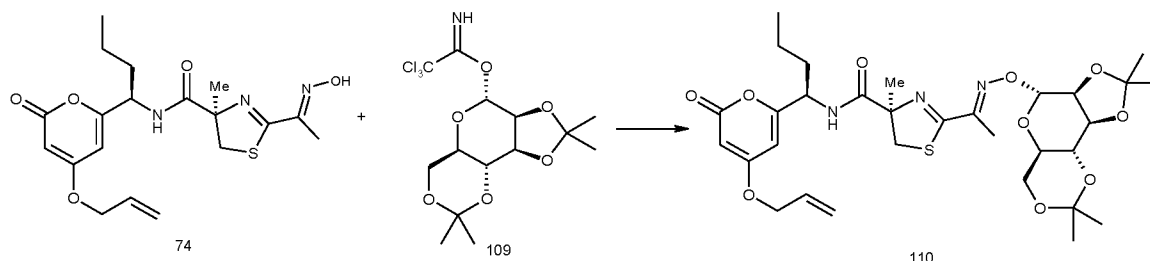
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 173,9, 170,8, 169,8, 169,8, 169,3, 167,5, 164,1, 162,4, 153,4, 130,7, 123,4, 119,8, 100,6, 98,7, 89,6, 84,88, 74,9, 70,2, 69,8, 67,9, 67,4, 63,3, 51,1, 40,0, 35,0, 24,9, 21,4, 21,0, 20,9, 20,9, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES+): m/z 738 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 760 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

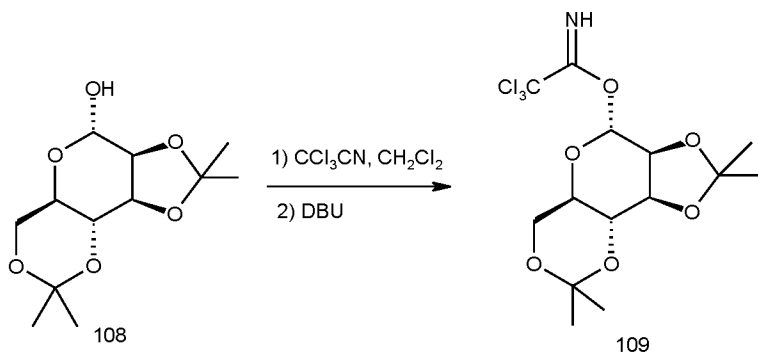
R_f: 0,21 (гексан: EtOAc 50:50).

На схемі 16 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 16



а) Синтез 109



До розчину 108 (570 мг, 2,190 ммоль) [отриманої як описано в *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 4839-4845] в безводному CH_2Cl_2 (11 мл) у вказаному порядку по краплях додавали CCl_3CN (2,20 мл, 21,90 ммоль) і DBU (66 мкл, 0,44 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і потім, концентрували під вакуумом. Отриманий темно-красний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією (SiO_2 , гексан+1 % $\text{Et}_3\text{N}:\text{EtOAc}$ +1 % Et_3N від 80:20 до 50:50) з отриманням 109 (827 мг; 93 % вихід) у вигляді твердої білої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц): δ 8,59 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,92 (дд, $J=5,9, 3,4$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,43 (ддд, $J=8,3, 6,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 2H), 4,03 (дд, $J=8,9, 4,2$ Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц): δ 160,8, 113,6, 109,6, 104,9, 84,9, 83,0, 79,4, 72,8, 67,2, 27,1, 26,1, 25,3, 24,9.

MS (ES): m/z 426-428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,64 (гексан:EtOAc 2:1).

b) Синтез 110

Свіжоприготований маточний розчин (840 мкл; 5 % моль) каталізатора $\text{Pd}(\text{PhCN})(\text{OTf})_2$ в CH_2Cl_2 , приготований шляхом перемішування $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (10 мг; 0,026 ммоль) і AgOTf (14 мг; 0,052 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,5 мл) при 23 °С протягом 5 хв, додавали до розчину 109 (50 мг; 0,124 ммоль) і 74 (61 мг; 0,161 ммоль) в CH_2Cl_2 , (700 мкл) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі, потім обробляли бензолом (1 мл) і відразу наносили на хроматографічну колонку (SiO_2 , CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98,2:1,8). В результаті виконання цієї процедури отримували сполуку 110 (27,5 мг, 34 % вихід) у вигляді піноподібної білої твердої речовини (переважно у вигляді α аномера).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,25 (с, 1H), 7,10 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,00-5,91 (м, 1H), 5,69 (уш.с, 1H), 5,42-5,30 (м, 3H), 4,93-4,91 (дд, $J=6,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,73 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,49 (уш.д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,22 (дд, $J=7,7, 3,9$ Гц, 1H), 4,08 (уш.д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,52 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,93-1,72 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49-1,28 (м, 11H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

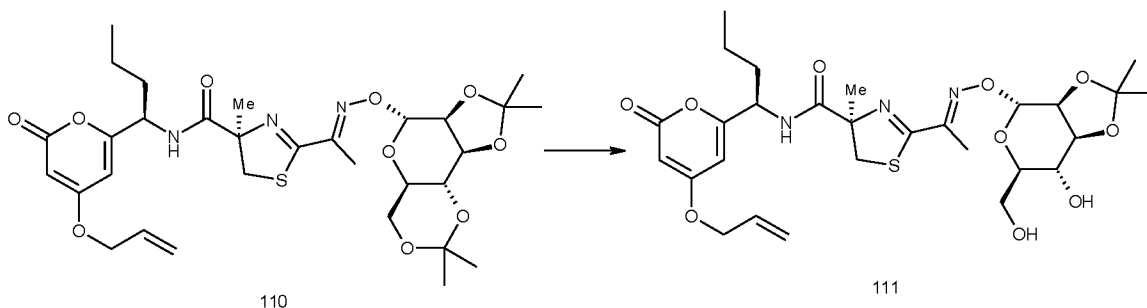
^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,0, 169,8, 167,5, 164,1, 162,5, 153,8, 130,8, 119,8, 113,0, 109,3, 109,0, 100,6, 89,6, 84,8, 84,7, 83,3, 80,0, 73,5, 69,7, 66,8, 51,1, 40,0, 35,0, 27,1, 26,1, 25,3, 24,9, 24,6, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES⁺): m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 672 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 50:1).

На схемі 17 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 17



Сполуку 110 (31 мг, 0,048 ммоль) розчиняли у водному розчині AcOH (80 %, 1,0 мл) і перемішували при 65 °С протягом 4 годин. Потім розчин розбавляли толуолом (1,5 мл), і леткі речовини випаровували під вакуумом, отримуючи маслянистий бежевий неочищений залишок. Випарювання водного розчину AcOH разом з толуолом виконували більше двох разів. Отриманий

неочищений залишок очищали колонковою хроматографією (SiO_2 , CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:1) з отриманням сполуки 111 (18 мг, 62 % вихід) у вигляді білої воскоподібної твердої речовини.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,99-5,92 (м, 1H), 5,72 (уш.с, 1H), 5,42-5,34 (м, 3H), 5,01 (дд, $J=6,0, 4,3$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,72 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,49 (уш.д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,25 (дд, $J=8,0, 4,3$ Гц, 1H), 3,97 (уш.д, $J=8,3, 5,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=11,5, 3,4$ Гц, 1H), 3,74 (д, $J=11,5, 5,8$ Гц, 1H), 3,54 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,42-1,31 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

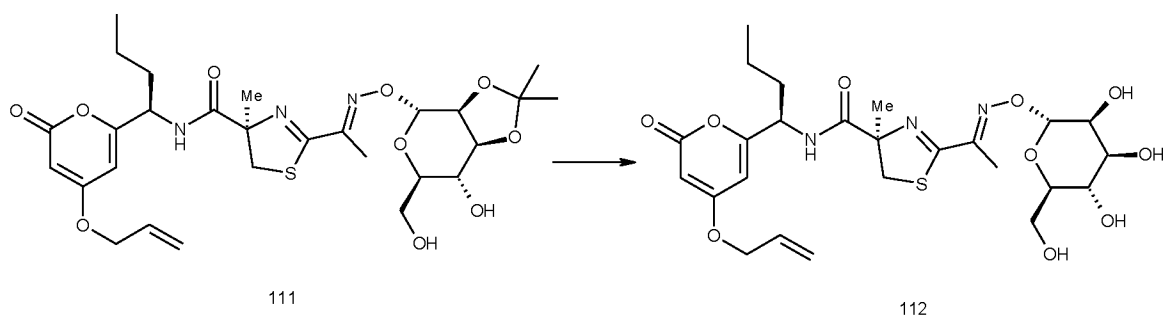
^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 174,0, 169,9, 167,6, 164,2, 162,4, 153,9, 130,7, 119,8, 113,0, 108,7, 100,7, 89,6, 84,7, 84,6, 82,7, 80,7, 71,0, 69,8, 64,5, 51,2, 40,1, 35,0, 26,1, 25,0, 24,7, 19,2, 13,7, 12,2.

MS (ES⁺): m/z 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 632 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 50:1).

На схемі 18 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 18



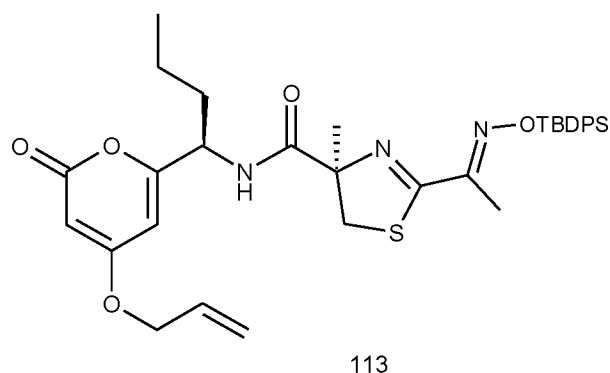
Розчин 111 (180 мг, 0,29 ммоль) у водному AcOH (80 %, 10 мл) нагрівали при 100 °С протягом 4 годин. Потім розчин розбавляли толуолом (10 мл), і леткі речовини випарювали під вакуумом, отримуючи маслянистий бежевий неочищений залишок. Випарювання водного AcOH разом з толуолом виконували кілька разів (x5) з отриманням бежевого неочищеного залишку, який очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10). Кінцеве очищення виконували за допомогою ВЕРХ на препаративній колонці C18 Symmetry зі швидкістю потоку 15 мл/хв із сумішшю $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ з отриманням сполуки 112 (60 мг, 36 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,00-5,92 (м, 1H), 5,72 (д, $J=2,5$, 1H), 5,44-5,34 (м, 3H), 4,72 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,50 (уш.д, $J=5,6$, 2H), 4,41 (дд, $J=5,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=6,8, 4,5$ Гц, 1H), 4,09 (тд, $J=6,4, 3,5$ Гц, 1H), 3,87 (дд, $J=11,6, 3,3$ Гц, 1H), 3,77 (дд, $J=11,6, 6,0$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,42-1,28 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 170,1, 167,9, 164,6, 162,5, 154,0, 130,7, 119,8, 110,5, 100,8, 89,6, 84,6, 80,8, 75,6, 71,9, 71,6, 69,9, 63,7, 51,2, 40,3, 34,9, 25,0, 19,2, 13,7, 12,5.

MS (ES⁺): m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 592 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 113



До розчину 74 (121 мг) в сухому DMF (3 мл) додавали імідазол (47 мг), DMAP (1 мг) і TBDPSCI (85 мкл), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 23 °С. Для гасіння реакції додавали насичений водний розчин NH_4Cl (10 мл), і суміш екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×10 мл) і розсолон (10 мл) і потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали. Неочищений залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на

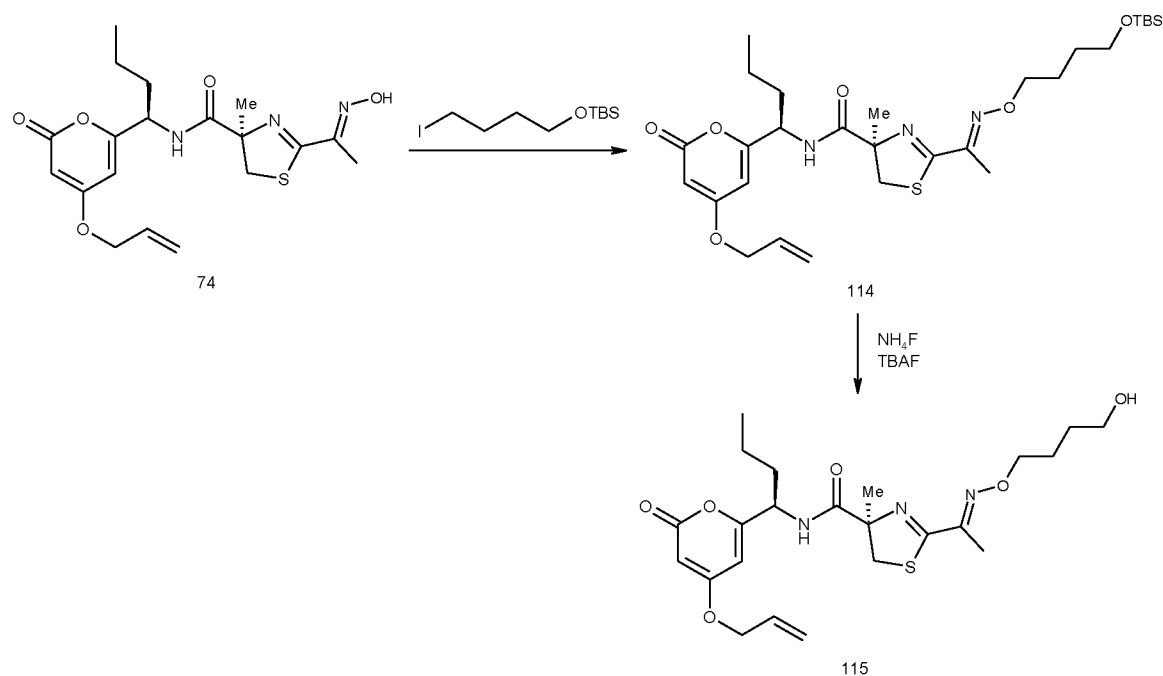
SiO₂ колонці шляхом елювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 0:100 з виходом через 30 хв сполуки 113 (108 мг, 56 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75-7,66 (м, 2H), 7,48-7,33 (м, 8H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,03-5,87 (м, 1H), 5,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,43-5,36 (м, 1H), 5,34 (дк, J=10,5, 1,2 Гц, 1H), 4,73 (к, J=8,0 Гц, 1H), 4,48 (дт, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 3,46 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,15 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,89 (дк, J=9,5, 6,8 Гц, 1H), 1,78 (дддд, J=13,6, 9,6, 7,9, 5,7 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,49-1,20 (м, 2H), 1,15 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

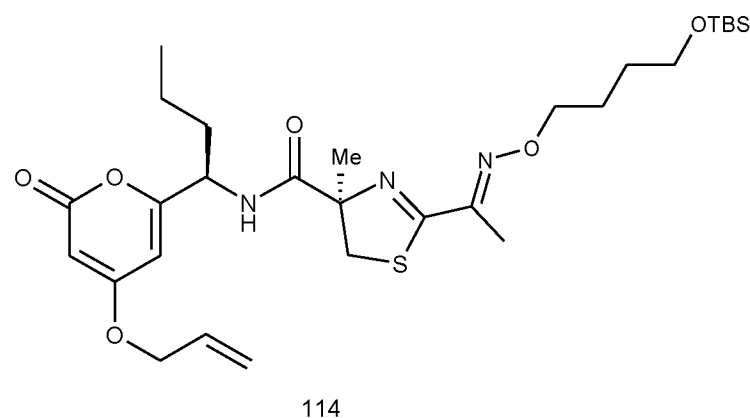
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,2, 169,7, 168,5, 164,1, 162,4, 157,2, 135,5, 132,8, 130,6, 129,9, 127,6, 119,6, 100,4, 89,4, 84,3, 69,6, 51,0, 39,7, 34,7, 27,1, 24,8, 19,6, 19,1, 13,6, 11,8.

На схемі 19 представлений приклад синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 19



Сполука 114



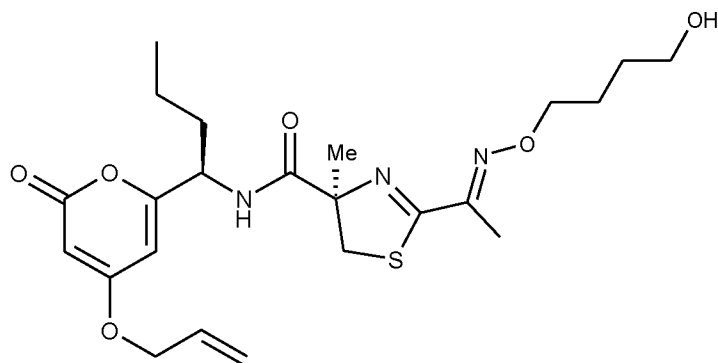
До розчину 74 (77 мг, 0,190 ммоль) в ацетоні (2 мл) при 23 °С додавали Cs₂CO₃ (310 мг, 0,952 ммоль) і трет-бутил(4-йодбутокси)диметилсилан (0,25 мл, 0,952 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі, фільтрували, промивали EtOAc і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO₂ колонці (CH₂Cl₂:EtOAc від 100:0 до 90:10) з виходом 114 (80 мг, 71 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,05-5,92 (м, 1H), 5,53 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,46-5,27 (м, 2H), 4,75 (ддд, J=8,8, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 4,58 (дт, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,58 (дд, J=11,5, 5,8 Гц, 1H), 3,19 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,19 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,97-1,70 (м, 4H), 1,60 (дд, J=8,7, 6,1 Гц, 2H), 1,52 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,49-1,34 (м, 4H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 175,0, 170,7, 168,0, 165,1, 163,9, 151,4, 131,1, 118,0, 99,5, 88,4, 84,2, 74,9, 69,6, 62,5, 50,8, 39,3, 33,9, 28,8, 25,4, 25,0, 23,5, 18,8, 17,7, 12,5, 10,4, -6,5.

MS (ES⁺): m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Сполука 115



115

До розчину 114 (70 мг, 0,118 ммоль) в безводному THF (1 мл) при 23 °С додавали фторид амонію (22 мг, 0,589 ммоль) і TBAF (0,60 мл, 1,0 М в THF, 0,589 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при 23 °С, гасили насиченим водним розчином NaCl, екстрагували CH_2Cl_2 (2×10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 колонці (CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) з виходом 115 (40 мг, 71 % вихід).

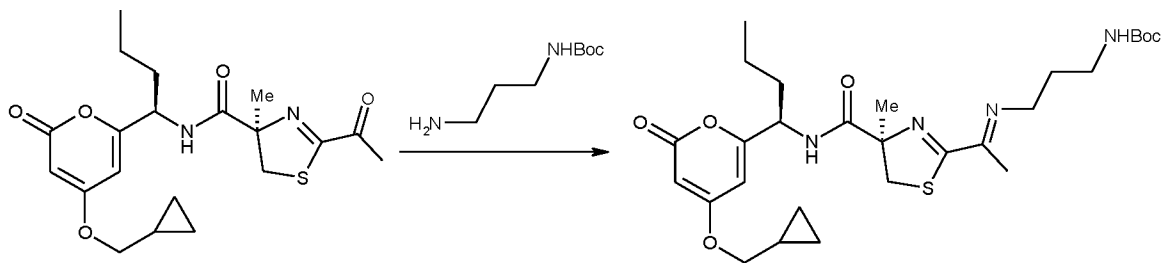
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,05-5,91 (м, 1H), 5,54 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,46-5,29 (м, 2H), 4,74 (дд, $J=9,1$, 5,8 Гц, 1H), 4,59 (дт, $J=5,5$, 1,6 Гц, 2H), 4,23 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,63-3,50 (м, 3H), 3,19 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,89-1,73 (м, 3H), 1,62 (дд, $J=8,9$, 6,2 Гц, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,45-1,32 (м, 1H), 0,99 (к, $J=8,1$, 7,4 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,9, 170,7, 168,0, 165,1, 163,9, 151,5, 131,1, 118,0, 99,5, 88,4, 84,2, 74,9, 69,6, 61,2, 50,7, 39,3, 33,8, 28,6, 25,3, 23,5, 18,8, 12,4, 10,3.

MS (ES⁻): m/z 478 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

На схемі 20 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 20



65

116

Сполука 116

До розчину 65 (42 мг, 0,103 ммоль) в безводному толуолі (1 мл) додавали N-Бос-1,3-пропандіамін (19 мг, 0,107 ммоль), $p\text{TsOH}$ (1 мг, 0,005 ммоль) і молекулярні сита і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через Celite®, і фільтрат випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 колонці (від гексан+1 % Et_3N до гексан: $\text{EtOAc}:\text{Et}_3\text{N}$ 1:1:0,01) з виходом 116 (29 мг, 50 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,10 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,22 (уш. с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 3,76 (дд, $J=7,1$, 2,8 Гц, 2H), 3,53 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,50 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,16 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,914-1,84 (м, 3H), 1,80-1,73 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,45-1,33 (м, 1H), 1,24-1,19 (м, 1H), 0,98-0,94 (м, 4H), 0,68-0,64 (м, 2H), 0,34-0,31 (м, 2H).

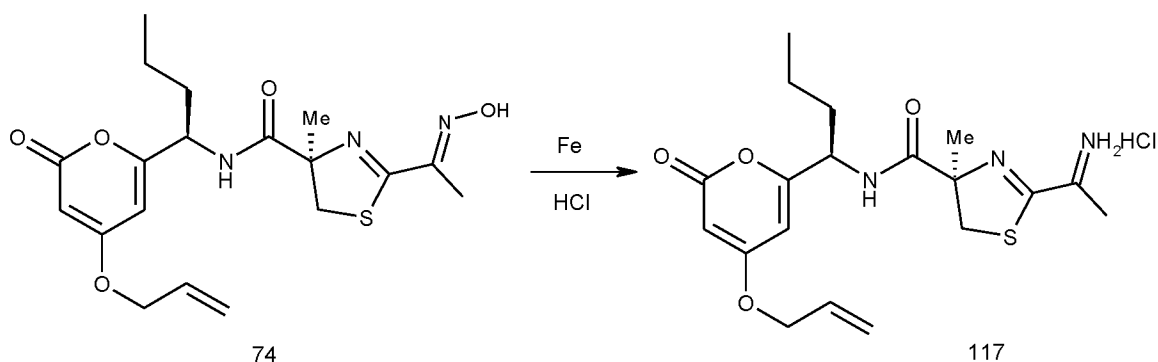
^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 174,1, 173,7, 170,1, 170,0, 164,1, 162,3, 156,0, 100,5, 88,9, 88,8, 85,6, 73,8, 50,9, 30,6, 34,9, 30,1, 28,4, 28,3, 24,9, 19,0, 14,78, 13,6, 9,4, 3,4, 3,3.

MS (ES⁺): m/z 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,55 (гексан: $\text{EtOAc}:\text{Et}_3\text{N}$ 9:1:0,01).

На схемі 21 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 21



Сполука 117

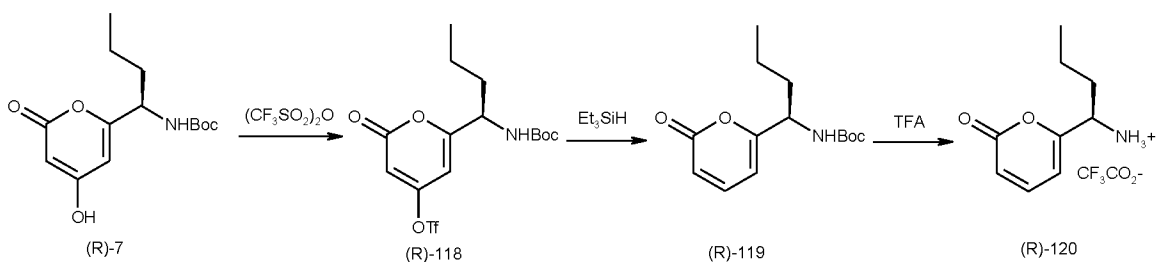
До розчину 74 (50 мг, 0,123 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали залізний порошок (14 мг, 0,24 ммоль) і концентровану HCl, і реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 3 годин. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином Na₂CO₃ і екстрагували 10 % MeOH в CH₂Cl₂. Органічний шар віділяли, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂:MeOH) з отриманням 117 (23 мг, 48 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,32-5,91 (м, 1H), 5,64-5,50 (м, 1H), 5,49-5,25 (м, 1H), 4,73 (дт, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 3,90-3,36 (м, 2H), 1,89-1,76 (м, 2H), 1,59-1,33 (м, 5H), 0,96 (ддд, J=8,6, 5,7, 1,8 Гц, 3H).

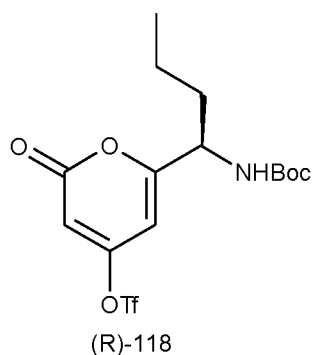
ПРИКЛАД 12. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ II

На схемі 22 представлені додаткові приклади синтезу проміжних сполук формули II.

Схема 22



Сполука (R)-118



Розчин трифлатного ангідриду (2,88 мл, 2,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (14 мл) повільно додавали при -20 °С до перемішуваного розчину (R)-7 (681 мг, 2,4 ммоль) і триетиламіну (0,4 мл, 2,88 ммоль). Після завершення додавання охолоджувальну баню видаляли і перемішування продовжували протягом 2,5 годин при 23 °С. Для виділення продукту реакції суміш промивали HCl (1 М), і водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (x3). Об'єднані органічні фази сушили над безводним MgSO₄, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали флеш-хроматографією (гексан/EtOAc) з отриманням (R)-118 (730 мг, 73 % вихід) у вигляді світло-жовтого масла.

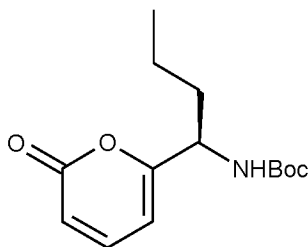
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,46 (д, J=7,4 Гц, 1H), 1,83 (ддт, J=12,8, 9,6, 6,2 Гц, 1H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,42-1,24 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 167,7, 161,3, 161,0, 154,9, 118,5 (к, $k=321,1$ Гц), 103,4, 98,6, 80,9, 53,0, 35,1, 31,1, 28,4, 19,2, 13,7.

MS (ES $^{+}$): m/z 438,0 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

R_f: 0,27 (гексан:EtOAc 9:1).

Сполука (R)-119



(R)-119

До розчину (R)-118 (660 мг, 1,59 ммоль) в дегазованому DMF (10,5 мл) додавали послідовно $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,367 мл, 0,32 ммоль) і триетилсилан (0,5 мл, 3,18 ммоль), і отриману суміш нагрівали до 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан:EtOAc) з отриманням (R)-119 (90 мг, 23 % вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини.

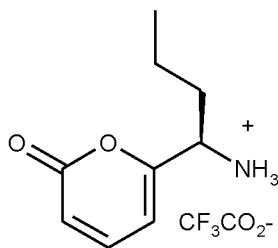
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,32-7,26 (м, 1H), 6,20 (дд, $J=9,4$, 1,0 Гц, 1H), 6,13 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,41 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,79 (ддт, $J=13,3$, 9,5, 6,5 Гц, 1H), 1,66 (дк, $J=13,9$, 7,7 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,38-1,24 (м, 1H), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 164,3, 162,3, 155,1, 143,7, 132,2, 129,7, 128,8, 128,6, 127,2, 123,5, 114,6, 102,7, 80,3, 52,8, 35,4, 29,8, 28,4, 19,2, 13,7.

MS (ES $^{+}$): m/z 290,3 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

R_f: 0,13 (гексан:EtOAc 4:1).

Сполука (R)-120



(R)-120

До розчину (R)-119 (84 мг, 0,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (11,3 мл) додавали TFA (3,46 мл) при 23 °С. Після перемішування протягом 2 годин суміш концентрували до сухого залишку з отриманням неочищеної (R)-120, яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

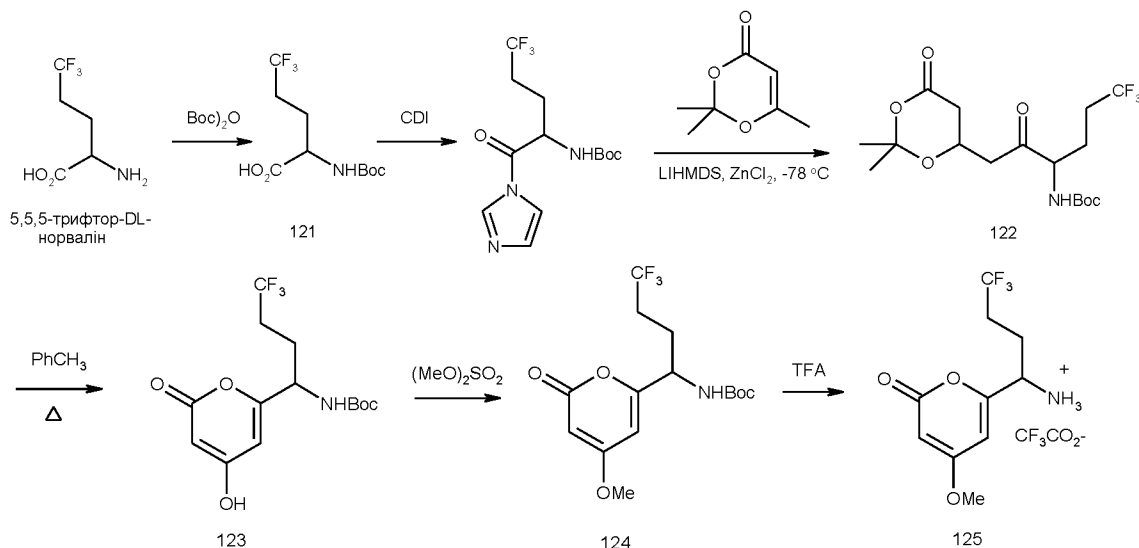
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51 (ддд, $J=9,6$, 6,5, 1,0 Гц, 1H), 7,27-6,99 (м, 1H), 6,49 (дд, $J=6,6$, 1,0 Гц, 1H), 6,35 (дт, $J=9,4$, 1,0 Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=9,0$, 6,1 Гц, 1H), 2,08-1,72 (м, 2H), 1,49-1,17 (м, 3H), 1,02-0,88 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 162,6, 159,2, 145,1, 129,9, 129,2, 126,3, 117,2, 107,1, 53,5, 34,3, 19,6, 13,7.

ПРИКЛАД 13. СИНТЕЗ ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 125

На схемі 23 наведений приклад синтезу проміжної сполуки 125.

Схема 23



Сполука 121

До розчину 5,5,5-трифтор-DL-норваліну (206 мг, 1,2 ммоль) і Na_2CO_3 (383 мг, 3,6 ммоль) в H_2O (2,4 мл) при 0°C по краплях додавали Вос-ангідрид (276 мг, 1,2 ммоль), розчинений в 1,4-діоксані (2,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 5 годин і потім розбавляли EtOAc і промивали 0,5 н. HCl (x2) і один раз насиченим водним розчином NaCl (x1). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної 121 (326 мг, 100 % вихід), який використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 4,17 (дд, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 2,36-2,14 (м, 2H), 2,08 (ддт, $J=16,2, 10,8, 5,4$ Гц, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,9, 158,0, 129,8 (к, $J_{\text{C-F}}=275$ Гц, CF_3), 80,7, 53,7, 31,2 (к, $J_{\text{C-F}}=29$ Гц, CH_2CF_3), 28,7, 25,4.

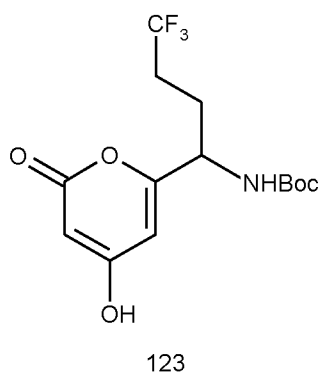
Сполука 122

В першому флаконі до розчину 121 (324 мг, 1,2 ммоль) в 2-Ме-THF (94,8 мл) порціями додавали CDI (203 мг, 1,25 ммоль) з виділенням газу. Цю суміш перемішували протягом 2 годин при 23°C . В другому флаконі до розчину LiHMDS (3,6 мл, 1,0 М в THF, 3,6 ммоль) в 2-Ме-THF (4,8 мл) при -78°C повільно додавали 2,2,6-триметил-4Н-1,3-діоксин-4-он (0,53 мл, 3,6 ммоль) в 2-Ме-THF (3,6 мл). Після перемішування за тієї ж температури протягом 1 години при -78°C додавали ZnCl_2 (488 мг, 3,6 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C . Першу суміш додавали через канюлю. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 4 годин і потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Екстракція EtOAc і сушіння органічних шарів над Na_2SO_4 дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc 9/1 до 7/3) з отриманням 122 (256 мг, 54 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,41 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,45 (д, $J=3,3$ Гц, 2H), 2,29-2,01 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,41 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 201,7, 164,05, 160,6, 155,4, 126,6 (к, $J_{\text{C-F}}=276$ Гц, CF_3), 107,3, 96,9, 80,7, 58,3, 43,6, 29,9 (к, $J_{\text{C-F}}=29$ Гц, CH_2CF_3), 28,1, 24,9, 24,7, 23,1.

Сполука 123

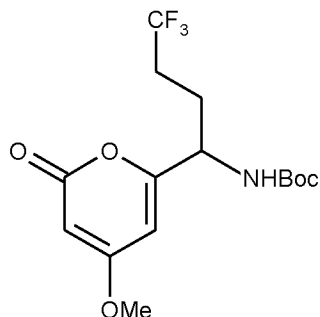


Розчин 122 (253 мг, 0,640 ммоль) в толуолі (6,4 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником

протягом 30 хв. Після охолодження до 23°C його випарювали до сухого залишку, і неочищений залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash сумішшю гексан/EtOAc 60:40 до 40:60 з отриманням через 20 хв 123 (121 мг, 56 % вихід) у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,05 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 2,30-1,75 (м, 4H), 1,36 (с, 9H).

Сполука 124



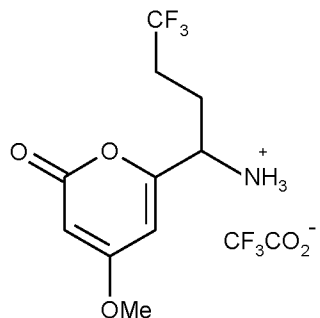
124

Суміш 123 (119 мг, 0,353 ммоль), ацетону (3,5 мл), K_2CO_3 (244 мг, 1,76 ммоль) і диметилсульфату (0,17 мл, 0,475 ммоль) перемішували при 23 °C протягом 2 годин. Фільтрування через Celite® і промивання EtOAc дали неочищений залишок, який очищали хроматографією в системі CombiFlash через силікагель із сумішшю гексан/EtOAc 100:0 до 0:100 з виходом через 20 хв 124 (111 мг, 90 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,45 (к, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,24-1,79 (м, 4H), 1,41 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 170,8, 163,8, 161,7, 154,8, 126,5 (к, $J_{\text{C-F}}=276$ Гц, $\underline{\text{CF}_3}$), 100,3, 88,7, 80,6, 56,0, 51,5, 30,5 (к, $J_{\text{C-F}}=29$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CF}_3}$), 28,2, 25,8.

Сполука 125



125

До розчину 124 (109 мг, 0,310 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) додавали TFA (1,2 мл). Після перемішування протягом 1 години при 23 °C суміш випарювали до сухого залишку і потім випарювали з толуолом для видалення TFA з отриманням неочищеної 125 (113 мг), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

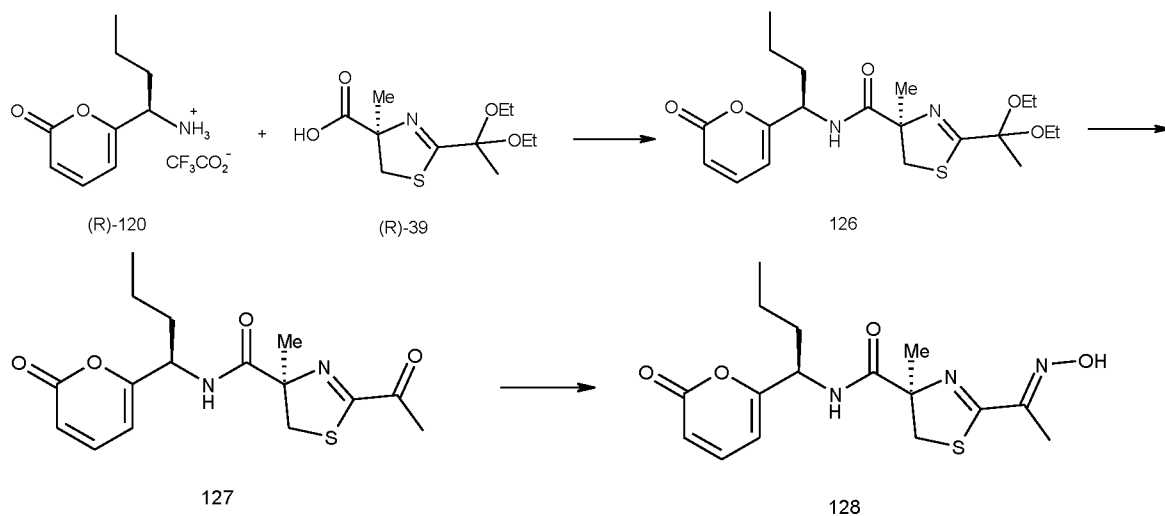
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,71 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,44-2,11 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 172,2, 165,1, 157,8, 127,9 (к, $J_{\text{C-F}}=275$ Гц, $\underline{\text{CF}_3}$), 105,3, 90,8, 57,3, 52,4, 30,5 (к, $J_{\text{C-F}}=30$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CF}_3}$), 24,8 (к, $J_{\text{C-F}}=3,1$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3}$).

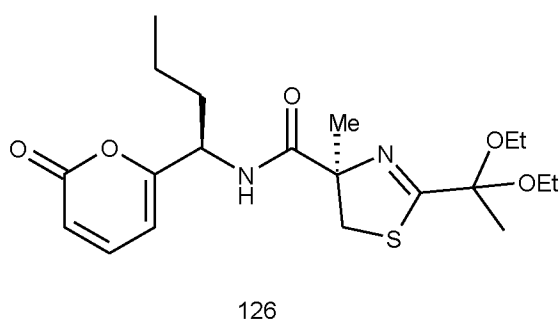
ПРИКЛАД 14. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 24 представлений ще один приклад синтезу додаткових сполук формули I.

Схема 24



Сполука 126



Суспензію (R)-120 (90 мг, 0,032 ммоль) і (R)-39 (84 мг, 0,32 ммоль) випарювали 3 рази разом з толуолом для видалення води, потім суміш розчиняли в CH_2Cl_2 (2,2 мл), додавали HATU (122 мг, 0,032 ммоль), HOAt (44 мг, 0,32 ммоль) і DIPEA (0,22 мл, 0,1,28 ммоль), і суміш перемішували при 23°C протягом ночі. Розбавляли CH_2Cl_2 , органічний шар промивали 0,5M HCl і насиченим водним розчином NaCl і, нарешті, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc 6/4) з отриманням 126 (100 мг, 77 % вихід).

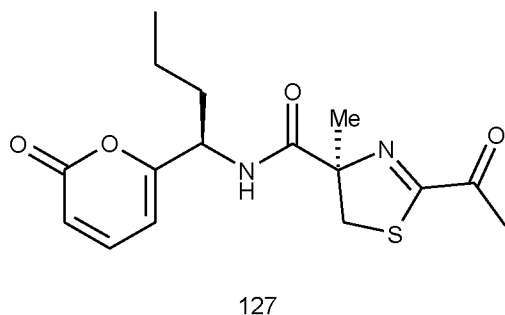
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,26-7,20 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=9,4$, 1,0 Гц, 1H), 6,06 (дд, $J=6,5$, 1,1 Гц, 1H), 4,75 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,65-3,37 (м, 4H), 3,15 (дд, $J=11,7$, 1,0 Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,60 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,54 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,44-1,28 (м, 2H), 1,21 (кд, $J=7,2$, 1,0 Гц, 6H), 0,93 (тд, $J=7,3$, 0,9 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 177,2, 174,4, 163,5, 161,5, 143,2, 114,7, 102,4, 100,2, 85,1, 57,8, 57,7, 51,0, 40,4, 34,8, 25,3, 23,7, 19,1, 15,2 (x2), 13,5.

MS (ES⁺): m/z 433,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,33 (гексан:EtOAc 1:3).

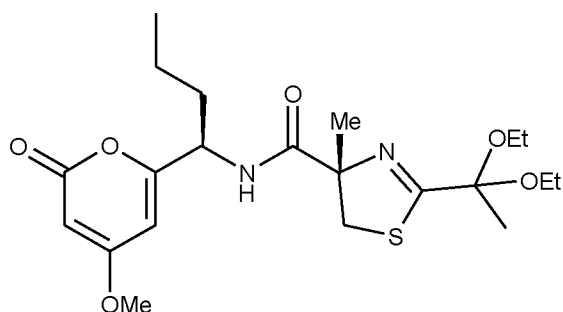
Сполука 127



Суміш 126 (100 мг, 0,24 ммоль), пентану (7,3 мл) і мурашиної кислоти (4,87 мл) інтенсивно

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 193,2, 173,2, 170,4, 162,7, 161,7, 143,4, 114,9, 103,0, 86,1, 51,1, 40,1, 35,0, 26,3, 24,6, 19,1, 13,6.

Сполука 129



129

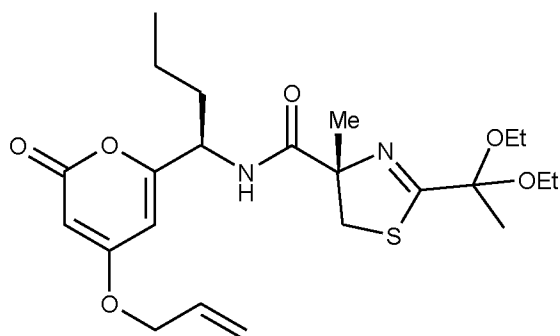
Суміш (S)-39 (410 мг, 1,6 ммоль) і (R)-23 (488 мг, 1,6 ммоль) випарювали разом з толуолом, і потім додавали HATU (597 мг, 1,6 ммоль) і HOAt (215 мг, 1,6 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца вводили CH_2Cl_2 (11 мл) і DIPEA (1,1 мл, 6,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням 0,5 н. HCl (x2) і насиченим водним розчином NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії на SiO_2 колонці шляхом елюювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50 з виходом через 15 хв 129 (458 мг, 66 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,02 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,93 (м, 1H), 5,41 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,65 (тд, $J=8,4$, 6,2 Гц, 1H), 3,78 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,52 (м, 4H), 3,15 (дд, $J=11,7$, 0,7 Гц, 1H), 1,84 (ддд, $J=13,4$, 9,4, 6,7 Гц, 1H), 1,64 (дд, $J=8,9$, 5,5 Гц, 1H), 1,59 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,21 (м, 6H), 0,89 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 177,7, 175,8, 172,2, 165,4, 164,2, 101,4, 101,0, 89,7, 86,4, 58,9, 58,8, 57,2, 52,1, 41,6, 35,8, 26,3, 24,9, 20,2, 16,5 (x2), 14,8.

MS (ES⁺): m/z 463,3 $[M+Na]^+$.

Сполука 130



130

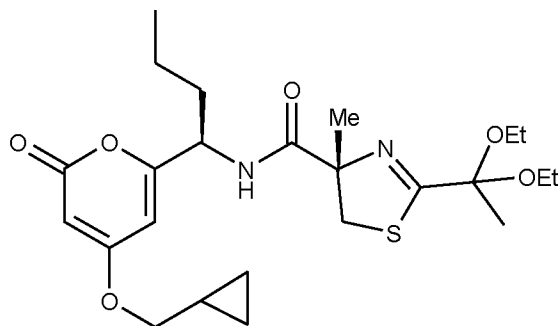
Суміш (S)-39 (269 мг, 1,0 ммоль) і (R)-30 (337 мг, 1,0 ммоль) випарювали разом з толуолом і потім додавали HATU (392 мг, 1,0 ммоль) і HOAt (141 мг, 1,0 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца вводили CH_2Cl_2 (7,2 мл) і DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням 0,5 н. HCl (x2) і насиченим водним розчином NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії на SiO_2 колонці шляхом елюювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50 з отриманням через 15 хв 130 (240 мг, 50 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,94 (дд, $J=8,6$, 3,3 Гц, 1H), 5,80 (м, 2H), 5,22 (м, 3H), 4,51 (дк, $J=11,6$, 5,4, 4,0 Гц, 1H), 4,34 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,38 (м, 5H), 2,99 (дд, $J=11,7$, 3,6 Гц, 1H), 1,68 (дтд, $J=11,2$, 8,0, 7,4, 3,9 Гц, 1H), 1,50 (тq, $J=8,4$, 4,6, 3,9 Гц, 1H), 1,42 (д, $J=3,4$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J=3,4$ Гц, 3H), 1,04 (ддт, $J=11,0$, 6,9, 3,0 Гц, 6H), 0,73 (тд, $J=7,5$, 3,3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 176,2, 174,3, 169,6, 163,8, 162,9, 130,6, 119,2, 100,0, 99,7, 89,1, 85,0, 69,4, 57,5, 57,4, 50,7, 40,2, 34,4, 24,9, 23,5, 18,8, 15,1, 13,4.

MS (ES⁺): m/z 489,2 $[M+Na]^+$.

Сполука 131



131

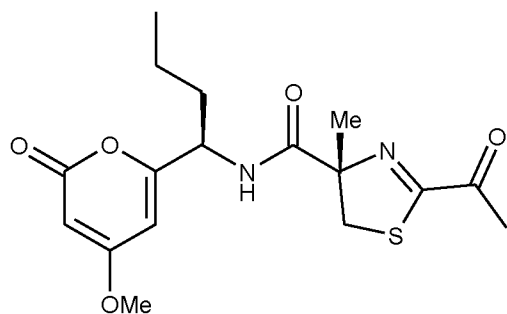
Суміш (S)-39 (408 мг, 1,6 ммоль) і (R)-32 (548 мг, 1,6 ммоль) випарювали разом з толуолом, і потім додавали НАТУ (593 мг, 1,6 ммоль) і HOAt (214 мг, 1,6 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца вводили CH_2Cl_2 (11 мл) і DIPEA (1,1 мл, 6,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням HCl 0,5 н. (x2) і насиченим водним розчином NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії на SiO_2 колонці шляхом елюювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50 з отриманням через 15 хв 131 (343 мг, 46 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,92 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,81 (дт, $J=2,2, 0,7$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 4,51 (тд, $J=8,4, 6,1$ Гц, 1H), 3,93 (кд, $J=7,2, 0,6$ Гц, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,38 (м, 5H), 3,00 (дд, $J=11,7, 0,7$ Гц, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,42 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,14 (м, 2H), 1,05 (м, 7H), 0,74 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,49 (м, 2H), 0,18 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 176,1, 174,3, 170,0, 163,9, 162,7, 100,0, 99,8, 88,5, 85,0, 73,6, 57,5, 57,3, 50,7, 40,2, 34,4, 24,9, 23,5, 18,8, 15,1, 13,4, 9,3, 3,2 (x2).

MS (ES⁺): m/z 503,3 $[M+Na]^+$.

Сполука 132



132

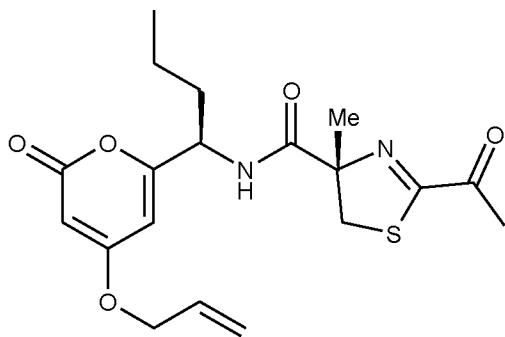
Суміш 129 (458 мг, 1,07 ммоль), пентану (24 мл) і мурашиної кислоти (16 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С. Леткі речовини концентрували під вакуумом з толуолом до сухого залишку з отриманням неочищеної 132 (398 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без очищення.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,93 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,99 (дд, $J=2,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,45 (дд, $J=2,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,68 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,67 (дд, $J=12,0, 1,3$ Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=11,9, 1,2$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,50 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 1,30 (м, 2H), 0,92 (тд, $J=7,3, 1,2$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 194,4, 174,5, 172,2, 171,5, 165,5, 163,3, 101,8, 89,9, 87,4, 57,3, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8.

MS (ES⁺): m/z 367,3 $[M+H]^+$.

Сполука 133



133

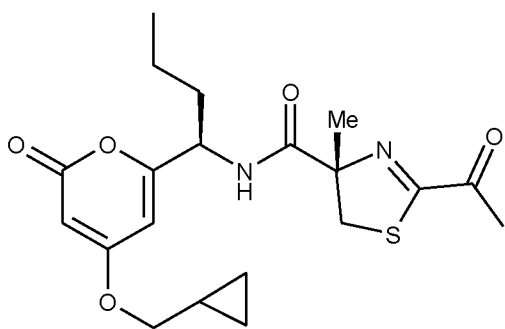
Суміш 130 (240 мг, 0,6 ммоль), пентану (12,5 мл) і мурашиної кислоти (8,4 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С. Леткі речовини концентрували під вакуумом з толуолом до сухого залишку з отриманням неочищеної 133 (252 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,94 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,99 (м, 3H), 5,41 (м, 4H), 4,69 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,51 (дк, $J=5,8, 1,4$ Гц, 2H), 3,67 (дд, $J=12,0, 1,1$ Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=11,9, 1,2$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,50 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,30 (тт, $J=14,3, 6,8$ Гц, 3H), 0,92 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 194,4, 174,5, 171,0, 166,2, 163,4, 159,6, 131,8, 120,9, 102,0, 90,7, 87,4, 70,9, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8.

MS (ES $^+$): m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 134



134

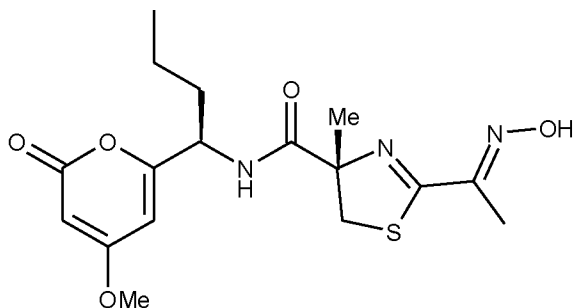
Суміш 131 (343 мг, 1,07 ммоль), пентану (18 мл) і мурашиної кислоти (12 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С. Леткі речовини концентрували під вакуумом з толуолом до сухого залишку з отриманням неочищеної 134 (360 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,93 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,69 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,79 (дд, $J=7,1, 2,7$ Гц, 2H), 3,68 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=11,9, 0,6$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,86 (ддт, $J=14,0, 9,1, 7,1$ Гц, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,29 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 0,68 (м, 3H), 0,35 (дт, $J=6,2, 4,9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 194,4, 174,5, 173,6, 171,4, 165,5, 163,2, 102,1, 90,1, 87,4, 75,1, 52,4, 41,5, 35,8, 27,6, 25,7, 20,3, 14,8, 10,6, 4,7, 4,6.

MS (ES $^+$): m/z 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сполука 135



135

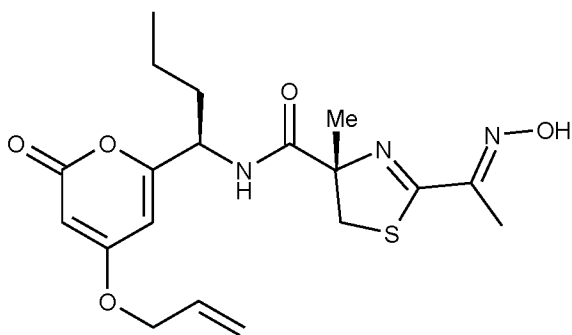
Суміш 132 (392 мг, 1,07 ммоль), етанолу (12 мл), води (12 мл), гідроксиламін гідрохлориду (550 мг, 7,9 ммоль) і NaOAc (395 мг, 4,8 ммоль) перемішували протягом ночі при 23 °С. Потім етанол концентрували під вакуумом, додавали насичений водний розчин NaCl, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50) з отриманням 135 (231 мг, 57 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,10 (с, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,92 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,40 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,61 (кд, J=7,4, 6,7, 1,5 Гц, 1H), 3,73 (д, J=1,7 Гц, 3H), 3,45 (дд, J=11,6, 1,8 Гц, 1H), 3,12 (дд, J=11,6, 1,6 Гц, 1H), 2,10 (м, 3H), 1,76 (м, 1H), 1,62 (дддт, J=13,6, 9,6, 5,7, 2,0 Гц, 1H), 1,40 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,19 (м, 2H), 0,81 (тд, J=7,3, 1,6 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,4, 170,9, 168,4, 164,4, 162,3, 151,8, 100,0, 88,3, 84,0, 55,8, 50,7, 39,6, 34,2, 24,3, 18,7, 13,3, 10,8.

MS (ES⁺): m/z 382,3 [M+H]⁺.

Сполука 136



136

Суміш 133 (239 мг, 0,61 ммоль), етанолу (6,7 мл), води (6,7 мл), гідроксиламін гідрохлориду (314 мг, 4,5 ммоль) і NaOAc (225 мг, 2,7 ммоль) перемішували протягом ночі при 23 °С. Потім етанол концентрували під вакуумом, додавали насичений водний розчин NaCl, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелю (гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50) з отриманням 136 (131 мг, 53 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,14 (с, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,01 (т, J=1,7 Гц, 1H), 5,94 (дддд, J=16,0, 9,7, 6,3, 5,1 Гц, 1H), 5,46 (т, J=1,7 Гц, 1H), 5,39 (дк, J=17,2, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (дп, J=10,5, 1,1 Гц, 1H), 4,69 (к, J=7,7 Гц, 1H), 4,49 (дт, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 3,54 (дт, J=11,6, 1,0 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=11,6, 1,3 Гц, 1H), 2,19 (м, 3H), 1,83 (дтд, J=9,8, 7,7, 6,1 Гц, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,47 (м, 3H), 1,25 (м, 3H), 0,88 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,5, 169,9, 168,1, 164,6, 162,3, 152,6, 130,5, 119,6, 100,6, 89,4, 84,3, 69,6, 51,0, 40,0, 34,5, 24,4, 18,9, 13,5, 11,2.

MS (ES⁺): m/z 408,2 [M+H]⁺.

Сполука 137

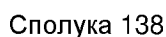


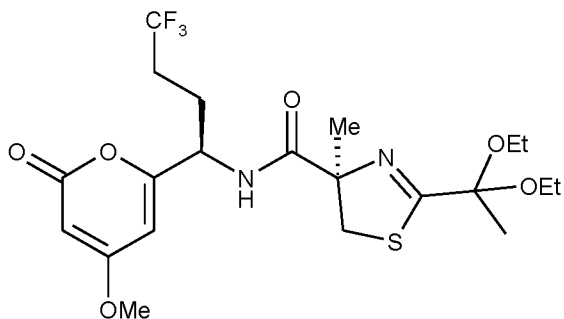
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,45 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 4,67 (к, J=7,7 Гц, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=11,5, 0,7 Гц, 1H), 2,17 (д, J=0,7 Гц, 3H), 1,82 (ддт, J=13,7, 9,2, 6,8 Гц, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,25 (м, 2H), 0,86 (м, 3H), 0,62 (м, 2H), 0,30 (м, 2H).

MS (ES+): m/z 422,1 [M+H]⁺.

На схемі 26 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I:

Схема 26





138

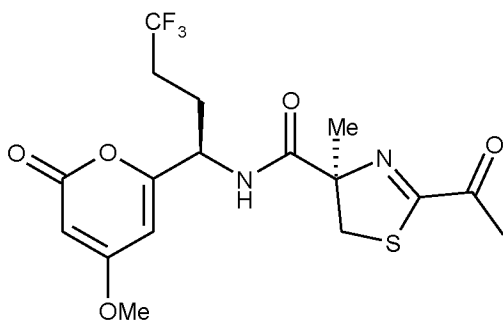
Суміш 125 (113 мг, 0,310 ммоль) і (R)-39 (85 мг) випарювали разом з толуолом, і додавали потім НАТУ (128 мг) і HOAt (47 мг). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца вводили CH_2Cl_2 (2,2 мл) і DIPEA (0,24 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням HCl 0,5 н. (x2) і насиченим водним розчином NaCl. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії на SiO_2 колонці шляхом елюювання сумішшю гексан/EtOAc від 80:20 до 50:50 з отриманням через 30 хв 138 (47 мг, 31 % вихід). Також виділяли сполуку епі-138 з аналогічним виходом.

Сполука 138

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,18 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,82 (тд, $J=9,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,65-3,42 (м, 5H), 3,17 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,24-2,07 (м, 3H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,21 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 177,2, 174,7, 170,5, 163,2, 161,0, 126,4 (к, $J_{C-F}=276$ Гц, CF_3), 100,3, 100,2, 88,8, 85,1, 57,8, 57,6, 56,0, 49,8, 40,2, 30,5 (к, $J_{C-F}=30$ Гц, CH_2CF_3), 25,5, 25,3, 23,7, 15,12.

Сполука 139



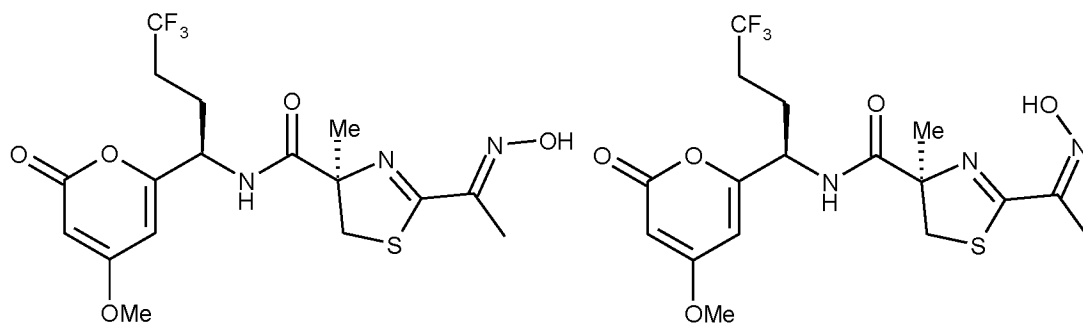
139

Суміш 138 (47 мг, 0,095 ммоль), пентану (2,4 мл) і мурашиної кислоти (1,6 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин при 23 °С. Леткі речовини концентрували під вакуумом з толуолом до сухого залишку з отриманням 139. Залишок використовували на наступному етапі без очищення.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,17 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,47 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,83 (к, $J=7,4, 6,7$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,62 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,28 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,23-2,04 (м, 4H), 1,56 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 193,1, 173,6, 170,6, 163,5, 162,6, 160,0, 126,4 (к, $J_{C-F}=276$ Гц, CF_3), 101,2, 89,1, 86,0, 56,2, 50,0, 40,0, 30,5 (к, $J_{C-F}=30$ Гц, CH_2CF_3), 26,3, 25,8, 24,6.

Сполуки 140 і 140a



140

140a

Суміш 139 (40 мг, 0,095 ммоль), етанолу (1,0 мл), води (1,0 мл), гідроксиламін гідрохлориду (49 мг, 0,7 ммоль) і NaOAc (35 мг, 0,43 ммоль) перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім етанол концентрували під вакуумом, додавали насичений водний розчин NaCl, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали в системі флеш-хроматографії на SiO₂ колонці шляхом елюювання сумішшю гексан/EtOAc від 100:0 до 50:50 протягом 50 хв. Це очищення дозволило виділити обидва стереоізомери, 140 (21,8 мг, 53 % вихід за 2 етапи) і 140a (4,8 мг, 12 % вихід).

140

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,91 (с, 1H), 7,25 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82 (к, J=8,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,23 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,22-2,02 (м, 4H), 1,53 (с, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,5, 170,6, 168,2, 163,7, 160,4, 153,2, 126,4 (к, J_{C-F}=276 Гц, CF₃), 101,0, 89,1, 84,3, 56,1, 50,0, 39,8, 30,5 (к, J_{C-F}=30 Гц, CH₂CF₃), 25,7, 24,8, 11,2.

140a

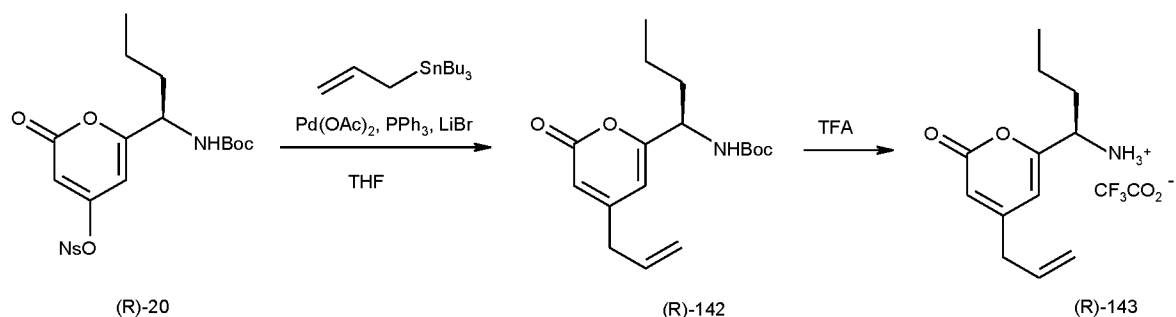
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,12 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,80 (к, J=8,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,56 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,25 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,20-1,96 (м, 4H), 1,48 (с, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,4, 170,7, 168,3, 163,9, 160,5, 153,1, 126,4 (к, J_{C-F} = 277 Гц, CF₃), 101,1, 93,3, 89,0, 84,3, 56,2, 50,1, 40,1, 30,5 (к, J_{C-F} = 30 Гц, CH₂CF₃), 25,4, 24,4, 11,2.

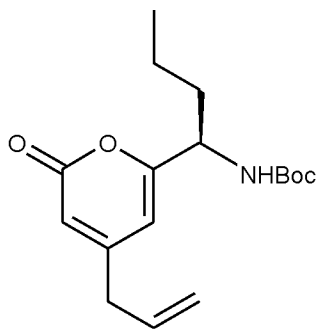
ПРИКЛАД 15. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ II

На схемі 27 представлені додаткові приклади синтезу проміжних сполук формули II.

Схема 27



Синтез (R)-142



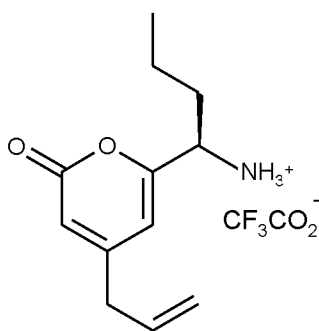
(R)-142

До розчину (R)-20 (30 мг, 0,64 ммоль) в THF (11 мл) при 23°C додавали ацетат паладію (II) (7 мг, 0,032 ммоль), трифенілфосфін (17 мг, 0,064 ммоль) і літію бромід (167 мг, 1,92 ммоль). Реакційна суміш змінила колір з жовтого на оранжевий, її перемішували протягом 10 хв при 23°C, і при 23 °C додавали алілтрибутилолово (0,34 мл, 1,088 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин і концентрували під вакуумом. До неочищеного залишку додавали водний розчин 2М KF, і суміш перемішували протягом 30 хвилин при 23 °C. Фільтрування через Celite® і промивання Et₂O дали неочищений залишок, який очищали в автоматичній системі для флеш-хроматографії (SiO₂) з виходом (R)-142 (46,8 мг, 24 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,48 (дк, J=15,7, 6,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,18 (дд, J=16,3, 1,8 Гц, 1H), 5,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,46-4,31 (м, 1H), 1,93 (дд, J=6,8, 1,6 Гц, 2H), 1,86-1,63 (м, 2H), 1,39-1,23 (м, 2H), 0,98-0,86 (м, 3H).

MS (ES⁺): m/z 330,3 [M+Na]⁺.

Синтез (R)-143



(R)-143

До розчину (R)-142 (46,8 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,7 мл) додавали TFA (0,5 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш випарювали до сухого залишку з отриманням неочищеної (R)-143 (48,9 мг, 100 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

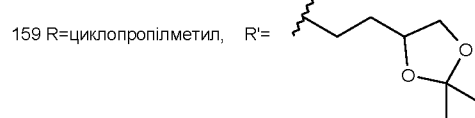
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,24 (дд, J=12,9, 8,5 Гц, 2H), 5,81 (тд, J=17,3, 7,3 Гц, 1H), 5,38 (д, J=10,1 Гц, 1H), 5,16 (д, J=17,1 Гц, 1H), 3,88 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,07-1,83 (м, 2H), 1,42-1,22 (м, 2H), 1,04-0,78 (м, 3H).

MS (ES⁺): m/z 230,3 [M+Na]⁺, 208,3 [M+H]⁺.

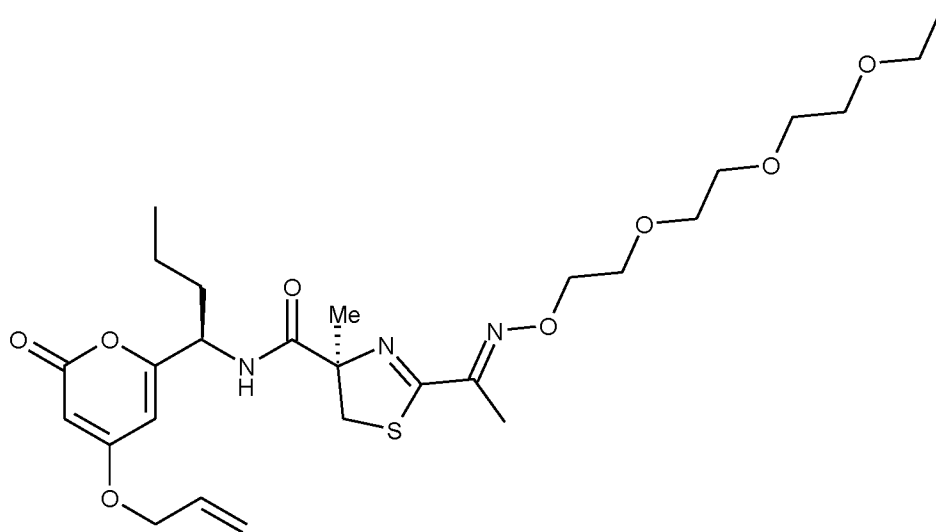
ПРИКЛАД 16. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 28 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 28



Синтез 144



144

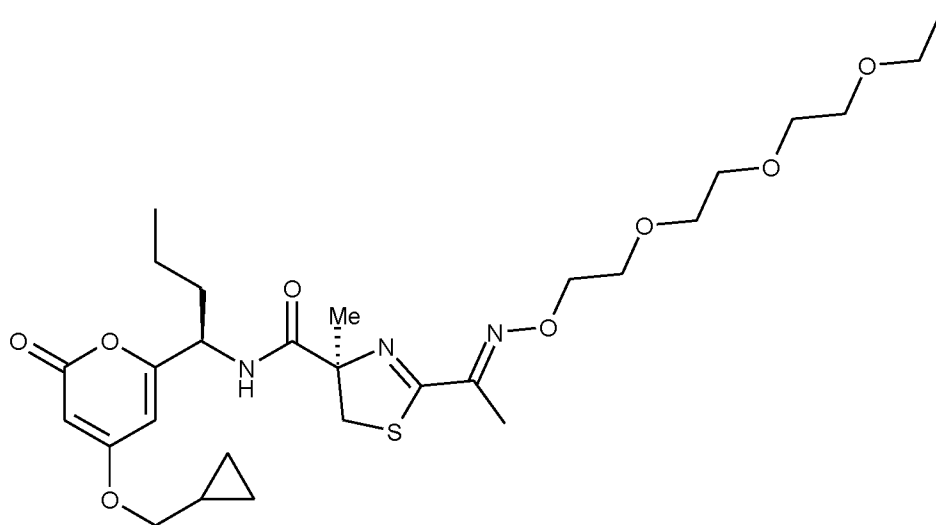
До розчину 74 (75 мг, 0,184 ммоль) в ацетоні (2 мл) при 23 °С додавали K_2CO_3 (127 мг, 0,920 ммоль) і 2-[2-(2-етоксіетокси)етоксі]етил йодид (233 мг, 0,920 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали EtOAc і випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 (від CH_2Cl_2 до CH_2Cl_2 :EtOAc 4:4) з виходом 144 (60 мг, 58 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,86 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,04-5,95 (м, 1H), 5,54 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,48-5,23 (м, 2H), 4,75 (дт, $J=9,2, 5,8$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,67-3,58 (м, 7H), 3,59-3,50 (м, 4H), 3,20 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,50-1,31 (м, 2H), 1,17 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,9, 170,7, 167,8, 165,1, 164,0, 152,1, 131,2, 118,0, 99,5, 88,4, 84,3, 74,3, 70,3, 70,2, 70,1, 69,6, 69,5, 69,0, 66,1, 50,8, 39,3, 33,8, 23,5, 18,8, 14,1, 12,5, 10,5.

MS (ES $^+$): m/z 568,2 $[M+H]^+$, 590,2 $[M+Na]^+$.

Синтез 145



145

До розчину 76 (74 мг, 0,176 ммоль) в ацетоні (2 мл) при 23 °С додавали K_2CO_3 (121 мг, 0,879 ммоль) і 2-[2-(2-етоксіетокси)етоксі]етил йодид (223 мг, 0,879 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали EtOAc випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 (від CH_2Cl_2 до CH_2Cl_2 :EtOAc 6:4) з виходом 145 (79 мг, 79 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,86 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,75

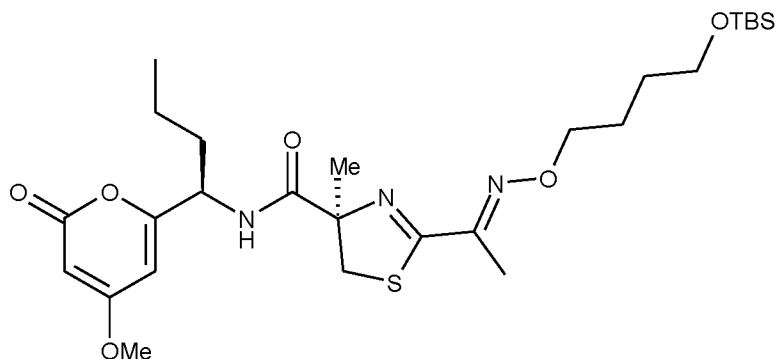
(тд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,33 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,86 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,66-3,59 (м, 7H), 3,59-3,44 (м, 4H), 3,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,90-0,76 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,49-1,34 (м, 3H), 1,25-1,21 (м, 1H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,67-0,57 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 176,3, 176,2, 172,5, 169,1, 166,6, 165,2 (x2), 153,5, 101,0, 89,3, 85,7 (x2), 75,7, 75,3, 71,6 (x2), 71,5, 70,9, 70,4, 67,5, 52,2, 52,1, 40,7, 35,3, 35,2, 24,9, 20,2, 15,5, 13,9, 11,9, 10,4, 3,7.

MS (ES⁺): m/z 582,2 [M+H]⁺, 604,2 [M+Na]⁺.

Rf: 0,43 (CH_2Cl_2 :EtOAc 6:4).

Синтез 146



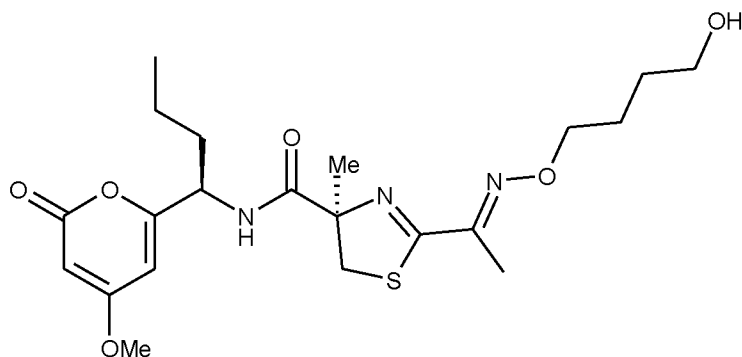
146

До розчину 1 (85 мг, 0,22 ммоль) в ацетоні (2 мл) при 23 °С додавали Cs_2CO_3 (363 мг, 1,1 ммоль) і трет-бутил(4-йодбутоксидиметилсилан (0,3 мл, 1,1 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Випарювання реакційної суміші до сухого залишку з наступним чищенням флеш-хроматографією на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) дало 146 (100 мг, 30 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,86 (т, J=2,5 Гц, 1H), 5,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,21 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,62 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=11,8, 3,1 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=14,5, 9,4 Гц, 2H), 2,15 (д, J=2,5 Гц, 3H), 1,96-1,50 (м, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,42-1,26 (м, 2H), 0,94 (д, J=7,3 Гц, 3H), 0,86 (с, 6H), 0,02 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 170,8, 167,9, 164,0, 162,5, 162,4, 151,4, 100,1, 100,0, 88,5, 84,3, 75,4, 74,1, 62,7, 55,9, 50,9, 39,8, 34,7, 30,0 (x2), 29,1, 25,9, 25,6, 24,7, 19,0, 18,3, 13,6, 11,8, 6,3, -5,3.

Синтез 147



147

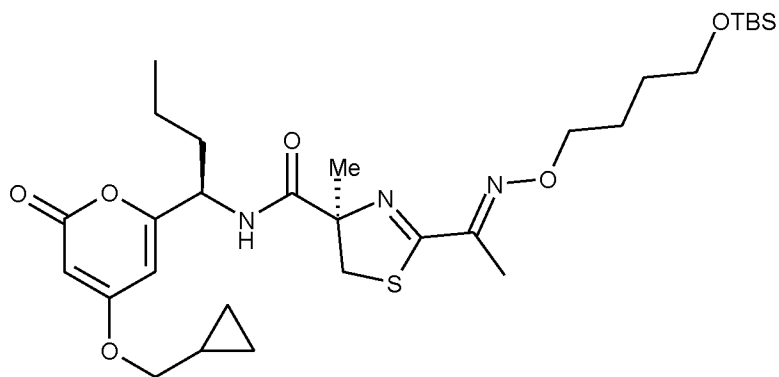
До суміші 146 (100 мг, 0,18 ммоль) і NH_4F (34 мг, 0,9 ммоль) в THF (16 мл) при 23 °С додавали TBAF (0,9 мл, 1,0 M в THF, 0,9 ммоль). Після перемішування протягом 4 годин додавали 0,3 мл TBAF для завершення реакції. Через 2 години реакцію гасили насиченим водним розчином NaCl і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і випарювання летких речовин дало неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) з отриманням 147 (54 мг, 37 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,87 (дд, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 5,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,71 (тд, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 4,25 (тд, J=6,4, 1,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,41-3,27 (м, 3H), 3,18 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,92-1,62 (м, 6H), 1,50 (с, 3H), 1,48-1,29 (м, 2H), 1,29-1,17 (м, 3H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,1, 170,9, 167,9, 164,1, 162,4, 151,6, 100,1, 88,5, 84,3, 75,2, 62,5,

59,3, 55,9, 50,9, 39,9, 34,8, 29,7, 29,1, 25,6, 24,8, 24,3, 19,8, 19,0, 13,7, 13,6, 11,9.

Синтез 148



148

До розчину 76 (458 мг, 1,08 ммоль) в ацетоні (11 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,77 г, 5,43 ммоль) і трет-бутил(4-йодбутоксидиметилсилан (1,41 мл, 5,43 ммоль) і перемішували при 23 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промивали EtOAc і випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 (від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 9:1) з виходом 148 (587 мг, 89 % вихід).

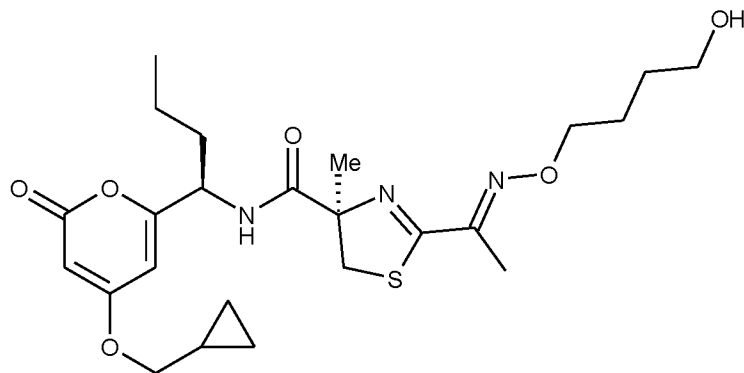
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,74 (тд, $J=8,8$, 5,7 Гц, 1H), 4,23 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,58 (дд, $J=11,5$, 5,3 Гц, 1H), 3,19 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,94-1,71 (м, 4H), 1,64-1,57 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,51-1,32 (м, 2H), 1,28-1,20 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,72-0,57 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 2H), 0,05 (с, 6H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 175,0, 171,2, 168,0, 165,3, 163,8, 151,5, 99,7, 87,9, 84,3, 74,9, 73,9, 62,5, 50,8, 39,2, 33,9, 28,8, 25,4, 25,0, 23,5, 18,8, 12,5, 10,4, 9,0, 2,3, -6,6.

MS (ES⁺): m/z 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,53 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 9:1).

Синтез 149



149

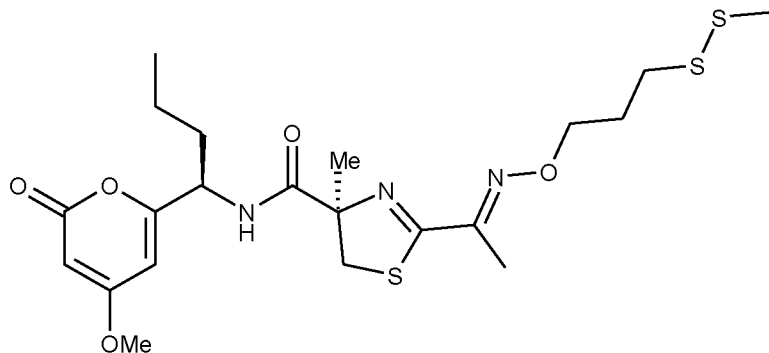
До розчину 148 (95 мг, 0,156 ммоль) в безводному MeOH (1 мл) додавали PPTS (14 мг, 0,054 ммоль) і перемішували при 23 °С протягом 3 годин. Потім розчинник видаляли під тиском, і отримане масло розчиняли в EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і H_2O . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 (від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:1) з отриманням 149 (0,59 г, 77 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,87 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,74 (тд, $J=8,9$, 5,7 Гц, 1H), 4,23 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,70-3,49 (м, 3H), 3,19 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,88-1,74 (м, 4H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,32 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,70-0,54 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 176,4, 172,6, 169,3, 166,7, 165,2, 152,9, 101,1, 89,2, 85,7, 76,3, 75,3, 62,6, 52,2, 40,7, 35,2, 30,0, 26,8, 24,9, 20,3, 13,9, 11,8, 10,4, 3,7.

MS (ES⁺): m/z 494,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 516,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rf: 0,46 (CH₂Cl₂:EtOAc 1:1).
Синтез 150



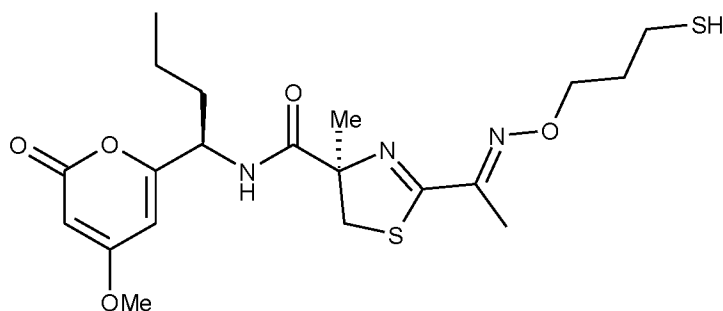
150

До розчину 1 (60 мг, 0,16 ммоль) в ацетоні (1,6 мл) додавали K₂CO₃ (110 мг, 0,8 ммоль) і 1-(3-йодпропіл)-2-метилдисульфан (200 мг, 0,8 ммоль) при 23 °С. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ і додавали H₂O. Екстракція CH₂Cl₂, сушіння до сухого залишку над безводним Na₂SO₄, фільтрування і випарювання органічних шарів дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю з отриманням 150 (15 мг, 19 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,93-5,86 (м, 1H), 5,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,73 (к, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,52 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,29 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,79 (тд, J=7,0, 2,2 Гц, 3H), 2,19 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,13 (р, J=6,7 Гц, 2H), 1,95-1,70 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,1, 170,9, 167,7, 164,1, 162,4, 152,0, 100,2, 88,6, 84,4, 73,4, 56,0, 50,9, 39,9, 38,7, 35,1, 34,8, 32,3, 29,7, 28,8, 24,8, 19,1, 13,6, 12,0, 4,6.

Синтез 151

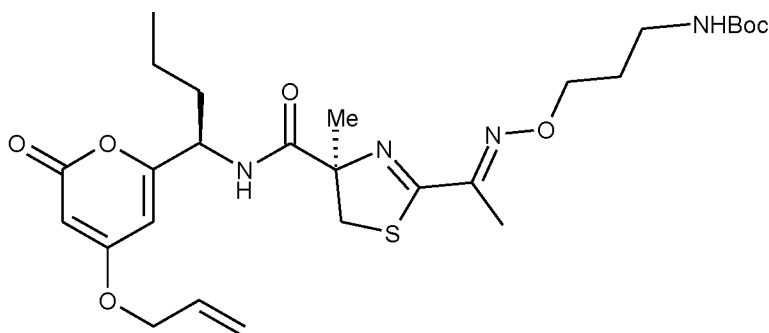


151

До розчину 150 (15 мг, 0,03 ммоль) в EtOAc (1,8 мл) і MeOH (2,7 мл) додавали суміш DL-дитіотриетолу (DTT) (0,075 мл, 1,0 М в H₂O, 0,075 ммоль) в 0,05 М NaH₂PO₄ в EDTA (1,8 мл) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 7 годин, і реакцію гасили H₂O. Екстракція CH₂Cl₂, сушіння до сухого залишку над безводним Na₂SO₄, фільтрування і випарювання органічних шарів дали неочищений залишок, який очищали флеш-хроматографією на силікагелю з отриманням 151 (7 мг, 26 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,79-4,63 (м, 1H), 4,32 (дт, J=10,3, 6,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,51 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,19 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,83-2,57 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,08-1,66 (м, 4H), 1,56-1,48 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Синтез 152



152

До розчину 74 (1,03 г, 2,53 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,24 г, 3,79 ммоль) і трет-бутил (3-йодпропіл)карбамат (1,08 г, 3,79 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв, і коли суміш охолола до 23 °С, її фільтрували через шар Celite®, який промивали EtOAc. Органічний фільтрат випарювали, і неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії через силікагель шляхом елюювання сумішшю гексан:EtOAc від 80:20 до 60:40 з виходом через 20 хв чистої 152 (1,47 г, 100 % вихід).

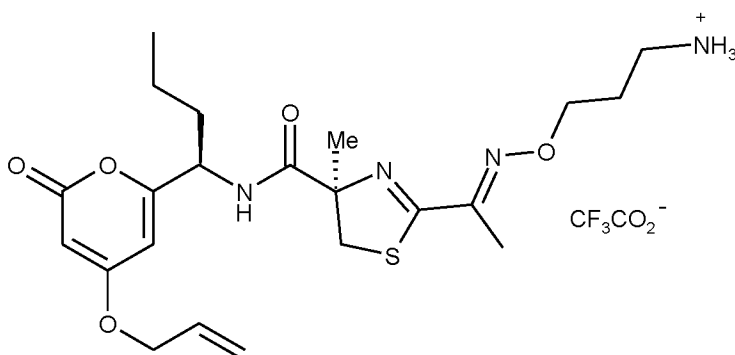
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,06 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,01-5,88 (м, 1H), 5,90 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,42-5,30 (м, 3H), 4,78-4,65 (м, 2H), 4,47 (дт, $J=5,6$, 1,5 Гц, 2H), 4,27 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,50 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,22 (к, $J=7,9$, 6,9 Гц, 2H), 3,18 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,94-1,68 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,39-1,29 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,0, 169,6, 167,7, 164,0, 162,4, 155,9, 151,8, 130,6, 119,5, 100,3, 89,3, 84,3, 79,1, 73,0, 69,5, 50,9, 39,8, 37,6, 34,7, 29,4, 28,3, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

MS (ES⁺): m/z 587,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,16 (гексани:EtOAc 7:3).

Синтез 153



153

До розчину 152 (1,47 г, 2,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (55 мл) додавали TFA (16 мл). Після перемішування протягом 2,5 годин реакційну суміш випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash із сумішшю CH_2Cl_2 :MeOH від 100:0 до 90:10 з отриманням через 20 хв чистої 153 (1,4 г, 100 % вихід).

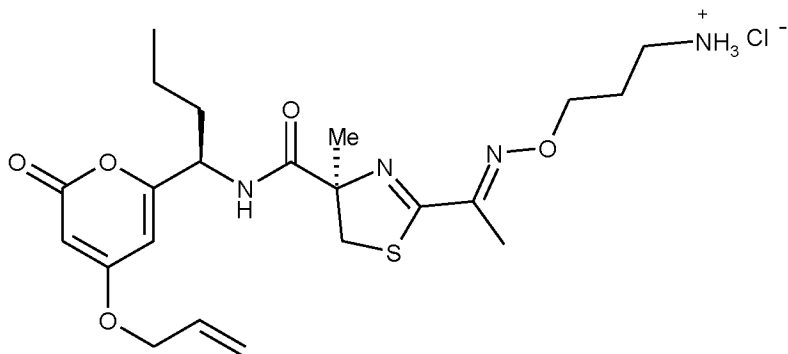
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,07 (с, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,01-5,86 (м, 1H), 5,43 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,41-5,28 (м, 2H), 4,69 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=5,6$, 1,6 Гц, 2H), 4,28 (тд, $J=8,1$, 7,3, 4,0 Гц, 2H), 3,55 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,48-1,21 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,0, 170,1, 167,7, 164,7, 162,4, 152,7, 130,5, 119,5, 100,7, 89,3, 84,3, 71,7, 69,7, 50,9, 40,1, 37,4, 34,6, 27,2, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

MS (ES⁺): m/z 465,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,8 (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1).

Синтез 154



154

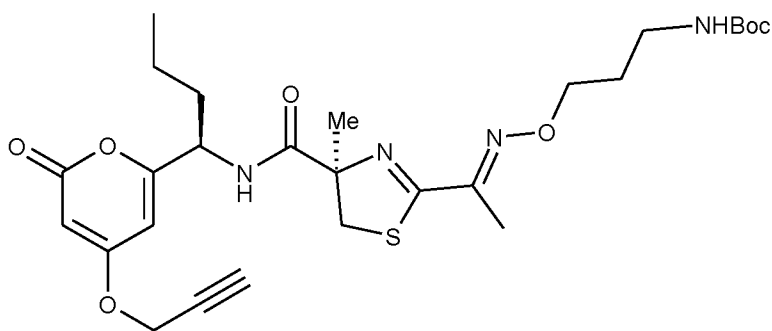
153 (424 мг) обробляли 2М NaOH і екстрагували CH_2Cl_2 (x2). Органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і леткі речовини випарювали. До неочищеного залишку додавали 5-6 н. HCl в 2-пропанолі і потім випарювали до сухого залишку з отриманням 154 (135 мг, 37 % вихід) у вигляді піноподібної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,10 (с, 1H), 6,01 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,34 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 3,61 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,55 (м, 3H), 1,53-1,31 (м, 2H), 0,99 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,6, 170,8, 168,1, 165,2, 163,7, 152,5, 131,1, 118,0, 99,8, 88,5, 88,4, 84,1, 71,6, 69,6, 50,8, 39,3, 36,8, 33,8, 27,1, 23,4, 18,8, 12,4, 10,4.

MS (ES⁺): m/z 465,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 155



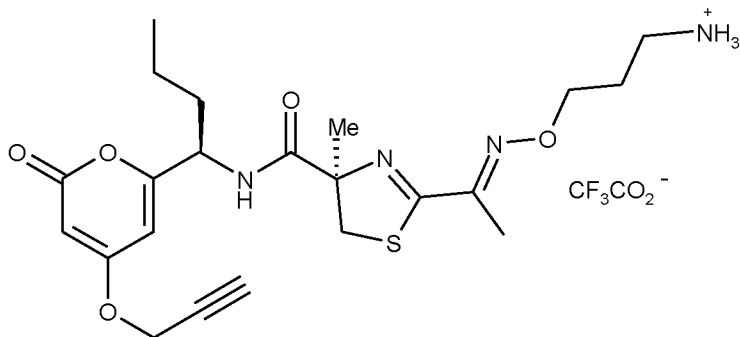
155

До розчину 75 (53 мг, 0,131 ммоль) в ацетоні (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (64 мг, 0,196 ммоль) і трет-бутил (3-йодпропіл)карбамат (56 мг, 0,196 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв і, після того як суміш охолола до 23°C , її фільтрували через шар Celite®, який промивали EtOAc. Органічний фільтрат випарювали, і неочищений залишок очищали в системі флеш-хроматографії через силікагель шляхом елюювання сумішшю гексан:EtOAc від 80:20 до 60:40 з отриманням через 20 хв чистої 155 (67 мг, 91 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,76 (тт, $J=3,8, 2,0$ Гц, 1H), 4,71 (тд, $J=8,4, 6,8$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,26 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,21 (к, $J=9,6, 8,0$ Гц, 2H), 3,18 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,95-1,78 (м, 3H), 1,81-1,66 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,46-1,25 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,0, 168,6, 167,7, 163,6, 162,8, 155,9, 151,8, 99,9, 90,0, 84,3, 79,1, 77,7, 75,6, 73,0, 56,4, 50,9, 39,8, 37,6, 34,7, 29,4, 28,3, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

Синтез 156



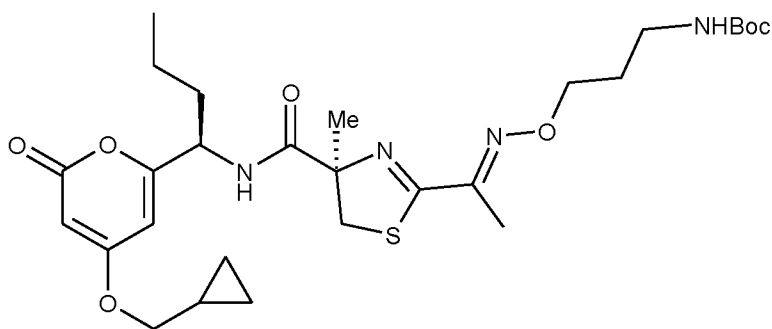
156

До розчину 155 (67 мг, 0,119 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) додавали TFA (0,7 мл). Після перемішування протягом 30 хв реакційну суміш випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash сумішшю CH_2Cl_2 :MeOH від 100:0 до 90:1 з отриманням неочищеної 156 (55 мг, 80 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,58 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,72 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,56 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,11 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,65 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,90-1,67 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49-1,26 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 169,2, 167,8, 164,5, 162,8, 152,8, 100,5, 90,1, 84,3, 77,8, 75,6, 71,8, 56,6, 50,9, 40,1, 37,6, 34,6, 27,2, 24,7, 19,0, 13,5, 11,8.

Синтез 157

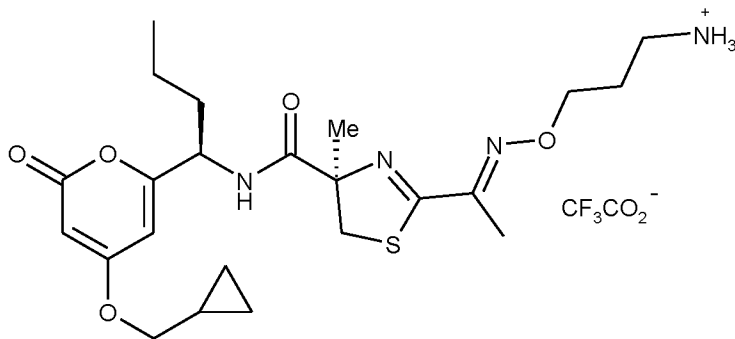


157

До розчину 76 (9 мг, 0,021 ммоль) в ацетоні (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (10 мг, 0,031 ммоль) і трет-бутил (3-йодпропіл)карбамат (9 мг, 0,031 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв, і коли суміш охолола до 23 °С, її фільтрували через шар Celite®, який промивали EtOAc. Органічний фільтрат випарювали з отриманням неочищеної 157 (10 мг, 81 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,35 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,28 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=7,1, 1,9$ Гц, 2H), 3,52 (дд, $J=11,6, 8,6$ Гц, 1H), 3,28-3,14 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,90 (дд, $J=8,0, 4,9$ Гц, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,51 (д, $J=2,9$ Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,25 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 0,96 (тд, $J=7,3, 1,5$ Гц, 3H), 0,66 (к, $J=6,1$ Гц, 1H), 0,33 (дт, $J=6,1, 4,7$ Гц, 1H).

Синтез 158



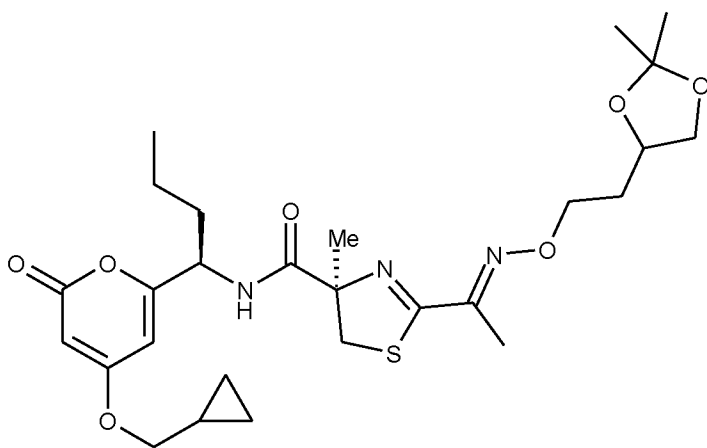
158

До розчину 157 (12 мг, 0,021 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4 мл) додавали TFA (0,1 мл). Після перемішування протягом 30 хв реакційну суміш випарювали до сухого залишку. Неочищений залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash сумішшю CH_2Cl_2 :MeOH від 100:0 до 85:15 з отриманням чистої 158 (4,9 мг, 49 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,85 (с, 1H), 7,03 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,72 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,30 (дт, $J=12,0, 5,9$ Гц, 2H), 3,76 (дд, $J=7,2, 1,7$ Гц, 2H), 3,58 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,36 (с, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (к, $J=5,3, 4,3$ Гц, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,36 (м, 2H), 1,27-1,15 (м, 1H), 0,95 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,70-0,60 (м, 2H), 0,38-0,25 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 174,2, 170,9, 167,9, 165,6, 162,2, 152,9, 101,4, 89,0, 84,3, 74,2, 72,0, 50,9, 40,2, 37,8, 34,5, 27,2, 24,7, 19,1, 13,5, 11,8, 9,3, 3,3 (x2).

Синтез 159



159

До розчину 76 (50 мг, 0,121 ммоль) в ацетоні (1,5 мл) при 23 °С додавали Cs_2CO_3 (196 мг, 0,604 ммоль) і 4-(2-йодетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (155 мг, 0,604 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Потім фільтрували, промивали EtOAc, і випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO_2 (від CH_2Cl_2 до CH_2Cl_2 :EtOAc 8:2) з отриманням 159 (60 мг, 91 % вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,85 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,75 (тд, $J=8,6, 5,8$ Гц, 1H), 4,30 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,21 (р, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,08 (дт, $J=8,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,70-3,48 (м, 2H), 3,20 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,28-1,14 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,71-0,50 (м, 2H), 0,36-0,33 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 174,9, 171,2, 167,8, 165,3, 163,8, 151,9, 108,5, 99,7, 87,9, 84,3, 73,9, 73,3, 71,9, 69,1, 50,8, 39,3, 33,9, 32,9, 25,9, 24,6, 23,5, 18,9, 12,5, 10,5, 8,98, 2,3.

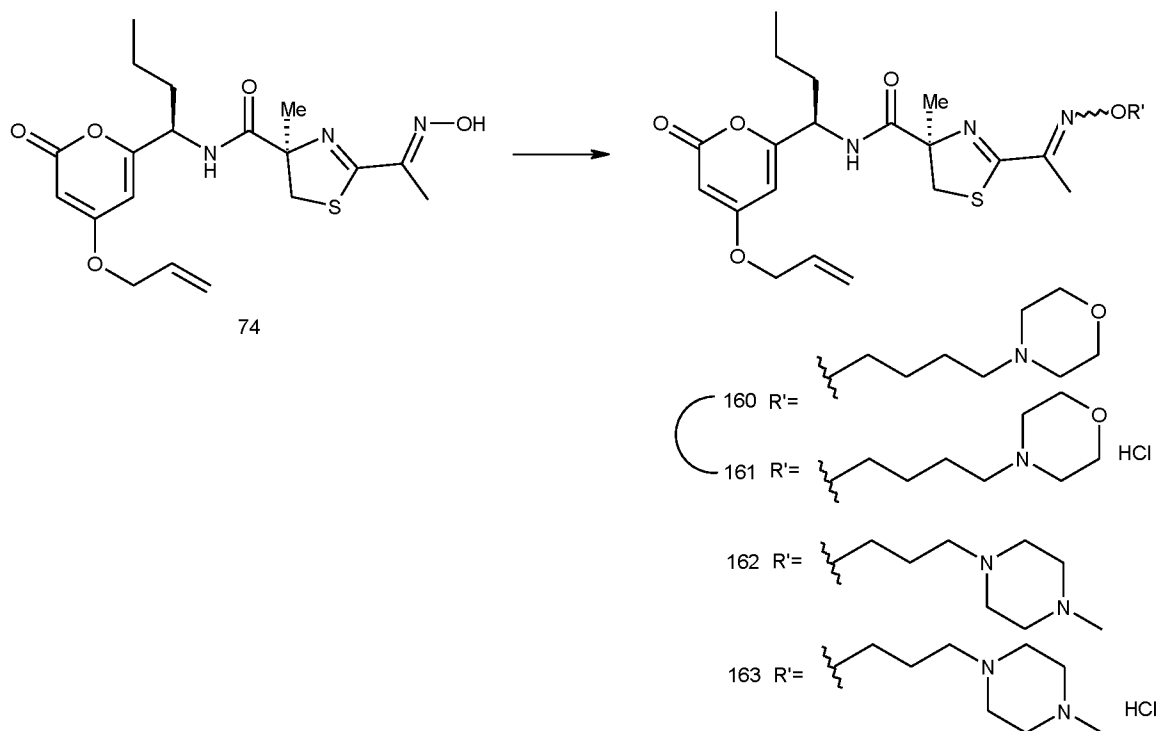
MS (ES⁺): m/z 550,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 572,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

R_f: 0,5 (CH_2Cl_2 :EtOAc 8:2).

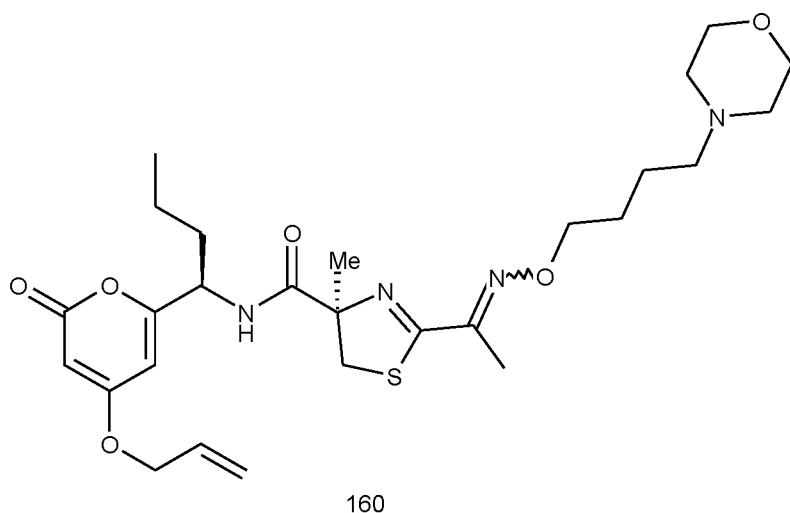
ПРИКЛАД 17 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 29 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 29



Синтез 160



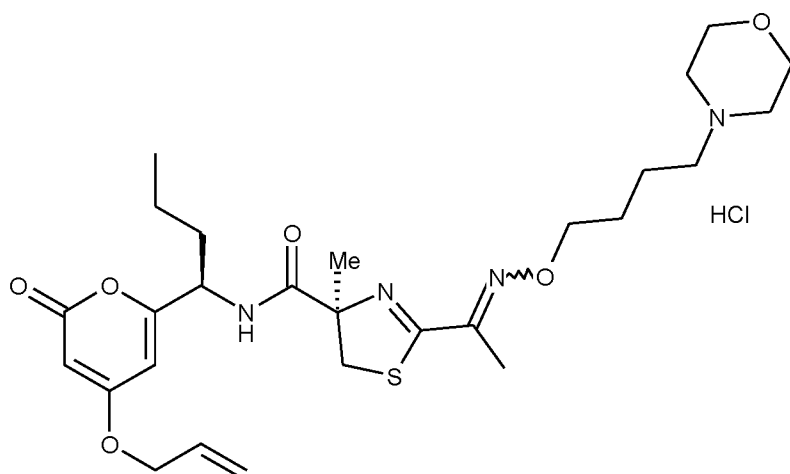
В трубку Шленка заливали безводний Cs_2CO_3 (88 мг, 0,269 ммоль), 74 (43 мг, 0,105 ммоль) і 4-(4-хлорбутил)морфолін гідрохлорид (23 мг, 0,108 ммоль). Потім тверді речовини суспендували в ацетоні (1,4 мл), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після того як суспензія охолола, її фільтрували через Celite®, промивали EtOAc, і фільтрат концентрували під вакуумом. Отриманий коричневий маслянистий неочищений залишок піддавали хроматографічному очищенню (SiO_2 , гексан:EtOAc від 50:50 до 0:100 потім EtOAc:MeOH 95:5) з виходом 160 (28 мг, 48 % вихід) у вигляді (приблизно 50:50) суміші геометричних стереоізомерів у вигляді блідо-оранжевого масла.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) 7,02 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,98-5,91 (м, 2H), 5,90 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,43-5,38 (м, 6H), 4,71 (к, $J=7,8$, 6,9 Гц, 1H), 4,67 (к, $J=7,8$, 6,9 Гц, 1H), 4,49 (м, 4H), 4,23 (тд, $J=6,4$, 5,3 Гц, 4H), 3,71 (т, $J=4,9$ Гц, 8H), 3,54 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,49 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 2,45 (уш.с, 8H), 2,39-2,36 (м, 4H), 2,15 (с, 6H), 1,92-1,80 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,59 (пд, $J=6,8$, 6,1, 3,4 Гц, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,43-1,25 (м, 4H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,90 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES⁺): m/z 571,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 549,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,15 (EtOAc).

Синтез 161



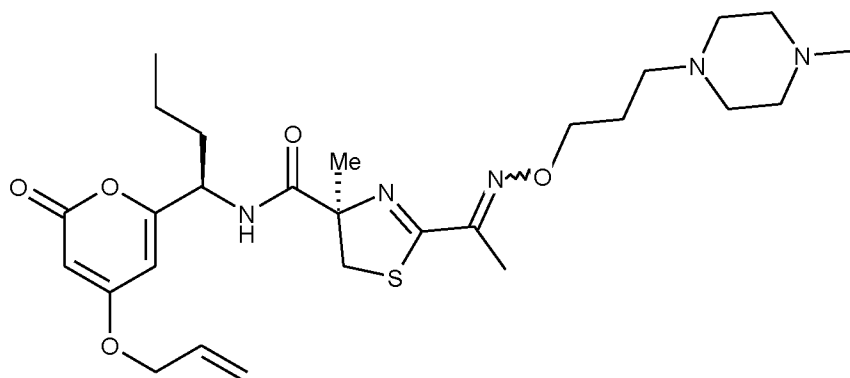
161

160 (160 мг, 0,292 ммоль) розчиняли в розчині HCl в 2-пропанолі (15 мл, 6 М) і перемішували протягом 10 хв. Потім леткі речовини випарювали під вакуумом, і коричневий залишок обробляли за тех же умов ще два рази. Коли вихідна сполука повністю трансформувалась, отриманий коричневий щільний залишок сушили в вакуумній печі протягом ночі, в результаті чого отримували 161 (146 мг, 85 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини і (приблизно 50:50) суміш геометричних стереоізомерів.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,67 (уш.с., 1H), 8,58 (уш.с., 1H), 6,10-5,87 (м, 4H), 5,48-5,30 (м, 6H), 4,75-4,59 (м, 2H), 4,49 (уш.т., $J=6,4$ Гц, 4H), 4,44-3,40 (м, 16H), 2,38 (уш.с., 6H), 1,97-1,72 (м, 12H), 1,70-1,23 (м, 16H), 1,22 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

MS (ES $^+$): m/z 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 162

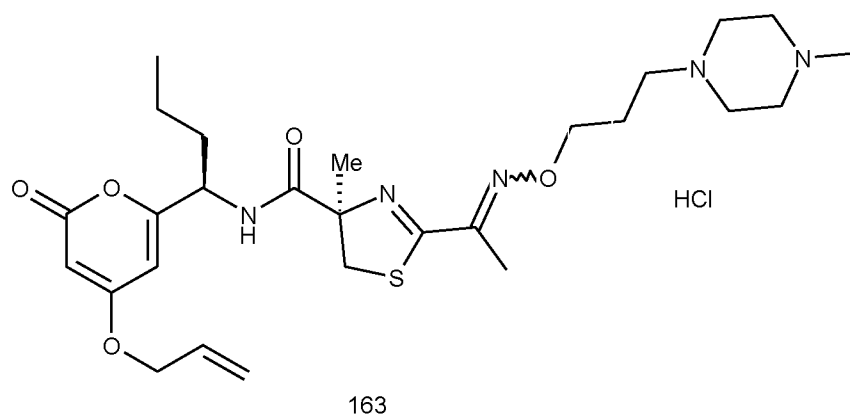


162

В трубку Шленка заливали безводний K_2CO_3 (36 мг, 0,258 ммоль), 74 (35 мг, 0,086 ммоль) і 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл метансульфонат (26 мг, 0,086 ммоль). Потім тверді речовини суспендували в ацетоні (1,4 мл), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після того як суспензія охолола, її обробляли буферним розчином $\text{Na}_2\text{CO}_3:\text{NaHCO}_3$ (pH=9,51) (20 мл), перемішували і екстрагували CH_2Cl_2 (4×25 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий коричневий маслянистий неочищений залишок піддавали хроматографічному очищенню (SiO_2 , EtOAc:MeOH від 90:0 до 0:100) з отриманням 162 (42 мг, 97 % вихід) у вигляді (приблизно 50:50) суміші геометричних стереоізомерів у вигляді легкої твердої речовини.

^1H ЯМР (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7,87 (м, 2H), 6,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,04-5,93 (м, 2H), 5,60 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,42 (ддд, $J=12,4$, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 5,38 (ддд, $J=12,3$, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 5,36-5,25 (м, 2H), 4,62 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,60 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,58-4,51 (м, 2H), 4,19 (тд, $J=6,4$, 2,3 Гц, 4H), 3,60-3,52 (ддд, $J=11,4$, 7,9, 0,7 Гц, 2H), 3,19 (ддд, $J=11,4$, 7,9, 0,7 Гц, 2H), 2,45-2,20 (м, 20H), 2,15 (с, 6H), 2,13 (с, 6H), 1,82-1,70 (м, 10H), 1,45 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,42-1,16 (м, 16H), 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,85 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES $^+$): m/z 570,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



162 (77 мг, 0,14 ммоль) розчиняли в розчині HCl в 2-пропанолі (7 мл, 6 М) і перемішували протягом 10 хв. Потім леткі речовини випарювали під вакуумом, і коричневий залишок обробляли за тих же умов ще два рази. Коли вихідна сполука повністю трансформувалась, отриманий коричневий щільний залишок сушили в вакуумній печі протягом ночі, в результаті чого отримували 163 (75 мг, 91 % вихід) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини і суміші (приблизно 50:50) геометричних стереоізомерів.

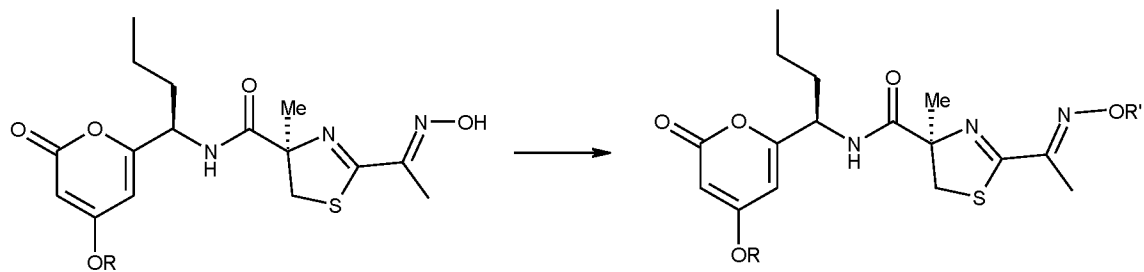
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30-8,50 (м, 1H), 6,07-5,88 (м, 4H), 5,48-5,30 (м, 6H), 4,75-4,60 (м, 2H), 4,49 (уш.т., $J=6,4$ Гц, 4H), 4,44-2,63 (м, 16H), 2,94 (уш.с., 6H), 2,51-2,15 (м, 3H), 2,33 (уш.с., 6H), 2,10-1,54 (м, 14H), 1,52-1,17 (м, 11H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

MS (ES $^+$): m/z 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

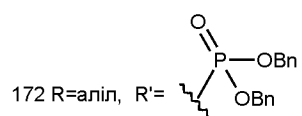
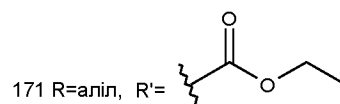
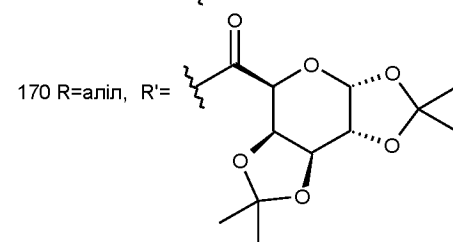
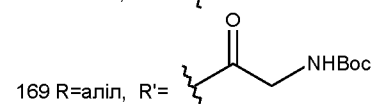
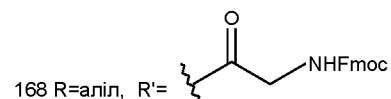
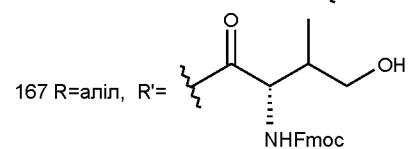
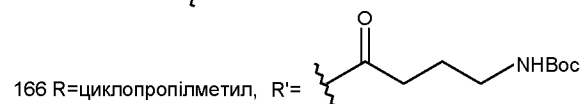
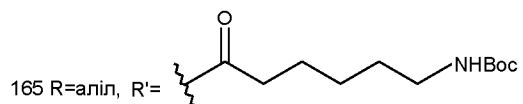
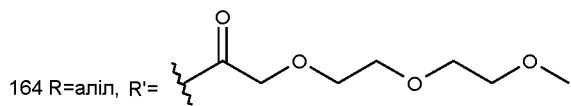
ПРИКЛАД 18 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 30 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

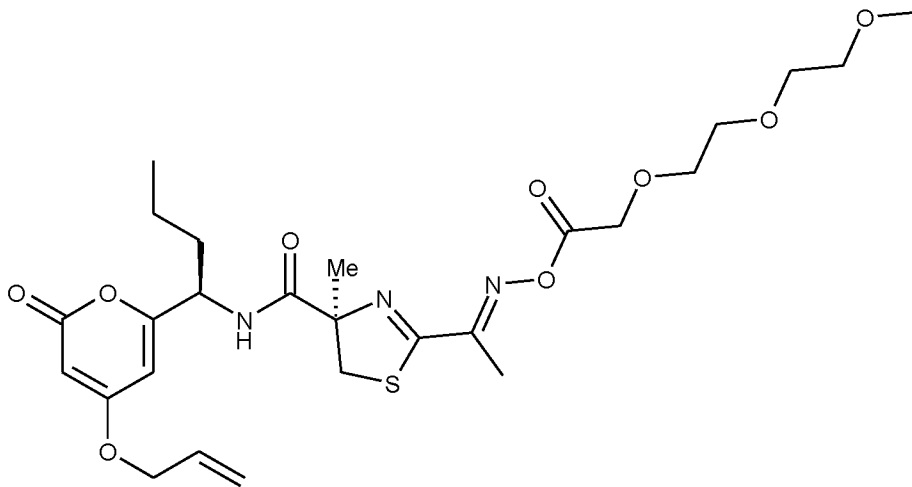
Схема 30



74 R=аліл
76 R=циклопропілметил



Синтез 164



164

До розчину 74 (51,1 мг, 0,125 ммоль) і CH_2Cl_2 (2 мл) послідовно додавали EDC HCl (48 мг, 0,25 ммоль), DIPEA (43,5 мкл, 0,25 ммоль), 2-(2-(2-метоксіетоксі)етоксі)оцтову кислоту (38,37 мкл, 0,25 ммоль) і DMAP (кат.), і реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 24 годин. Після закінчення реакції розчин промивали 0,5 н. HCl (попередньо охолодженої) і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Нарешті, органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з отриманням маслянистого неочищеного залишку. Залишок очищали за допомогою хроматографії в системі CombiFlash, використовуючи колонку зі зворотною фазою з наступним градієнтом: 5 хв 10 % CH_3CN ; 20 хв 50 % CH_3CN і 15 хв 50% CH_3CN , з отриманням 164 (22 мг, 31 % вихід).

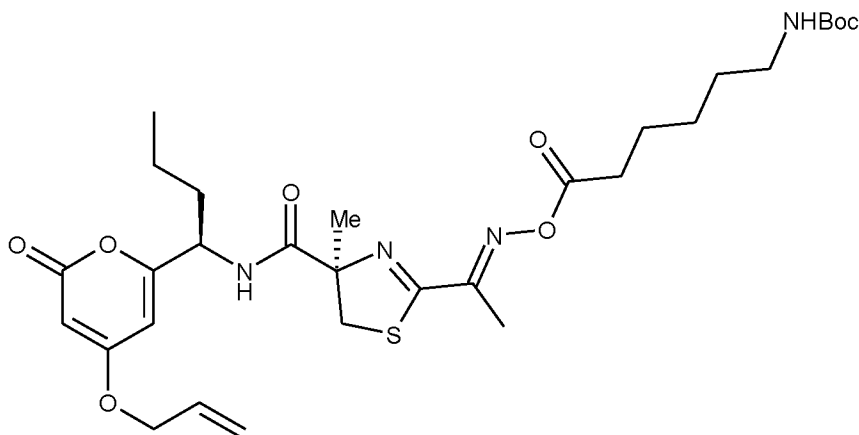
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,10-8,03 (м, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,13-5,95 (м, 2H), 5,55 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,49 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,42 (дд, $J=17,3, 1,6$ Гц, 1H), 5,33 (дт, $J=10,5, 1,2$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,75 (дд, $J=9,2, 5,7$ Гц, 1H), 4,63-4,56 (м, 2H), 3,69-3,51 (м, 4H), 3,40-3,28 (м, 11H), 3,18 (дд, $J=11,5, 0,8$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,19 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,94-1,75 (м, 1H), 1,53 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,47-1,32 (м, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,04-0,95 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 152,9, 132,6, 119,4, 107,9, 100,9, 89,8, 85,6, 71,0, 52,2, 49,5, 49,0, 48,9, 40,6, 39,3, 35,2, 25,0, 20,3, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 590,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_f: 0,27 (CH_2Cl_2 :EtOAc 6:4).

Синтез 165



165

До розчину 74 (20 мг, 0,048 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °С додавали N-(трет-бутоксикарбоніл)-6-аміногексанову кислоту (12 мг, 0,053 ммоль), DMAP (0,5 мг, 0,005 ммоль) і розчин DCC (11 мг, 0,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і при 23 °С протягом ночі, потім фільтрували і випарювали з отриманням неочищеної 165 (30 мг, 99 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 8,12 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,09-5,85 (м, 2H), 5,48-5,38 (м, 2H), 5,31 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,89-4,68 (м, 1H), 4,61 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,69 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,30 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,08 (к, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,79 (с, 4H), 2,56 (т, $J=7,4$

$J=7,4 \text{ Гц, } 3H).$

MS (ES⁺): m/z 621,2 [M+H]⁺, 643,2 [M+Na]⁺.

Синтез 166



використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,64-0,56 (м, 2H), 0,36 (дт, J=6,1, 4,4 Гц, 2H).

MS (ES⁺): m/z 657.2 [M+Na]⁺.

Синтез 167



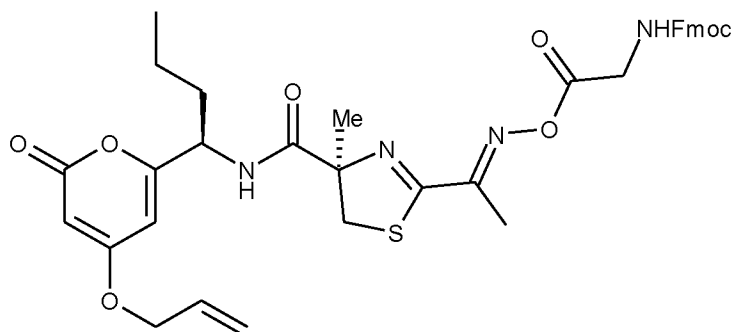
етапі без подальшого очищення.

3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.53 (c, 3H), 1.51-1.17 (m, 2H), 1.07-0.89 (m, 9H).

18.9, 18.2, 17.3, 12.5, 12.3.

MS (ES⁺): m/z 729,2 [M+H]⁺, 751,2 [M+Na]⁺.

Синтез 168



168

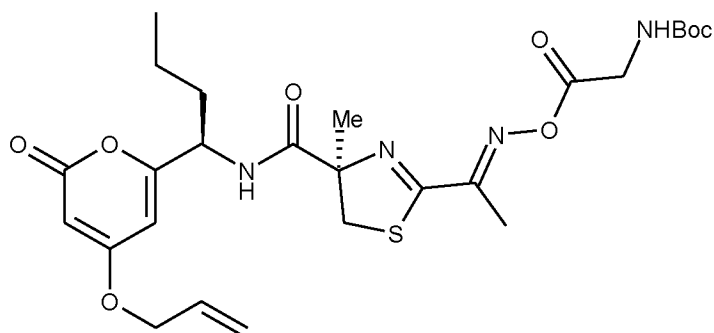
До розчину 74 (42 мг, 0,102 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0 °С додавали Fmoc-Gly (33 мг, 0,112 ммоль), DMAP (1 мг, 0,0102 ммоль) і розчин DCC (23 мг, 0,112 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і при 23 °С протягом ночі, потім фільтрували і випарювали з отриманням неочищеної 168 (69 мг, 99 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,04-8,03 (м, 1H), 7,77 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,65 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J=7,4 Гц, 2H), 6,85 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,98-5,91 (м, 1H), 5,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,42-5,19 (м, 2H), 4,75 (дд, J=9,2, 5,7 Гц, 1H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,35 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,68 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,27 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,50-1,27 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 174,3, 170,7, 168,7, 165,1, 164,0, 163,4, 160,4, 157,3, 143,8, 141,2, 131,1, 127,4, 126,8 (x2), 124,8, 119,6, 118,0, 99,5, 88,5, 84,5, 69,6, 66,6, 59,1, 50,8, 39,9, 35,6, 33,8, 30,3, 23,4, 18,9, 18,2, 17,3, 12,5, 12,3.

MS (ES⁺): m/z 687,2 [M+H]⁺, 709,3 [M+Na]⁺.

Синтез 169



169

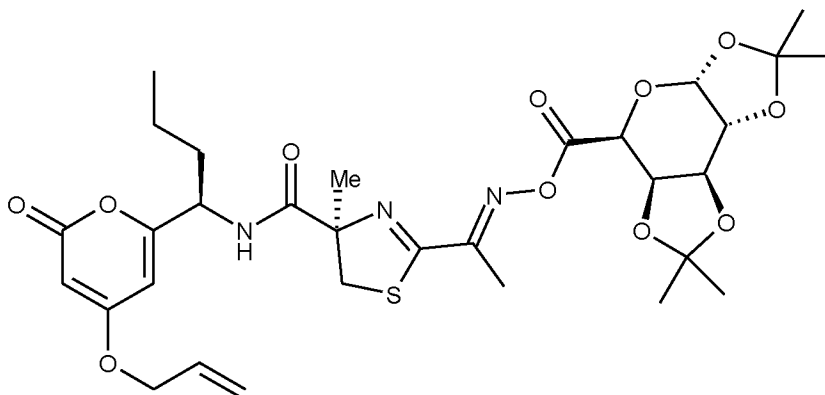
До розчину 74 (25 мг, 0,062 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0 °С додавали Boc-Gly (12 мг, 0,068 ммоль), DMAP (0,7 мг, 0,061 ммоль) і розчин DCC (14 мг, 0,068 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і при 23 °С протягом ночі, потім фільтрували і випарювали з отриманням неочищеної 169 (35 мг, 99 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂CO): δ 8,24-8,09 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,71-6,51 (м, 2H), 6,13-5,93 (м, 2H), 5,42 (дд, J=15,1, 2,0 Гц, 2H), 5,36-5,24 (м, 1H), 4,75 (дт, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 4,67-4,55 (м, 2H), 4,10 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,75-3,64 (м, 1H), 3,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,96-1,69 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,33-1,23 (м, 1H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (100 МГц, (CD₃)₂CO): δ 172,9, 169,7, 167,5, 164,3, 162,7, 159,6, 147,2, 131,7, 118,3, 106,6, 98,8, 88,5, 84,7, 78,7, 69,4, 50,8, 41,3, 40,1, 38,4, 34,2, 27,7 (x2), 24,0, 19,0, 13,0, 12,4.

MS (ES⁺): m/z 565,2 [M+H]⁺, 587,3 [M+Na]⁺.

Синтез 170



170

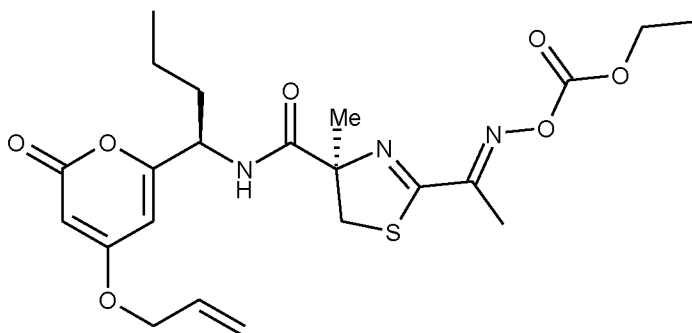
До розчину 74 (32 мг, 0,079 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °С додавали 1,2:3,4-ди-О-ізопропіліден- α -D-галактуронід (18 мг, 0,066 ммоль), DMAP (1,6 мг, 0,0131 ммоль) і розчин DCC (27 мг, 0,131 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і при 23 °С протягом ночі, потім фільтрували і випарювали. Отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ з отриманням 170 (25 мг, 57 % вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,05-5,99 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,63 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,52-5,36 (м, 2H), 5,31 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,85-4,67 (м, 4H), 4,61 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,50 (дд, $J=5,1$, 2,6 Гц, 1H), 3,70 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,95-1,69 (м, 2H), 1,56-1,29 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (125 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 173,8, 170,6, 167,1, 165,2, 163,6, 161,1, 132,7, 119,2, 109,7, 99,8, 97,4, 89,5, 85,7, 73,0, 71,9, 71,1, 70,3, 69,0, 51,8, 41,1, 35,2, 26,4, 26,2, 25,1, 25,0, 24,9, 20,0, 13,9, 13,5.

MS (ES⁺): m/z 664,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 686,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез 171



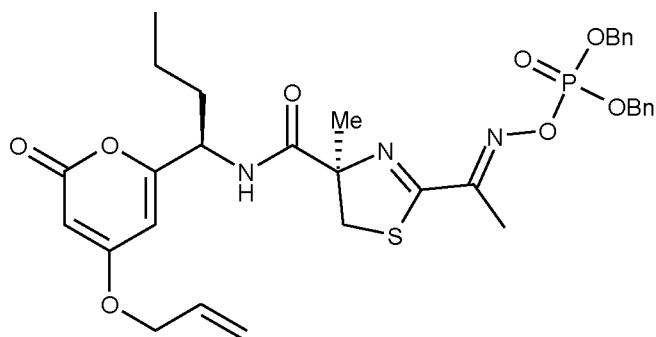
171

До розчину 74 (50 мг, 0,124 ммоль) в THF (1 мл) при 0 °С додавали етилхлорформат (24 мкл, 0,248 ммоль) і Et_3N (52 мкл, 0,373 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім розбавляли H_2O і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали з отриманням неочищеної 171 (58 мг, 99 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 7,50 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,08-5,98 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,52-5,37 (м, 2H), 5,31 (д, $J=10,6$, 1H), 4,75 (тд, $J=8,9$, 5,7 Гц, 1H), 4,61 (дт, $J=5,5$, 1,6 Гц, 2H), 4,32 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,70 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,31 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,96-1,68 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,68-1,16 (м, 5H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

MS (ES⁺): m/z 480,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 502,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез 172



172

До розчину 74 (50 мг, 0,124 ммоль) в THF (1,50 мл) при 23 °С додавали дибензил діізопропілфосфорамідит (62 мкл, 0,185 ммоль) і тетразол (1,24 мл, 0,557 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до -45 °С, потім по краплях додавали розчин mCPBA (0,106 г, 0,618 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 23 °С і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином Na₂S₂O₃, екстрагували EtOAc і промивали насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ і насиченим водним розчином NaHCO₃. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії в системі CombiFlash на SiO₂ (гексан:EtOAc від 100:0 до 50:50) з отриманням 172 (26 мг, 32 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,92 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 10H), 6,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,05-5,89 (м, 1H), 5,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=17,3, 1,6 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,54 (дт, J=5,6, 1,5 Гц, 2H), 3,70 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,36-3,17 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,97-1,71 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,55-1,21 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).

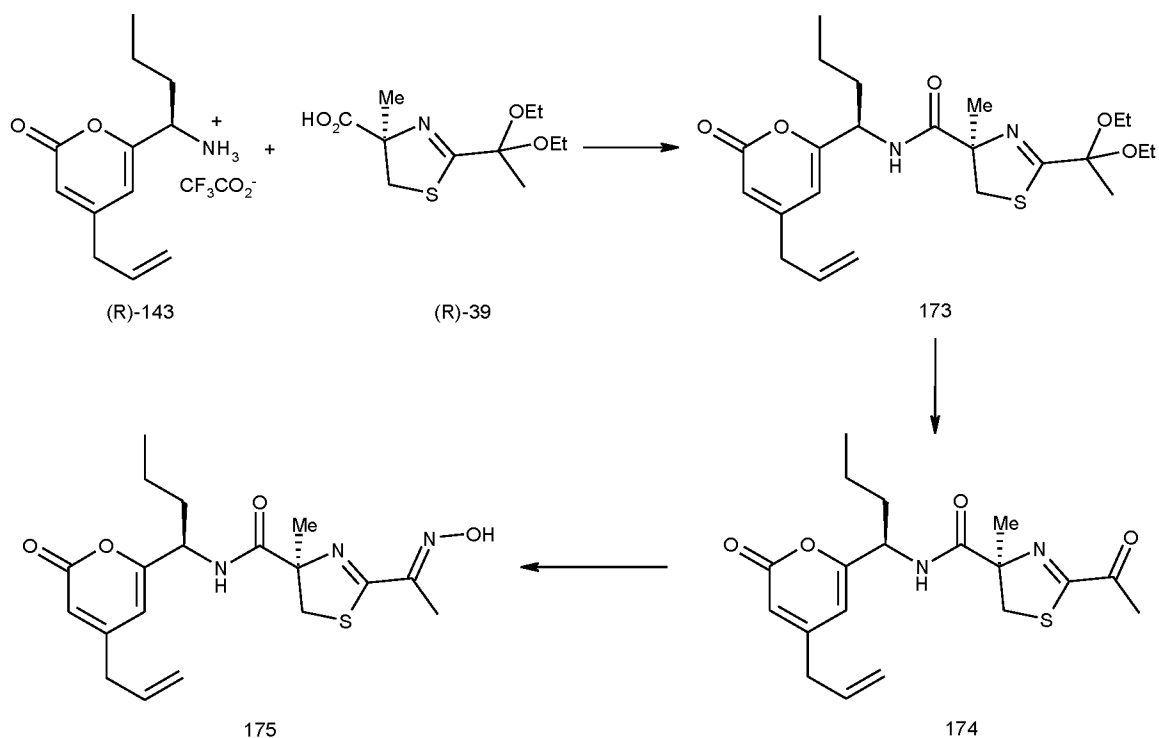
¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ 175,6, 172,1, 167,2, 166,0, 165,3, 162,9, 162,8, 136,8, 136,7, 132,5, 129,8, 129,7, 129,6 (x3), 129,7, 129,3 (x3), 129,2, 119,5, 101,0, 89,8, 85,9, 72,1 (x2), 72,0 (x2), 71,0, 52,2, 41,2, 35,2, 24,7, 20,3, 13,8, 12,7.

MS (ES⁺): m/z 668,3 [M+H]⁺, 690,2 [M+Na]⁺.

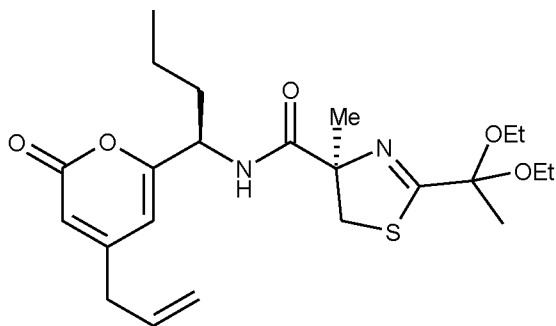
ПРИКЛАД 19 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 31 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 31



Синтез 173



173

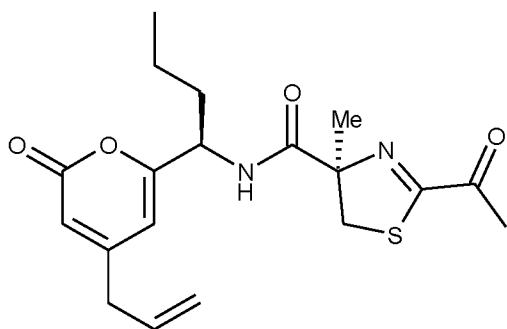
Суміш (R)-143 (48 мг, 0,15 ммоль) і (R)-39 (47 мг, 0,15 ммоль) випарювали з толуолом і потім додавали НАТУ (58 мг, 0,15 ммоль) і HOAt (21 мг, 0,15 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца при 23 °С додавали CH_2Cl_2 (1,1 мл) і DIPEA (0,1 мл, 0,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням два рази 0,5 н. HCl і один раз насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Залишок очищали в системі флеш-хроматографії на силікагелю (гексан:EtOAc) з отриманням 173 (20 мг, 68 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,12-7,04 (м, 1H), 6,45 (дк, $J=15,8$, 6,8 Гц, 1H), 6,19 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,18-6,10 (м, 1H), 5,92-5,88 (м, 1H), 4,75 (тд, $J=8,5$, 6,5 Гц, 1H), 3,63 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,60-3,44 (м, 4H), 3,15 (дд, $J=11,7$, 0,8 Гц, 1H), 1,91 (дд, $J=6,7$, 1,6 Гц, 2H), 1,89-1,67 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,46-1,27 (м, 2H), 1,21 (м, 6H), 0,96-0,90 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 178,3, 174,1, 162,9, 161,8, 151,8, 136,2, 128,1, 109,5, 100,4, 100,3, 85,0, 58,0, 57,9, 51,3, 40,6, 35,0, 28,0, 27,0, 25,5, 23,9, 19,3, 19,0, 18,9, 17,7, 15,4, 15,3, 13,7 (x2).

MS (ES⁺): m/z 473,1 $[M+Na]^+$.

Синтез 174



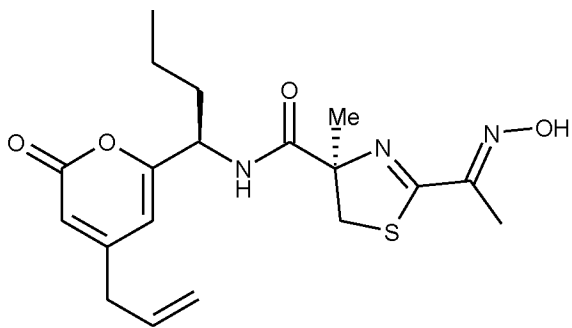
174

Суміш 173 (20 мг, 0,044 ммоль), пентану (1 мл) і мурашиної кислоти (0,7 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин, і леткі речовини випарювали. Неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 /толуол для видалення кислоти. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан:EtOAc) з отриманням 174 (6 мг, 17 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,04 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,46 (дк, $J=15,8$, 6,8 Гц, 1H), 6,31-6,08 (м, 3H), 5,94 (с, 1H), 4,85-4,70 (м, 1H), 3,64 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,27 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,93 (дд, $J=6,7$, 1,6 Гц, 3H), 1,90-1,59 (м, 4H), 1,55 (с, 3H), 1,49-1,23 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (ES⁺): m/z 399,2 $[M+Na]^+$, 377,1 $[M+H]^+$.

Синтез 175



175

Суміш 174 (6 мг, 0,015 ммоль), EtOH (0,2 мл), H₂O (0,2 мл), NH₂OH·HCl (7 мг, 0,11 ммоль) і NaOAc (5 мг, 0,06 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 24 годин. Потім етанол випарювали, додавали насичений водний розчин NaCl, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелю (гексан:EtOAc) з отриманням 175 (2 мг, 34 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,66-6,52 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,29 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,61 (дд, J=11,5, 1,1 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=11,5, 1,1 Гц, 1H), 2,20 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,92 (дт, J=6,8, 1,4 Гц, 3H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,34-1,13 (м, 2H), 1,00 (т, J=7,4, 3H).

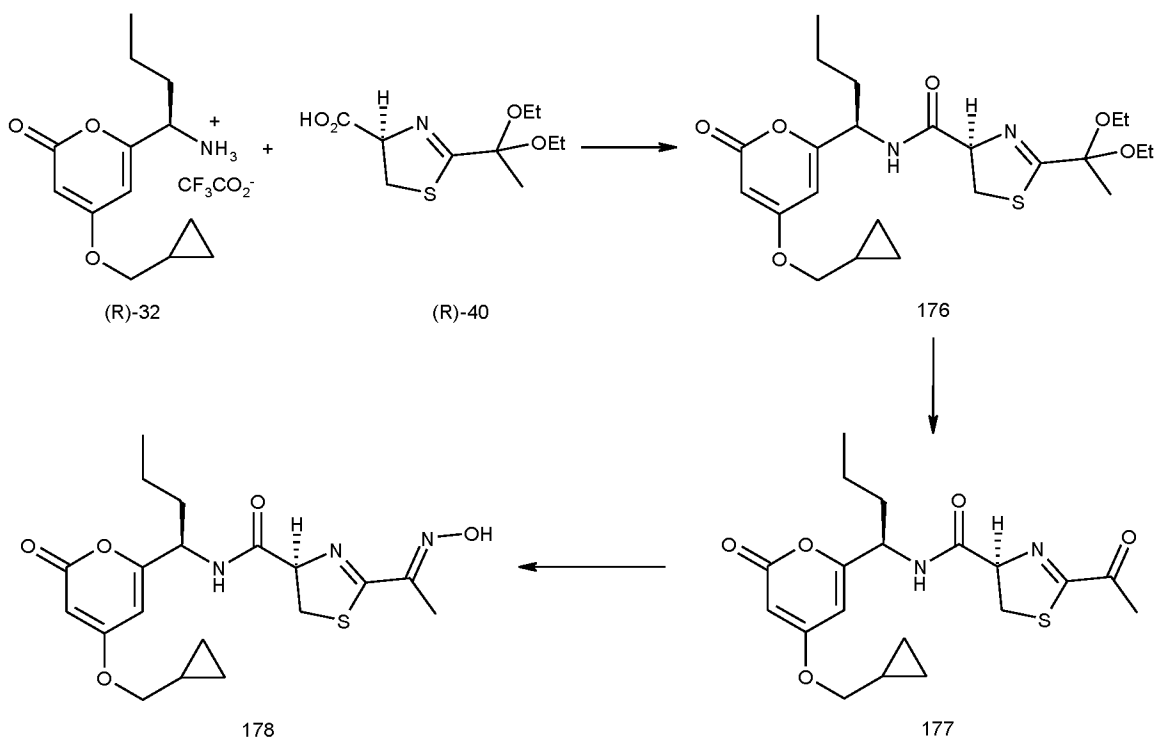
¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 176,5, 170,4, 165,3, 164,1, 154,5, 152,9, 138,4, 128,9, 109,5, 101,0, 85,7, 40,7, 35,4, 30,4, 25,3, 20,3, 19,0, 13,9, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 399,2 [M+Na]⁺, 377,1 [M+H]⁺.

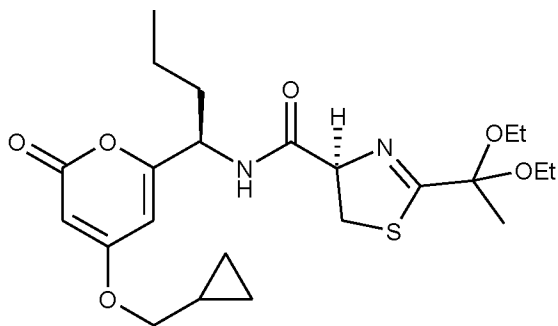
ПРИКЛАД 20. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 32 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 32



Синтез 176



176

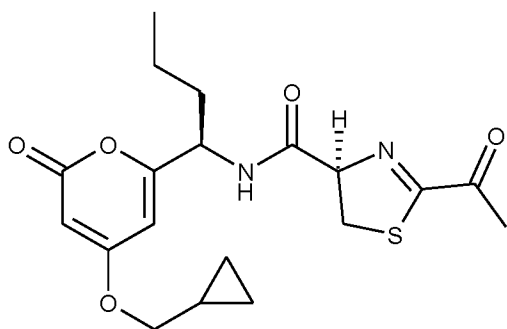
Суміш (R)-32 (600 мг, 1,71 ммоль) і (R)-40 (422 мг, 1,71 ммоль) випарювали з толуолом і потім додавали HATU (649 мг, 1,71 ммоль) і HOAt (234 мг, 1,71 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца при 23 °С додавали CH_2Cl_2 (12 мл) і DIPEA (1,2 мл, 6,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при 23 °С. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням два рази 0,5 н. HCl і один раз насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Залишок очищали в системі флеш-хроматографії на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) з отриманням 176 (660 мг, 63 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,90-5,73 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=2,2$, 1,2 Гц, 1H), 5,14 (ддд, $J=10,1$, 8,4, 1,3 Гц, 1H), 4,71 (тд, $J=8,4$, 6,5 Гц, 1H), 3,71 (ддд, $J=7,2$, 3,2, 1,1 Гц, 2H), 3,61-3,38 (м, 5H), 1,89-1,75 (м, 1H), 1,74-1,59 (м, 1H), 1,57 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,42-1,25 (м, 2H), 1,24-1,11 (м, 6H), 0,89 (тд, $J=7,3$, 1,3 Гц, 3H), 0,61 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 0,28 (дт, $J=4,8$, 1,2 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 170,8, 170,0, 164,0, 162,7, 88,7, 78,8, 77,4, 77,1, 76,8, 73,7, 57,8, 50,9, 34,6, 34,2, 23,8, 19,0, 15,2, 15,1, 13,5, 9,4, 3,3 (x2).

MS (ES⁺): m/z 489,2 $[M+Na]^+$.

Синтез 177



177

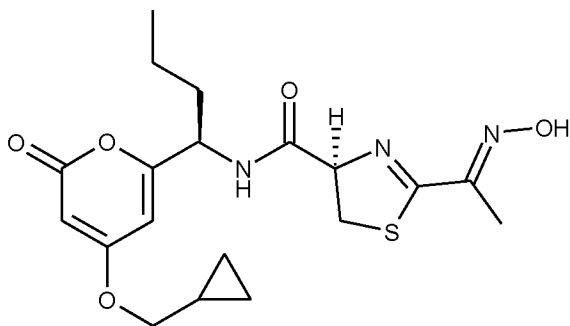
До 176 (75 мг, 0,16 ммоль) додавали пентан (8,4 мл) і мурашину кислоту (5,6 мл). Суміш перемішували протягом 1 години і потім додавали толуол для гасіння реакції. Леткі речовини випарювали під вакуумом, і залишок випарювали два рази разом з толуолом. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) з виходом 177 (23 мг, 40 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=10,9$, 10,2 Гц, 1H), 4,77 (к, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,77 (тд, $J=6,9$, 1,8 Гц, 2H), 3,68-3,48 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,95-1,69 (м, 2H), 1,48-1,17 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,66 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 2H), 0,33 (тд, $J=4,7$, 2,2 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 192,9, 172,8, 170,1, 169,4, 164,1, 161,8, 100,8, 88,9, 80,1, 73,9, 51,3, 34,8, 34,2, 26,3, 19,1, 13,6, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 393,2 $[M+H]^+$, 415,3 $[M+Na]^+$.

Синтез 178



178

До розчину 177 (22 мг, 0,056 ммоль) в EtOH (0,6 мл) і H₂O (0,6 мл) при 23 °С додавали NH₂OH·HCl (10 мг, 0,14 ммоль) і NaOAc (20 мг, 0,24 ммоль) і перемішували при 23 °С протягом ночі. Потім етанол випарювали. Водний залишок розбавляли розсолон і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали. Отриманий залишок очищали в системі CombiFlash на силікагелю (CH₂Cl₂:EtOAc) з отриманням 178 (14 мг, 61 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,17 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 5,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,17 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=9,3, 5,5 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 2H), 3,54-3,35 (м, 2H), 2,16 (д, J=3,1 Гц, 3H), 1,96-1,70 (м, 2H), 1,59-1,34 (м, 2H), 0,98 (дт, J=10,4, 7,3 Гц, 3H), 0,71-0,60 (м, 2H), 0,44-0,30 (м, 2H).

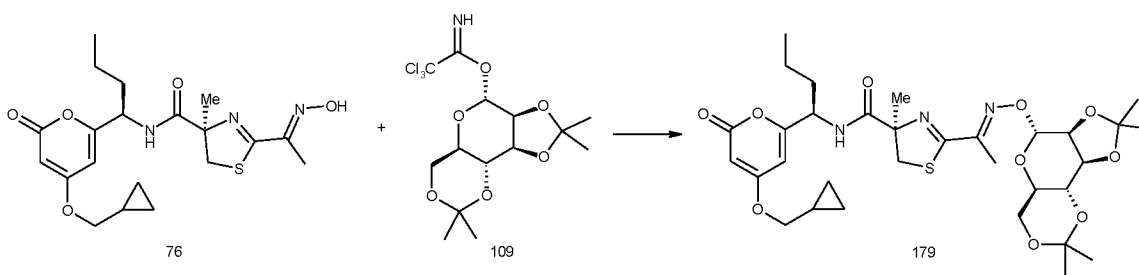
¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 171,4, 171,3, 170,9, 165,5, 164,0, 151,5, 99,7, 87,7, 78,7, 74,0, 73,9, 50,9, 33,8, 32,7, 18,8, 12,4, 9,6, 9,0, 2,2.

MS (ES⁺): m/z 408,2 [M+H]⁺, 430,1 [M+Na]⁺.

ПРИКЛАД 21. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 33 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 33



Синтез 179

Свіжоприготований маточний розчин (700 мкл; 5 % моль) каталізатора Pd(PhCN)(OTf)₂ в CH₂Cl₂, приготований шляхом перемішування Pd(PhCN)₂Cl₂ (9 мг; 0,024 ммоль) і AgOTf (12 мг; 0,047 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,5 мл) при 23 °С протягом 5 хв, при 23 °С додавали до розчину 109 (37 мг; 0,0091 ммоль) і 76 (50 мг; 0,139 ммоль) в CH₂Cl₂, (500 мкл). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі, потім обробляли бензолом (1 мл) і відразу вводили в хроматографічну колонку (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH від 10:0 до 98,2:1,8). В результаті цієї процедури отримували 179 (31 мг, 51 % вихід) у вигляді білої піноподібної твердої речовини (переважно у вигляді α аномера).

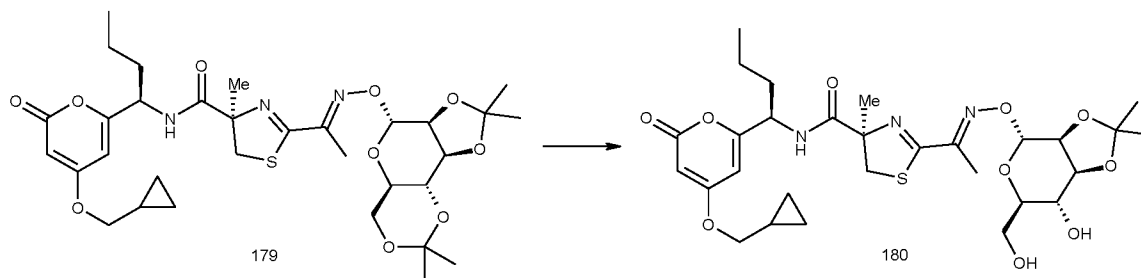
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,38 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 5,93 (дд, J=4,3, 2,1 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,37 (т, J=2,2 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=6,0, 3,9 Гц, 1H), 4,87 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,73 (к, J=8,5, 7,9 Гц, 1H), 4,38 (дт, J=7,8, 5,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 4,08 (уш.с., 1H), 4,07 (с, 1H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,52 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=11,6, 2,3 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,93-1,71 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,45-1,30 (м, 1H), 1,30-1,12 (м, 1H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,66 (м, 2H), 0,33 (дт, J=6,0, 4,7 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 174,3, 174,1, 170,3, 170,2, 168,2, 167,5, 164,5, 164,4, 162,4, 162,2, 153,8, 153,1, 112,9, 109,3, 109,0, 108,9, 100,9, 100,7 (x2), 100,6, 89,1 (x2), 89,0 (x2), 84,8, 84,6 (x2), 84,4, 83,3, 83,2, 80,1, 79,8, 74,1, 74,0, 73,8, 73,5, 66,8, 51,2, 51,1, 40,0, 39,9 (x2), 35,0, 34,9, 27,1, 27,0, 26,1, 26,0, 25,3, 25,2, 24,9, 24,8, 24,7, 24,6, 24,5, 19,2, 13,7 (x2), 12,2 (x2), 11,4, 11,3, 9,6, 9,5, 3,5 (x2).

MS (ES⁺): m/z 664,2 [M+H]⁺, 686,3 [M+Na]⁺.

На схемі 34 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 34



Синтез 180

179 (30 мг; 0,045 ммоль) розчиняли в суміші TFA:CHCl₃:H₂O (2,5:100:1, 1,1 мл) і перемішували протягом 5 годин при 23 °С. Потім розчин розбавляли толуолом (1,5 мл), і леткі речовини випарювали під вакуумом з отриманням маслянистого бежевого неочищеного залишку. Сполуку 180 (18 мг, 66 % вихід) отримували очищенням флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂:MeOH від 100:0 до 90:10) у вигляді воскоподібної твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,36 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,01 (дд, J=5,9, 4,2 Гц, 1H), 4,89 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,25 (дд, J=8,7, 4,2 Гц, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,86 (д, J=11,5, 3,4 Гц, 1H), 3,75 (м, 3H), 3,54 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,22 (м, 1H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,64 (м, 2H), 0,34 (м, 2H).

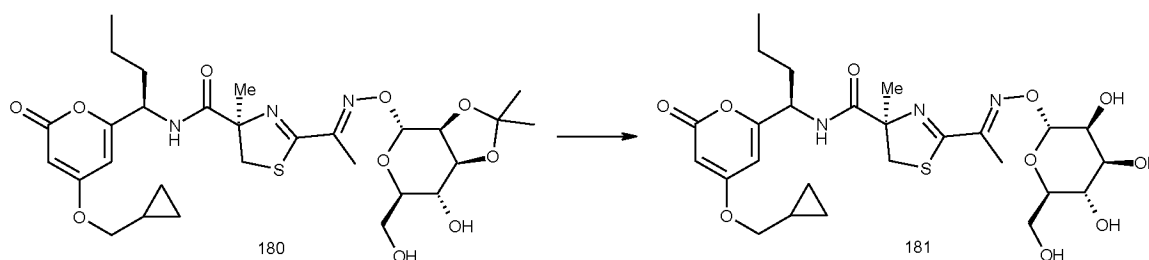
¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 173,8, 170,1, 167,5, 164,3, 162,1, 153,8, 112,8, 108,6, 100,7, 88,9, 84,5, 84,4, 82,5, 80,5, 73,8, 70,7, 64,3, 51,0, 39,9, 34,8, 29,7, 25,9, 24,8, 24,5, 19,0, 13,6, 12,1, 9,4, 3,4 (x2).

MS (ES⁺): m/z 624,2 [M+H]⁺, 646,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,39 (CH₂Cl₂:MeOH 15:1).

На схемі 35 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 35



Синтез 181

Розчин 180 (17 мг; 0,027 ммоль) у водному АсОН (80 %, 1,0 мл) нагрівали протягом 4,5 годин при 80 °С. Потім, після того як розчин охолов, його розбавляли толуолом (1,5 мл), і леткі речовини випарювали під вакуумом з отриманням маслянистого бежевого неочищеного залишку. Сполуку 181 (14,6 мг, 92 % вихід) отримували очищенням флеш-хроматографії на силікагелю (CH₂Cl₂:MeOH від 100:0 до 90:10) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (500 МГц, (CD₃)₂SO): δ 7,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,46 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,26 (уш.д, J=5,3 Гц, ОН), 4,98 (уш.с, ОН), 4,65 (уш.с, ОН), 4,60 (к, J=7,8 Гц, 1H), 4,41 (уш.с, ОН), 4,16 (м, 1H), 4,07 (уш.с, 1H), 3,92 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,71 (уш.с, 1H), 3,57-3,49 (м, 2H), 3,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,75 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,43-1,24 (м, 2H), 1,18 (м, 1H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,57 (дт, J=9,7, 3,1 Гц, 2H), 0,30 (дт, J=6,0, 4,2 Гц 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, (CD₃)₂SO): δ 172,6, 170,0, 165,9, 164,7, 163,1, 153,2, 111,0, 98,6, 88,0, 84,2, 81,0, 75,4, 73,5, 70,9, 69,1, 63,1, 50,3, 39,6, 33,5, 24,0, 18,8, 13,4, 12,3, 9,4, 3,1.

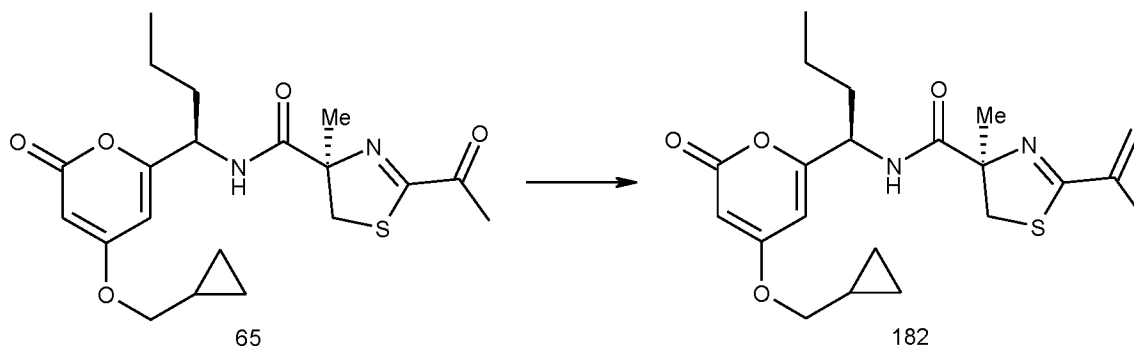
MS (ES⁺): m/z 584,2 [M+H]⁺, 606,3 [M+Na]⁺.

R_f: 0,16 (CH₂Cl₂:MeOH 15:1).

ПРИКЛАД 22 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 36 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 36



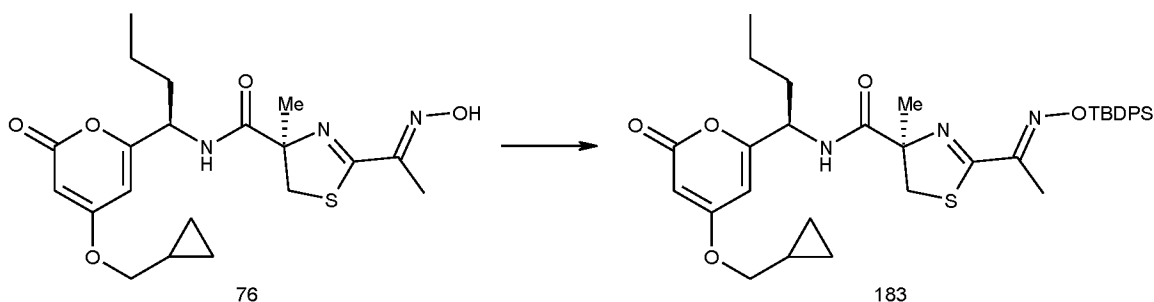
До розчину метилтрифенілфосфонію броміду (58 мг, 0,28 ммоль) в THF (0,7 мл) по краплях при 23 °С додавали *n*BuLi (0,175 мл, 1,6 М, 0,28 ммоль). Жовту суспензію перемішували протягом 2,5 годин, і додавали розчин 65 (55 мг, 0,14 ммоль) в THF (0,4 мл). Через 2 години реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім при 23 °С протягом ночі. Реакцію гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували CH₂Cl₂. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂:EtOAc) з отриманням фракції (7 мг), яка містила 182. Потім цю фракцію очищали флеш-хроматографією на силікагелю (гексан:EtOAc) з отриманням 182 (4 мг, 7 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,12 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,91 (дт, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,71 (к, J=7,8 Гц, 1H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,24 (дд, J=11,5, 0,6 Гц, 1H), 2,09 (дт, J=1,5, 0,7 Гц, 3H), 1,95-1,66 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,44-1,18 (м, 3H), 1,00-0,90 (м, 3H), 0,73-0,57 (м, 2H), 0,33 (к, J=5,2 Гц, 2H).

MS (ES⁺): *m/z* 405,2 [M+H]⁺, 427,3 [M+Na]⁺.

На схемі 37 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 37



До розчину 76 (80 мг, 0,19 ммоль) в DMF (0,2 мл) при 23 °С повільно додавали CIBDPS (52 мкл, 0,199 ммоль) і потім кристал DMAP. Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом ночі, потім гасили розріджувачем CH₂Cl₂, промивали 0,5M HCl і насиченим водним розчином NaCl. Органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂:EtOAc) з отриманням 183 (119 мг, 91 % вихід).

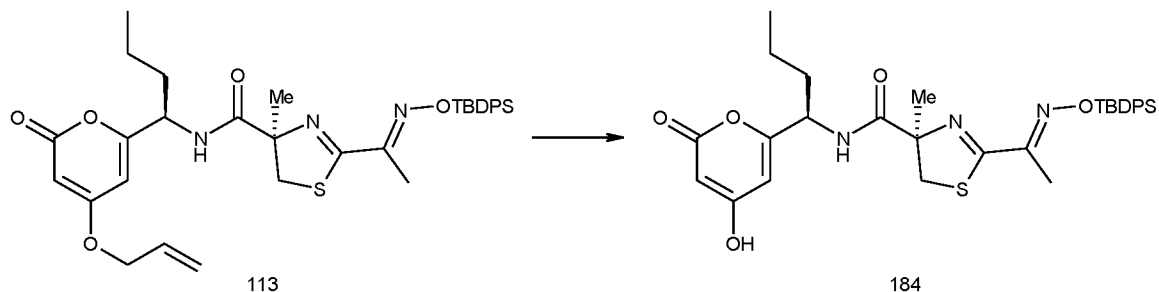
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,73-7,64 (м, 4H), 7,46-7,30 (м, 6H), 6,06 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 5,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 3,80 (дд, J=7,2, 3,0 Гц, 2H), 3,57 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,15 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,51-1,16 (м, 2H), 1,12 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,72-0,39 (м, 2H), 0,30 (дт, J=4,7, 1,3 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 176,2, 172,6, 166,7, 165,3, 159,1, 136,5, 134,1, 131,1, 128,8, 101,1, 89,3, 85,8, 75,3, 61,5, 52,3, 40,7, 35,3, 27,6, 25,0, 20,4, 20,3, 14,5, 13,9, 12,0, 10,4, 3,7.

MS (ES⁺): *m/z* 660,3 [M+H]⁺, 682,3 [M+Na]⁺.

На схемі 38 представлений приклад синтезу додаткової сполуки формули I.

Схема 38



До розчину 113 (106 мг) в CH_2Cl_2 (4,1 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (9 мг), оцтову кислоту (47 мкл) і гідрид трибутилолова (265 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і вводили в колонку з силікагелем для очищення. Елюція сумішшю гексан:EtOAc від 100:0 до 0:100 дала 184 (>100 % вихід).

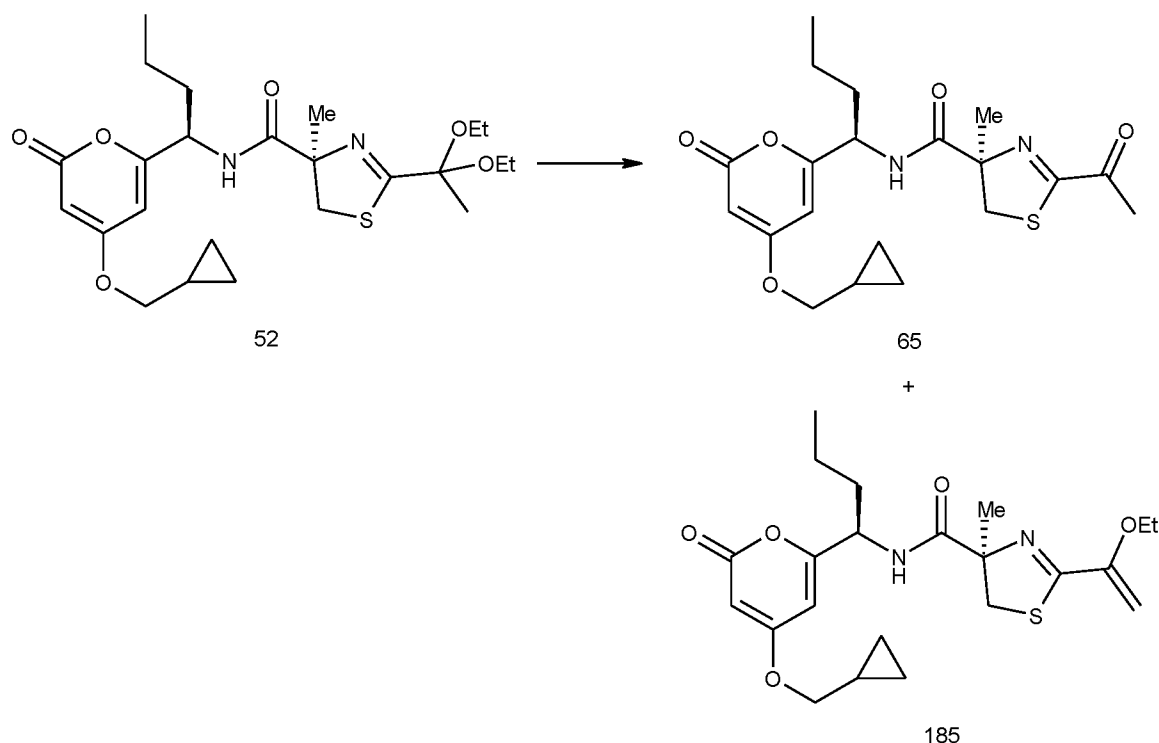
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,76-7,67 (м, 4H), 7,45-7,32 (м, 6H), 6,13 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,59 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,70 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,37 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,15 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,99-1,77 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,45-1,27 (м, 2H), 1,15 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 175,4, 170,5, 169,1, 165,7, 162,5, 157,1, 135,5, 132,8, 132,7, 129,9, 127,6 (x2), 101,4, 91,3, 83,9, 51,6, 39,5, 34,3, 27,1, 24,5, 19,5, 19,1, 13,6, 11,8.

ПРИКЛАД 23 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 39 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 39



Синтез 185

Суміш 52 (138 мг, 0,29 ммоль) і HCl в 1,4-діоксані (4 мл, 4 М, 16 ммоль) перемішували протягом 60 хв при 23 °С, і леткі речовини випарювали до сухого залишку. Залишок випарювали кілька разів разом з толуолом для видалення кислоти. Отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ з виходом 65 (30 мг, 25 %) і 185 (15 мг, 12 %), при цьому було витягнуто 50 мг вихідного матеріалу.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,72 (тд, $J=8,4$, 6,6 Гц, 1H), 4,45 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,90 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,83-3,69 (м, 2H), 3,60 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,22 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,45-1,30 (м, 2H), 1,27-1,19 (м, 1H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,75-0,51 (м, 2H), 0,37-0,22 (м, 2H).

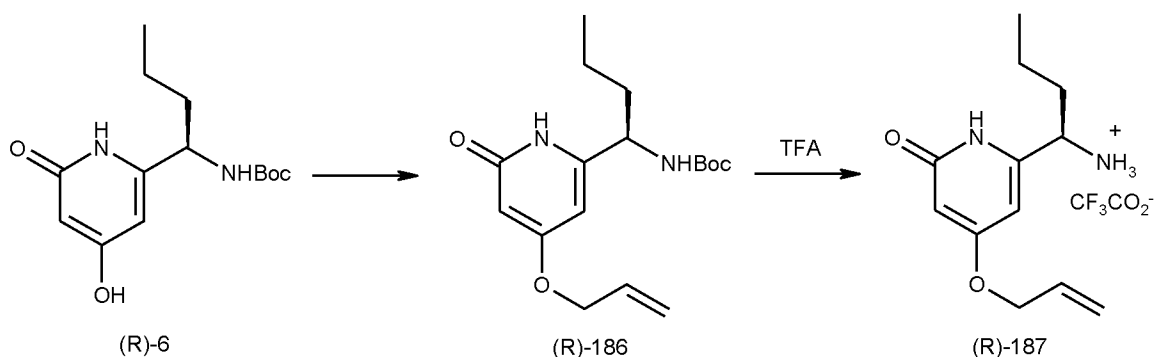
^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 174,4 170,1, 167,2, 164,3, 162,8, 153,5, 100,2, 90,4, 88,8, 84,8, 73,7, 64,5, 51,0, 40,7, 34,6, 29,7, 24,6, 19,0, 14,7, 13,6, 9,4, 3,4.

MS (ES⁺): m/z 435,2 [M+H]⁺, 457,3 [M+Na]⁺.

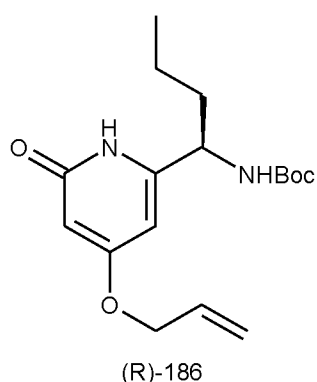
ПРИКЛАД 24 СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ ПРОМПКНИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ II.

На схемі 40 представлений ще один приклад синтезу проміжної сполуки формули II.

Схема 40



Синтез (R)-186



До суспензії (R)-6 (50 мг, 0,2 ммоль) в ацетоні (4 мл) і K_2CO_3 (37 мг, 0,3 ммоль) при 23 °С по краплях додавали 3-бромпроп-1-ен (15 мкл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 23 годин, охолоджували до 23 °С і фільтрували. Фільтрат випарювали до сухого залишку, який розчиняли в EtOAc, промивали H_2O (2×100 мл) і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням залишку, який очищали колонковою хроматографією (SiO_2 , EtOAc) з отриманням (R)-186 (16 мг, 29 % вихід).

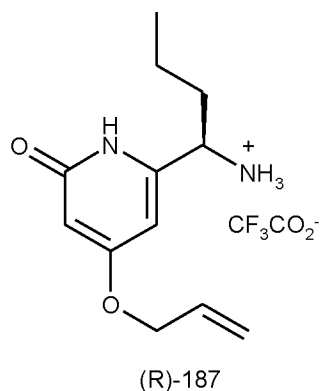
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,16 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,10-5,95 (м, 2H), 5,78 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,41 (дк, $J=17,3$, 1,7 Гц, 1H), 5,30 (дк, $J=10,5$, 1,4 Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 2H), 4,56 (дт, $J=5,5$, 1,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 1,62 (тт, $J=13,7$, 6,2 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,32-1,20 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (10 МГц, CD_3OD): δ 170,9, 167,9, 152,9, 136,6, 133,3, 118,6, 99,0, 96,6, 80,8, 70,2, 53,4, 37,7, 28,7, 20,5, 13,9.

MS (ES⁺): m/z 323,3 [M+H]⁺.

R_f: 0,18 (EtOAc).

Синтез (R)-187



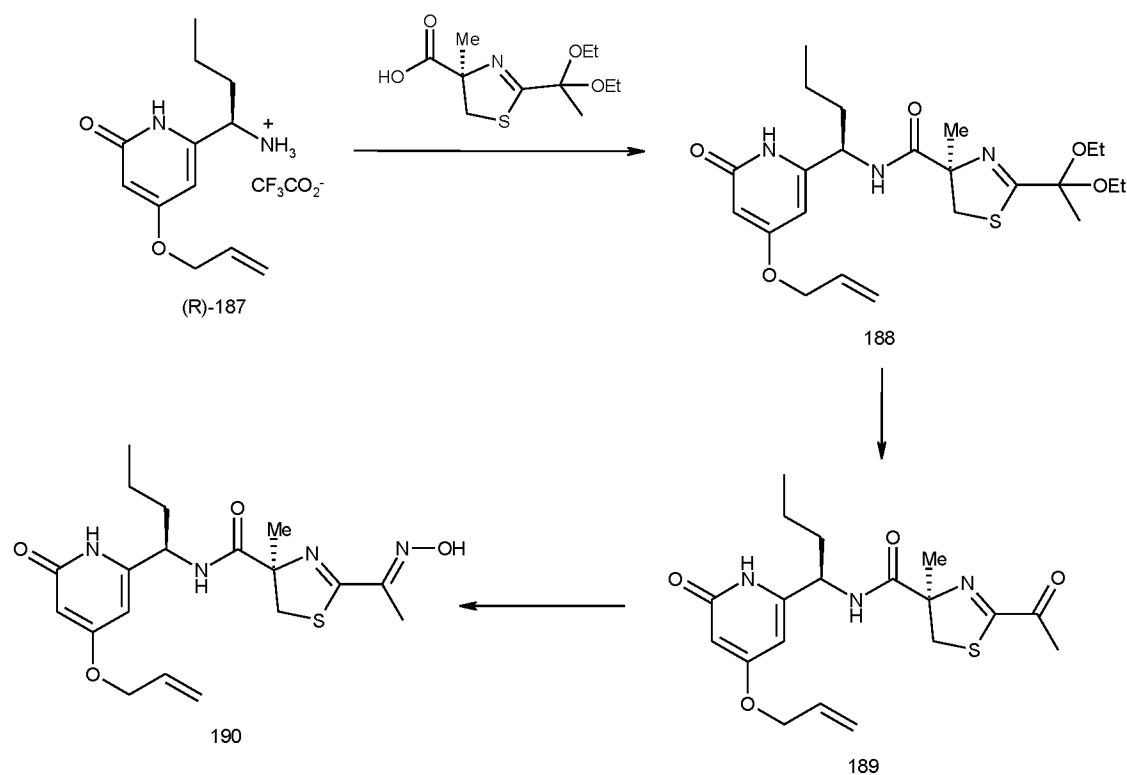
До розчину (R)-146 (658 мг, 2,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,2 мл) додавали TFA (24,5 мл). Після перемішування протягом 2 годин при 23°C реакційну суміш випарювали до сухого залишку з отриманням неочищеної (R)-187 (652 мг, 95 % вихід), яку використовували на наступному етапі без подальшого очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,53 (с, 1H), 6,27 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,11-5,93 (м, 3H), 5,48-5,37 (м, 2H), 5,36-5,26 (м, 2H), 5,04-4,91 (м, 1H), 4,68 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,64-4,56 (м, 3H), 4,16 (дт, $J=14,6, 7,3$ Гц, 2H), 3,37-3,25 (м, 7H), 1,97-1,82 (м, 4H), 1,43 (дд, $J=13,9, 7,1$ Гц, 1H), 1,41-1,28 (м, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,25-1,13 (м, 0H), 1,05-0,84 (м, 7H).

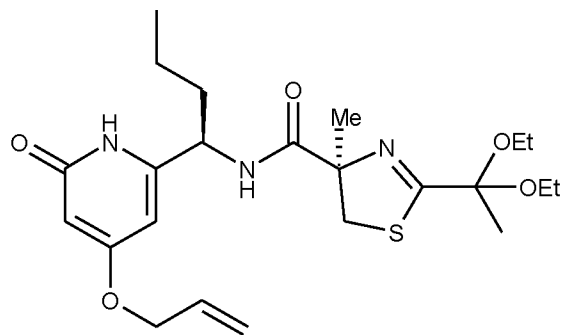
ПРИКЛАД 25. СИНТЕЗ ДОДАТКОВИХ СПОЛУК ФОРМУЛИ I

На схемі 41 представлений ще один приклад синтезу сполук формули I.

Схема 41



Синтез 188

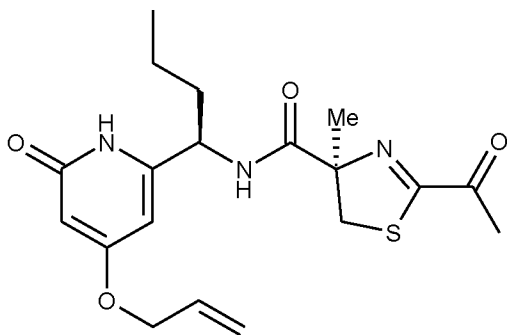


188

Суміш (R)-187 (552 мг, 1,7 ммоль) і (R)-39 (452 мг, 1,7 ммоль) випарювали з толуолом і потім додавали НАТУ (657 мг, 1,7 ммоль) і HOAt (237 мг, 1,7 ммоль). З реакційної колби відкачували повітря і заповнювали N_2 , і за допомогою шприца додавали CH_2Cl_2 (12 мл) і DIPEA (1,2 мл, 6,9 ммоль). Суміш перемішували при 23°C протягом 16 годин. Потім її розбавляли CH_2Cl_2 перед промиванням два рази 0,5 н. HCl і один раз насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали до сухого залишку. Залишок очищали в системі флеш-хроматографії на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) з отриманням 188 (517 мг, 64 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,09 (дд, $J=2,4, 0,5$ Гц, 1H), 6,08-5,96 (м, 1H), 5,79 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,45-5,35 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,59-4,55 (м, 2H), 3,69-3,46 (м, 4H), 3,23 (д, $J=11,8$, 1H), 1,84-1,67 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,48-1,32 (м, 2H), 1,20 (м, 6H), 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Синтез 189

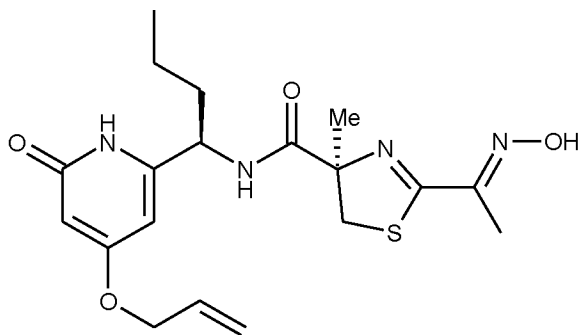


189

Суміш 188 (517 мг, 1,11 ммоль), пентану (27 мл) і мурашиної кислоти (18 мл) інтенсивно перемішували протягом 2 годин, і леткі речовини випарювали. Неочищений залишок випарювали кілька раз із сумішшю CH_2Cl_2 /толуол для видалення мурашиної кислоти. Суміш, яка залишилася, очищали хроматографією на силікагелю (CH_2Cl_2 :EtOAc) з отриманням 189 (350 мг, 80 % вихід).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6,08-5,93 (м, 2H), 5,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,45-5,34 (м, 1H), 5,34-5,24 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,54 (дт, $J=5,5, 1,6$ Гц, 2H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,49-1,25 (м, 2H), 1,01-0,96 (м, 3H).

Синтез 190



190

Суміш 189 (346 мг, 0,88 ммоль), етанолу (9,7 мл), H₂O (9,7 мл), гідроксиламіну гідрохлориду (430 мг, 6,2 ммоль) і NaOAc (290 мг, 3,5 ммоль) перемішували при 23 °С протягом 24 годин. Потім етанол випарювали, додавали насичений водний розчин NaCl, і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелю (CH₂Cl₂:метанол) з отриманням 190 (242 мг, 67 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,13-5,94 (м, 2H), 5,77 (дд, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 5,39 (дп, J=17,2, 1,5 Гц, 1H), 5,29 (дп, J=10,6, 1,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 4,54 (дт, J=5,3, 1,5 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=11,5, 1,1 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=11,5, 1,1 Гц, 1H), 2,20 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,52 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,52-1,36 (м, 1H), 1,40-1,27 (м, 2H), 0,99 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 3H).

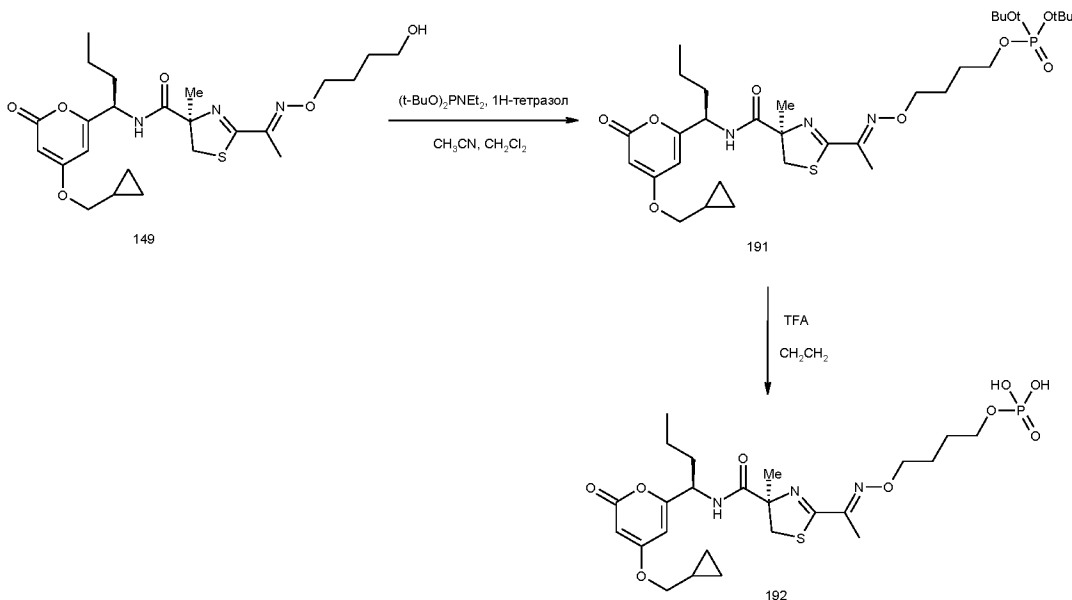
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 176,7, 170,7, 170,5, 167,9, 152,9, 151,1, 133,3, 118,6, 99,9, 97,0, 85,5, 70,2, 52,3, 40,7, 36,7, 24,8, 20,5, 13,8, 11,0.

MS (ES⁺): m/z 407,1 [M+H]⁺.

R_f: 0,33 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

На схемі 42 представлені додаткові приклади синтезу сполук формули I.

Схема 42



Синтез 191

До розчину 149 (54 мг, 0,110 ммоль) в безводному CH₃CN (4,50 мл) і безводному CH₂Cl₂ (4,50 мл) при 23 °С додавали 1H-тетразол (3 мл, 1,317 ммоль) і (tBuO)₂PNEt₂ (0,150 мл, 0,550 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 1 години, потім додавали 70 % розчин tBuOOH (2,20 мл, 15,37 ммоль), і суміш перемішували при 23 °С протягом ночі. Додавали 10 % водний розчин NaHSO₃ (5 мл), і суміш перемішували протягом 15 хв. Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×10 мл) і промивали H₂O (1×10 мл). Органічний екстракт сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією в системі CombiFlash на SiO₂ (від CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂:EtOAc 1:1) з виходом 191 (50 мг, 67 % вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 6,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, J=9,1, 5,9 Гц,

¹H), 4,25 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,01 (к, J=6,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,88-1,75 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,47 (с, 18H), 1,44-1,10 (м, 3H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,76-0,50 (м, 2H), 0,44-0,27 (м, 2H).

¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 174,8, 171,2, 168,0, 165,3, 163,8, 151,6, 99,7, 87,9, 84,2, 82,8, 82,7, 74,5, 73,9, 66,7, 66,7, 50,7, 39,2, 33,9, 28,8 (x2), 26,5, 26,4, 25,3, 23,5, 18,9, 12,5, 10,4, 9,0, 2,3.

MS (ES⁺): m/z 686,2 [M+H]⁺.

Синтез 192

До розчину 191 (150 мг, 0,219 ммоль) в CH₂Cl₂ (13 мл) додавали TFA (0,385 мл, 5,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 1 години. Суміш випарювали до сухого залишку, і кілька раз випарювали разом з толуолом. Отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ (SunFire від 5 % до 100 % CH₃CN+0,04 % TFA) з виходом 192 (110 мг, 88 % вихід).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 4,26 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,08-3,96 (м, 2H), 3,88 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,94-1,71 (м, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 1H), 1,28-1,21 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,70-0,60 (м, 2H), 0,41-0,32 (м, 2H).

¹³C ЯМР (125 МГц, CD₃OD): δ 174,9, 171,3, 168,0, 165,4, 163,8, 151,7, 99,7, 87,8, 84,3, 74,5, 73,9, 65,9 (x2), 50,7, 39,3, 33,8, 26,7, 26,6, 25,1, 23,5, 18,8, 12,4, 10,3, 8,9, 2,2.

MS (ES⁺): m/z 574,2 [M+H]⁺, 596,2 [M+Na]⁺.

ПРИКЛАД 26. БІОАНАЛІЗ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ.

Метою цього аналізу є оцінка *in vitro* цитостатичної (здатності затримувати або придушувати ріст пухлинних клітин) або цитотоксичної (здатності вбивати пухлинні клітини) активності досліджуваних зразків.

Клітинні лінії

Назва	№ ATCC (де застосовно)	Вид	Тканина	Характеристика
A549	CCL-185	людина	легеня	Карцинома легень (NSCLC)
HT29	HTB-38	людина	товста кишка	Колоректальна аденокарцинома
MDA-MB-231	HTB-26	людина	молочна залоза	Аденокарцинома молочної залози
PSN-1	Посилання 1	людина	підшлункова залоза	Аденокарцинома підшлункової залози

Посилання 1: Yamada, T. et al. (1986) Establishment of a human pancreatic adenocarcinoma cell line (psn-1) with amplifications of both c-myc and activated c-ki-ras by a point mutation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 140, 167-173.

ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА ДОПОМОГОЮ КОЛОРИМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ SRB

Колориметричний аналіз за допомогою реакції сульфородаміну В (SRB) адаптували для кількісного вимірювання росту і життєздатності клітин (відповідно до методу, описаному V. Vichai and K. Kirtikara (2006) Nature Protoc. 1, 1112-1116.).

В цій формі аналізу використовували 96-ямкові мікропланшети для культивування клітин. Всі клітинні лінії, використані в цьому дослідженні, якщо не указано інше, отримували з Американської колекції типових культур (ATCC), які походять від різних типів раку людини.

Клітини підтримували в середовищі Ігла, модифікованому Дульбекко (DMEM) (для A549, HT-29 і MDA-MB-231) або RPMI (для PSN-1) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 2 mM L-глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 Од/мл стрептоміцину при 37°C, 5 % CO₂ і 98 % вологості. Для експериментів клітини збирали з субконфлюентних культур шляхом трипсинізації і перед підрахунком і посівом ресуспендували в свіжому середовищі.

Клітини висівали в 96-ямкові мікротитраційні планшети, по 5×10³ клітин на ямку аліквотами по 150 мкл, і давали можливість прикріпитися до поверхні планшета протягом 18 годин (протягом ночі) в середовищі, яке не містить лікарської речовини. Після цього фіксували одну контрольну (необроблену) чашку з кожною клітинною лінією (як описано нижче) і використовували як еталонне значення в нульовий момент часу. Потім планшети з культурами обробляли тестованими сполуками (50 мкл аліквоти 4X концентрованих маточних розчинів сполук, приготовані в повному культуральному середовищі), використовуючи десять серійних розведень (концентрації від 10 до 0,00262 мкг/мл), і культури в трьох повторях (кінцева концентрація DMSO складала 1 %). Після 72 годинної обробки вимірювали протипухлинний ефект методом SRB: коротко, клітини двічі промивали PBS, фіксували протягом 15 хв в 1 % розчині глутаральдегіду за кімнатної температури, двічі промивали в PBS і забарвлювали в 0,4 % розчині SRB протягом 30 хвилин за кімнатної температури. Потім клітини кілька раз промивали 1 %-ним розчином оцтової кислоти і сушили на повітрі за кімнатної температури. Потім SRB екстрагували 10 mM розчином основи Trizma і вимірювали оптичну густину на автоматичному спектрофотометричному зчитувальному пристрої для планшетів при 490 нм. Вплив на ріст і

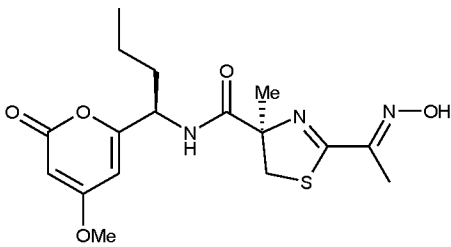
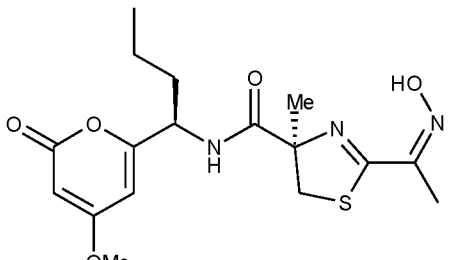
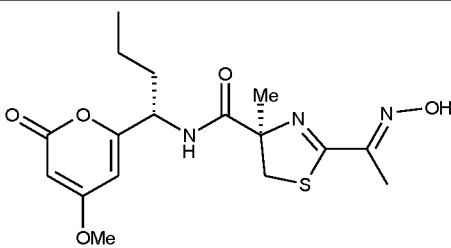
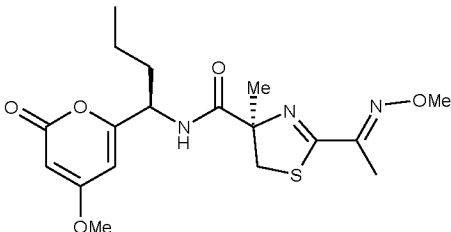
виживаність клітин оцінювали за допомогою алгоритма NCI (Boyd MR and Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

Використовуючи середнє значення $\pm$ стандартне відхилення для трьох повторів, автоматично будували криву доза-відповідь за допомогою нелінійного регресійного аналізу для 4-параметричної логістичної кривої. Шляхом автоматичної інтерполяції розраховували три контрольні параметри (алгоритм NCI): GI_{50} =концентрація сполуки, яка викликає 50 % інгібування росту клітин порівняно з контрольними культурами; TGI =загальне інгібування росту клітин (цитостатичний ефект) порівняно з цитотоксичними культурами і LC_{50} =концентрація сполуки, яка викликає загибель 50 % клітин (цитотоксичний ефект).

В таблиці 3 наведені дані про біологічну активність (GI_{50}) сполук за даним винаходом (значення GI_{50}).

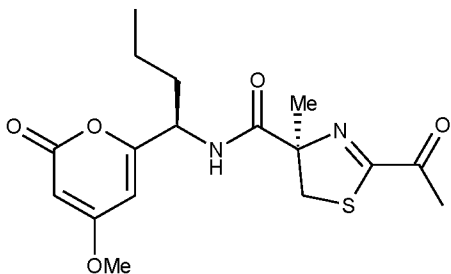
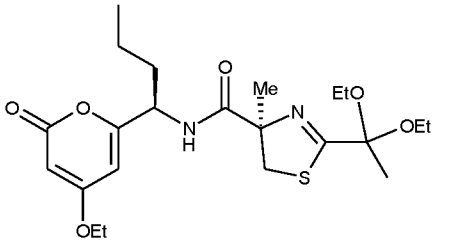
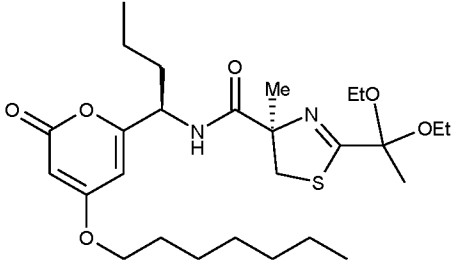
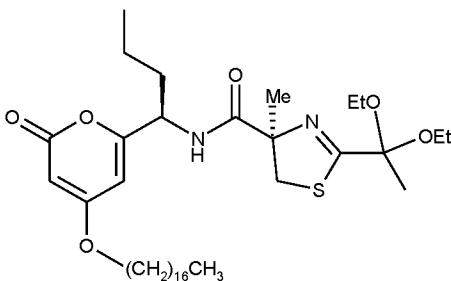
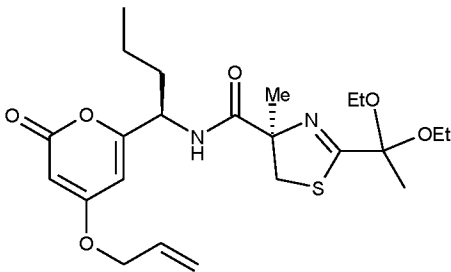
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
1		1,15E-08	1,44E-08	3,41E-08	2,88E-08
1a		1,44E-07	1,52E-07	2,04E-07	3,41E-07
eni-1		2,88E-06	3,41E-06	3,93E-06	5,77E-06
2		2,53E-07	2,12E-07	4,30E-07	3,29E-07

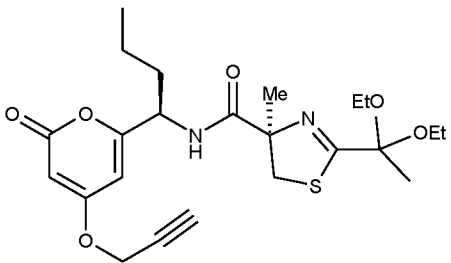
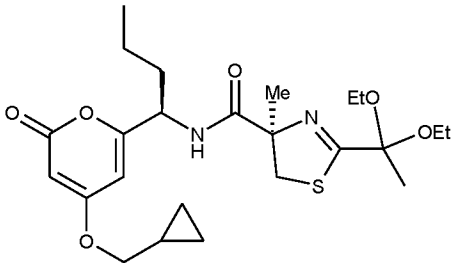
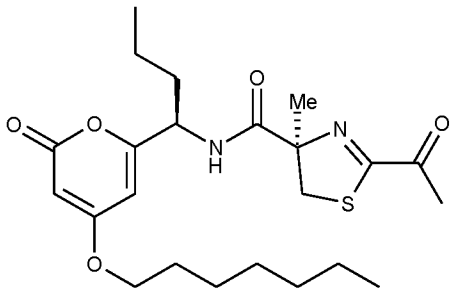
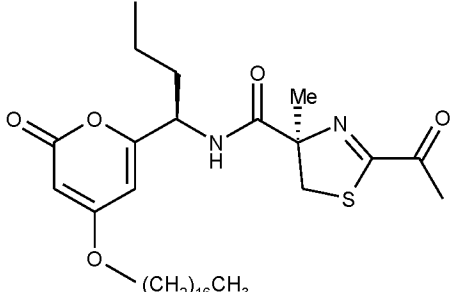
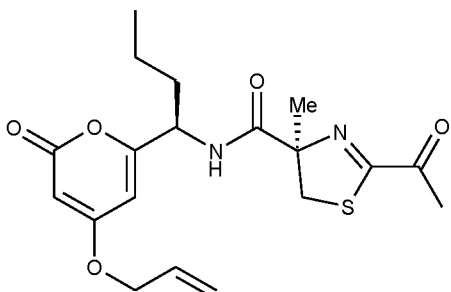
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
42		2,46E-05	8,73E-06	4,64E-06	5,19E-06
46		2,42E-06	2,18E-06	1,52E-06	4,62E-06
48		3,43E-06	2,29E-06	2,29E-06	2,10E-06
49		1,34E-06	9,32E-07	1,50E-06	1,46E-06
50		6,43E-07	5,14E-07	5,36E-07	8,14E-07

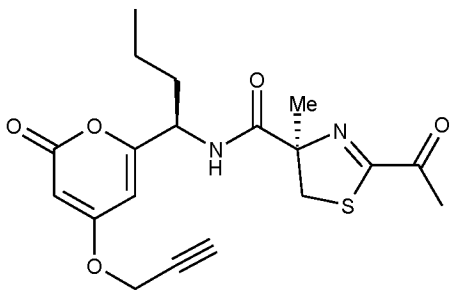
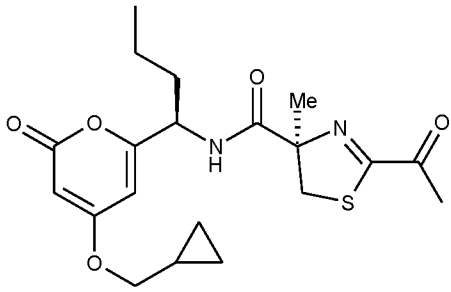
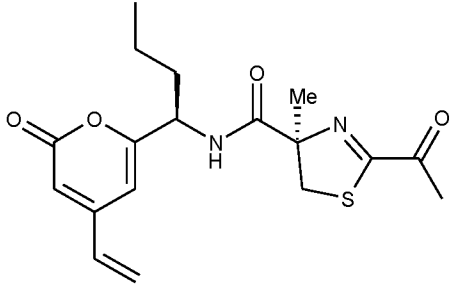
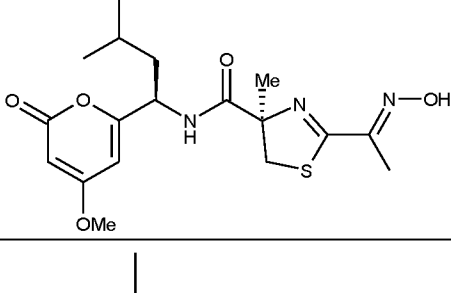
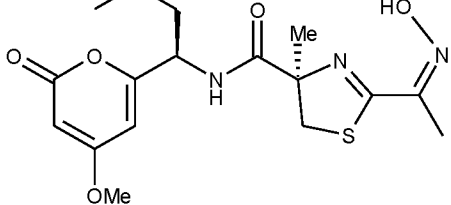
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
51		3,44E-07	2,15E-07	3,23E-07	3,66E-07
52		1,27E-06	1,21E-06	1,29E-06	1,77E-06
61		1,84E-06	1,40E-06	1,44E-06	1,73E-06
62		1,61E-06	1,10E-06	1,69E-06	1,64E-06
63		8,15 E-07	5,10 E-07	4,84 E-07	4,08 E-07

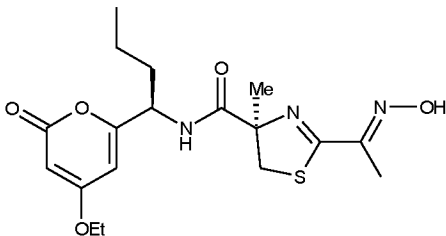
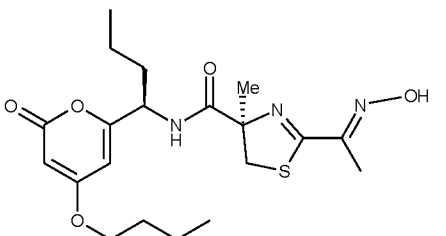
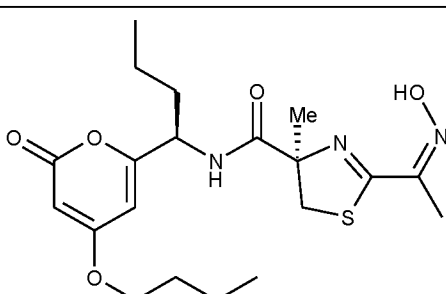
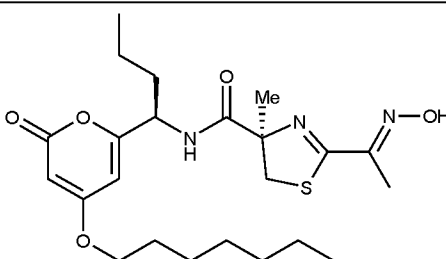
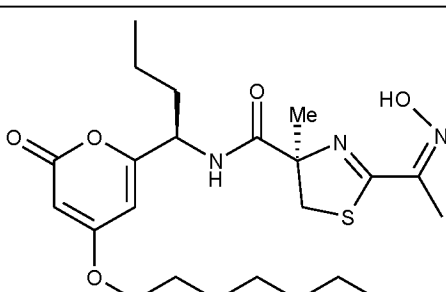
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
64		9,99E-08	6,15E-08	5,38E-08	7,17E-08
65		1,89E-06	1,08E-06	1,03E-06	1,25E-06
68		1,10E-05	9,10E-06	6,62E-06	4,69E-06
69		2,20E-06	1,59E-06	1,62E-06	1,52E-06
69a		5,06E-06	3,79E-06	4,55E-06	6,32E-06

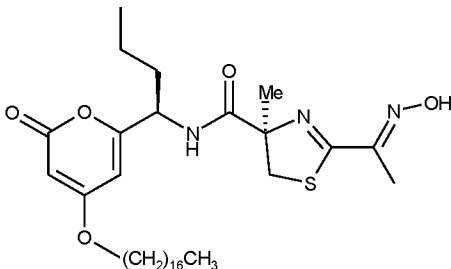
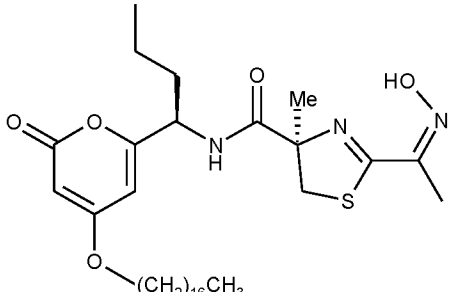
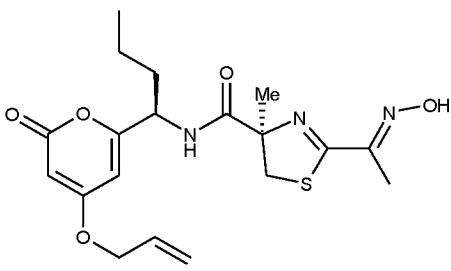
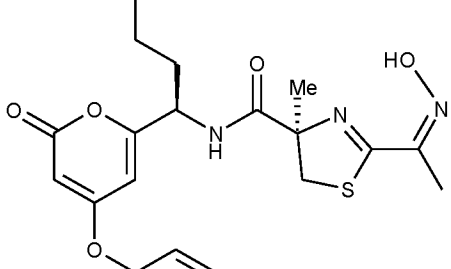
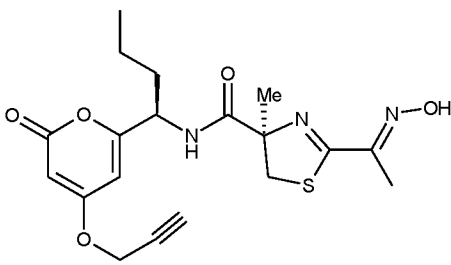
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
70		1,44E-08	1,49E-08	2,38E-08	1,49E-08
71		7,08E-09	7,56E-09	1,44E-08	1,04E-08
71a		1,65E-08	1,70E-08	3,54E-08	3,07E-08
72		2,58E-08	3,01E-08	3,01E-08	2,15E-08
72a		1,10E-07	1,83E-07	1,03E-07	1,25E-07

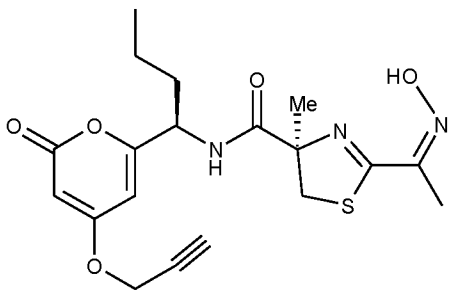
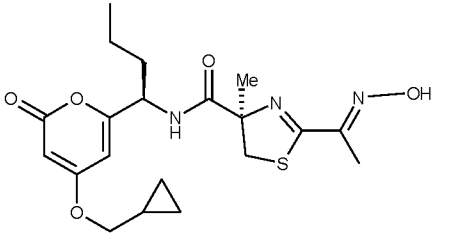
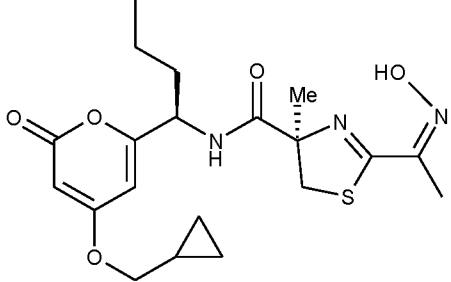
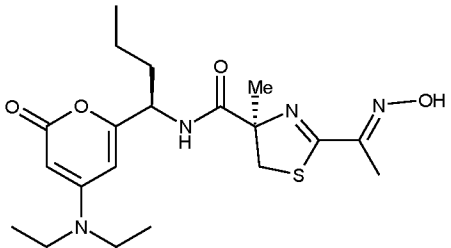
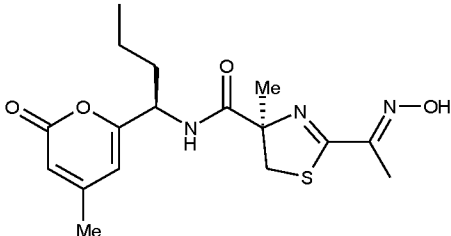
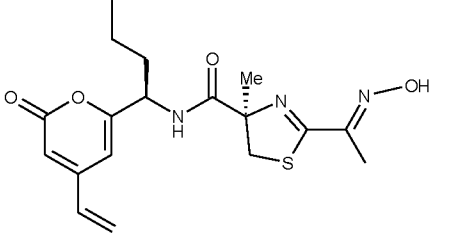
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
73		3,80E-07	3,96E-07	3,30E-07	3,47E-07
73a		6,44E-08	6,27E-08	6,60E-08	5,94E-08
74		4,17E-09	2,94E-09	4,91E-09	3,19E-09
74a		8,10E-09	7,61E-09	9,82E-09	1,25E-08
75		1,01E-09	9,62E-10	1,38E-09	1,18E-09

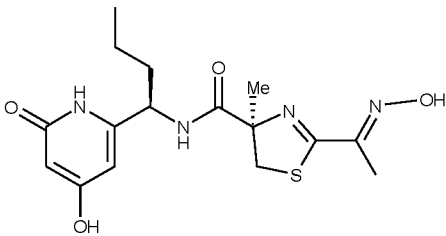
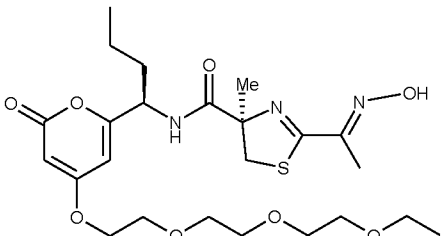
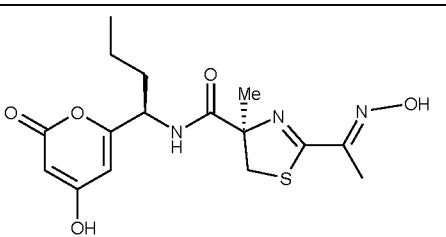
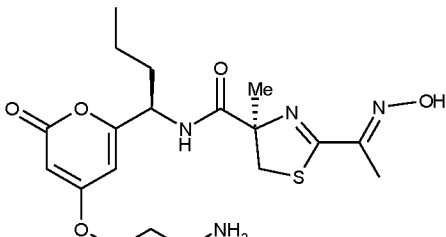
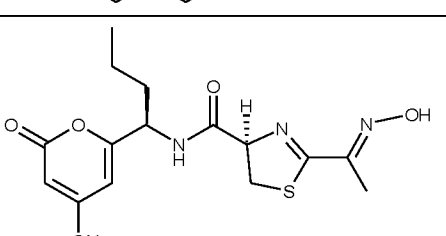
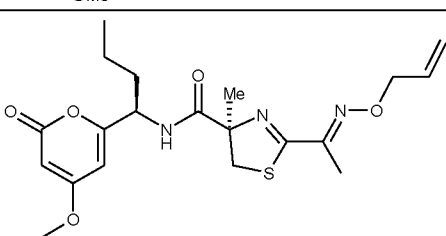
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

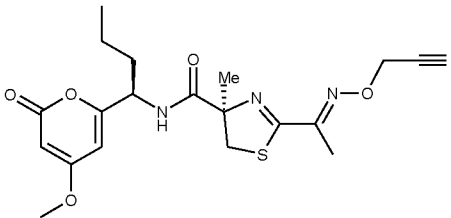
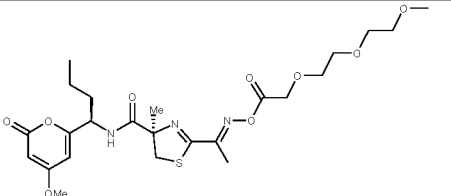
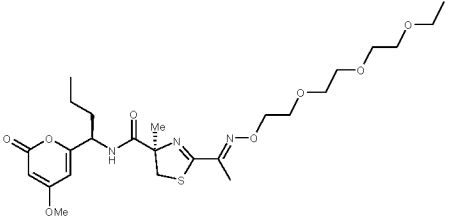
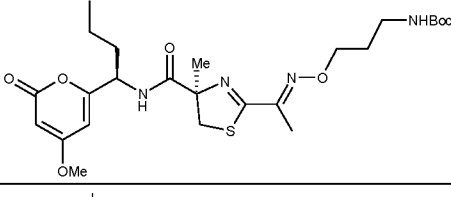
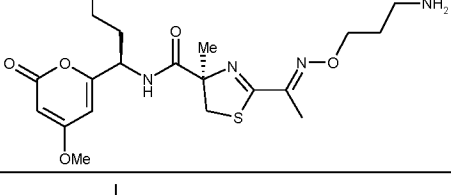
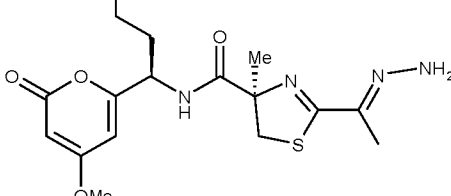
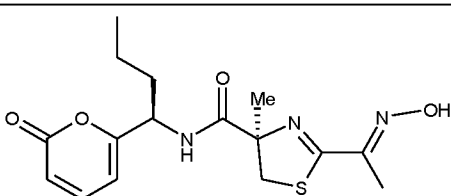
Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
75a		2,12E-09	1,18E-09	2,71E-09	2,00E-09
76		3,56E-09	3,80E-09	3,80E-09	3,08E-09
76a		3,80E-09	4,27E-09	4,51E-09	4,51E-09
77		2,15E-06	1,18E-06	1,96E-06	2,37E-06
78		2,49E-08	4,38E-08	4,38E-08	3,28E-08
79		4,24E-07	3,97E-07	3,44E-07	4,77E-07

Таблиця 3

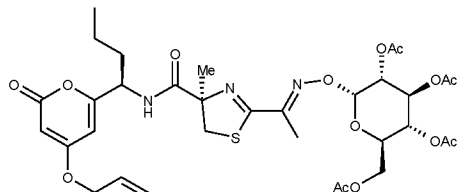
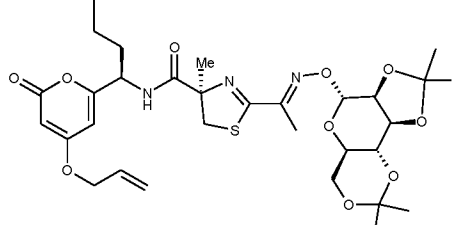
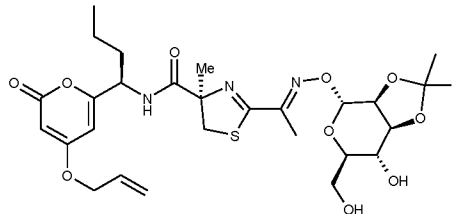
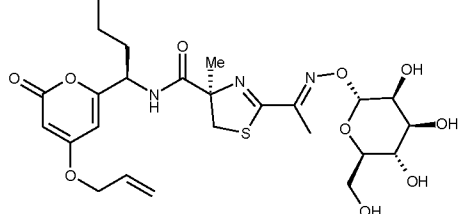
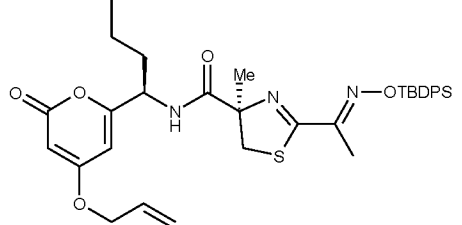
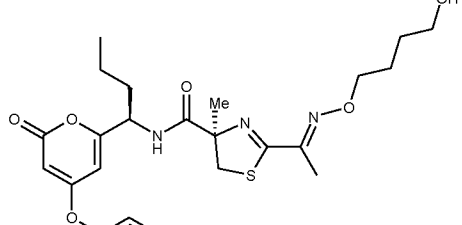
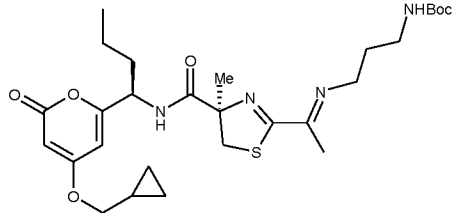
Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
82		1,64E-06	4,91E-07	1,12E-06	3,55E-07
87		5,69E-06	5,50E-06	6,82E-06	7,01E-06
88		2,04E-05	1,14E-05	2,18E-05	1,88E-05
89		1,65E-05	8,95E-06	5,89E-06	6,36E-06
92		1,55E-06	1,28E-06	9,53E-07	9,53E-07
93		2,14E-08	2,35E-08	3,80E-08	2,85E-08

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

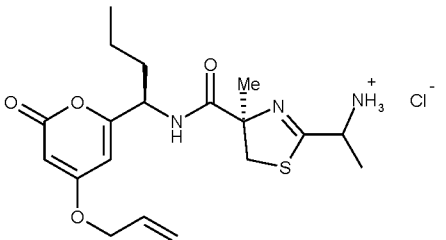
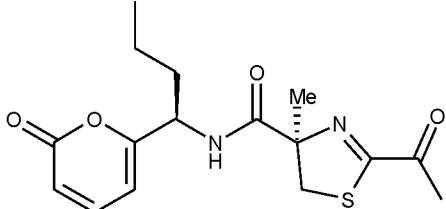
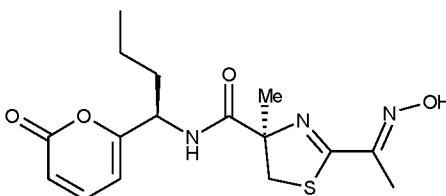
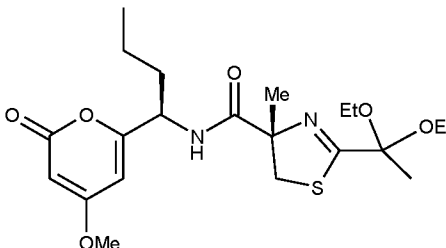
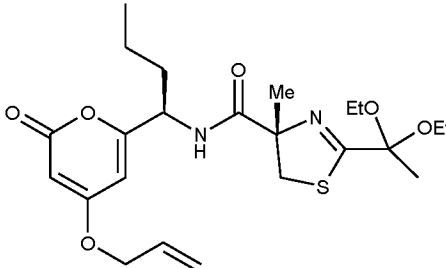
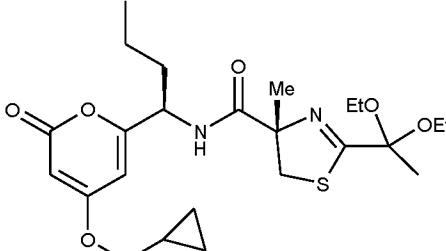
Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
94		3,58E-08	2,26E-08	3,58E-08	3,58E-08
95		2,03E-08	4,06E-08	4,43E-08	3,32E-08
96		1,77E-06	1,51E-06	2,95E-06	2,22E-06
97		6,31 E-07	5,94E-07	1,15E-06	8,35 E-07
98		2,21E-08	2,51E-08	3,42E-08	2,74E-08
99		5,78E-07	4,47E-07	6,57E-07	9,20E-07
106		1,01E-06	7,12E-07	8,76E-07	1,56E-06

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
107		5,29E-08	5,29E-08	7,86E-08	6,10E-08
110		4,31E-08	3,69E-08	7,85E-08	5,69E-08
111		2,62E-08	2,46E-08	2,95E-08	3,77E-08
112		4,04E-06	1,11E-06	2,11E-06	1,23E-06
113		1,52E-08	5,57E-09	8,36E-09	1,47E-08
115		1,11E-08	5,84E-09	1,19E-08	1,36E-08
116		3,02E-07	2,49E-07	1,95E-07	3,02E-07

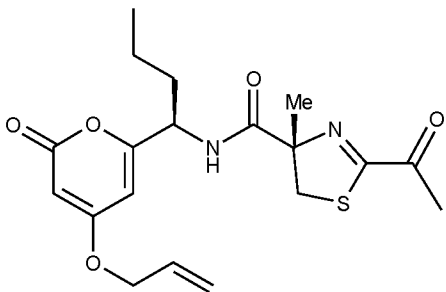
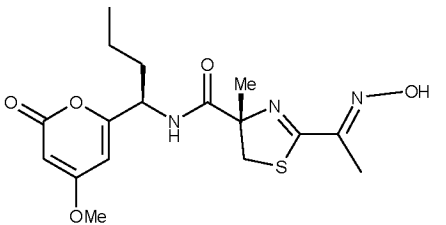
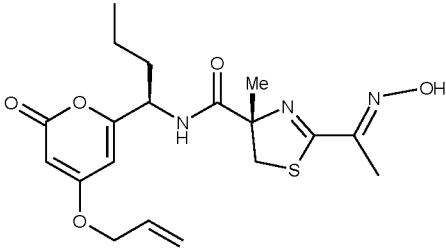
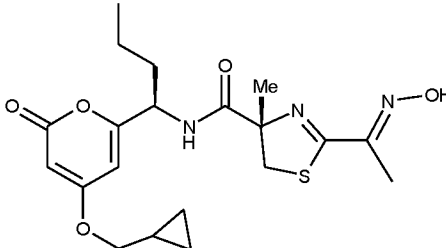
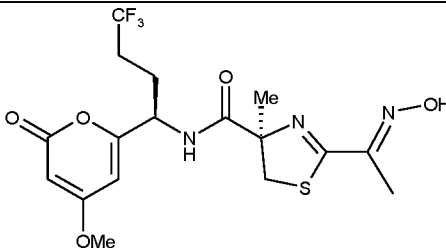
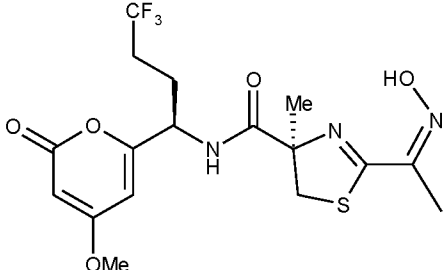
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

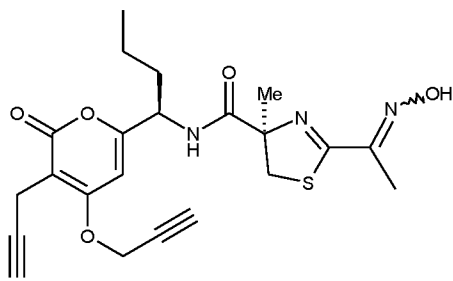
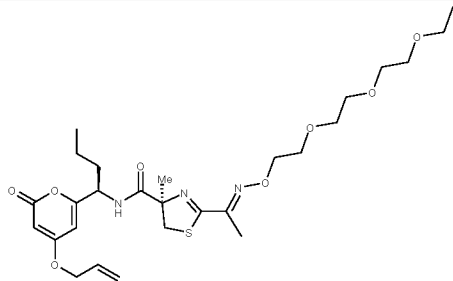
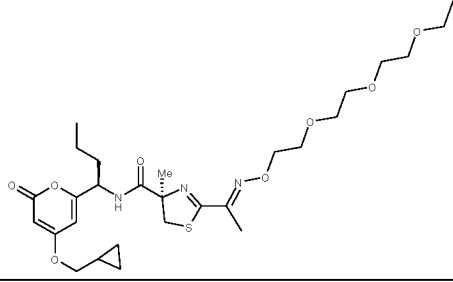
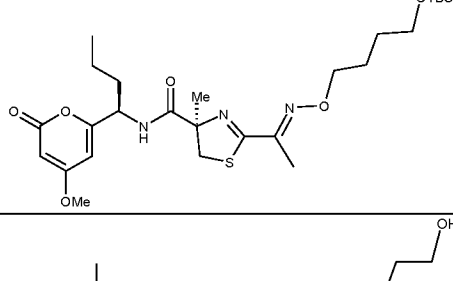
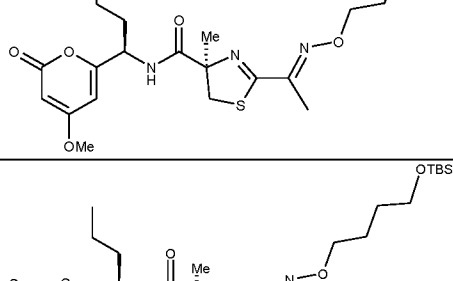
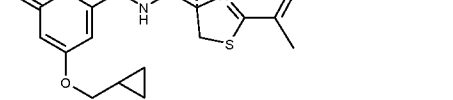
Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
117		3,02E-06	3,49E-06	4,65E-06	4,88E-06
127		>2,97E-05	1,40E-05	8,62E-06	1,87E-05
128		9,11E-08	1,05E-07	2,85E-07	8,82E-08
129		6,13E-06	3,63E-06	3,86E-06	5,45E-06
130		2,14E-07	2,06E-07	3,64E-07	3,64E-07
131		2,08E-07	1,96E-07	3,33E-07	3,12E-07

Таблиця 3

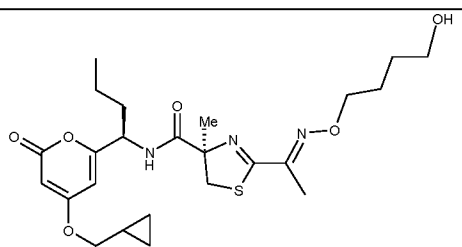
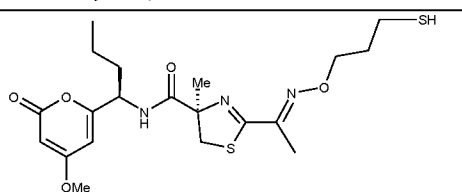
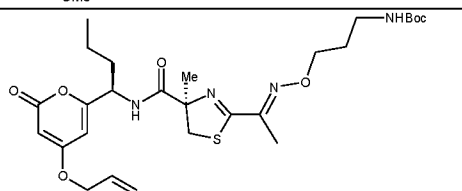
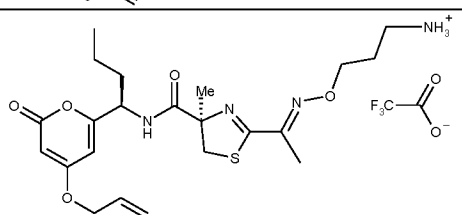
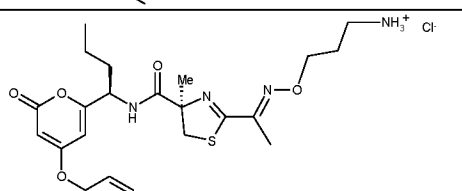
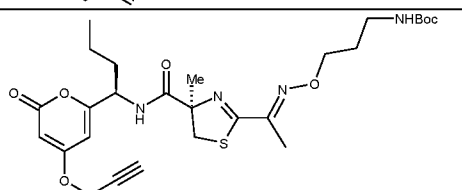
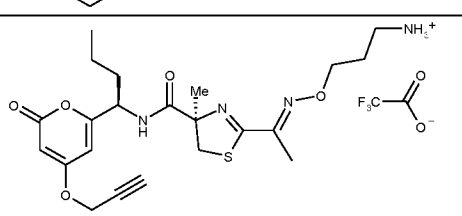
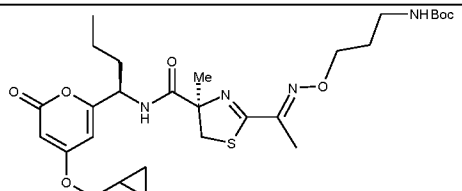
Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
133		9,43E-06	4,59E-06	3,82E-06	5,61E-06
135		2,46E-06	1,26E-06	2,33E-06	1,26E-06
136		7,12E-08	8,59E-08	7,85E-08	8,10E-08
137		1,26E-07	1,09E-07	1,49E-07	1,45E-07
140		6,66E-07	3,44E-07	4,59E-07	6,43E-07
140a		2,53E-06	1,52E-06	2,27E-06	2,76E-06

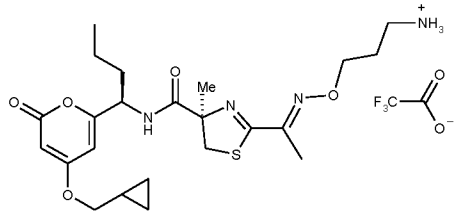
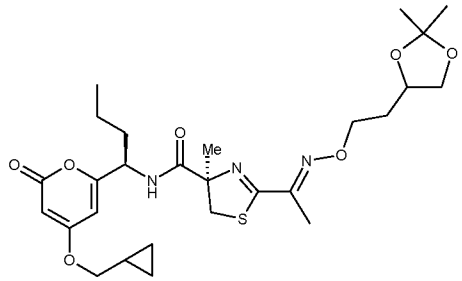
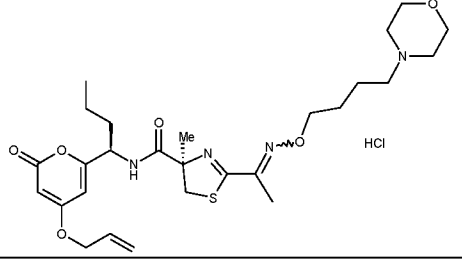
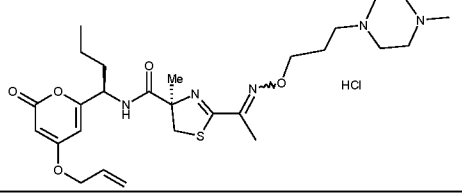
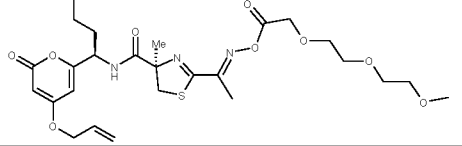
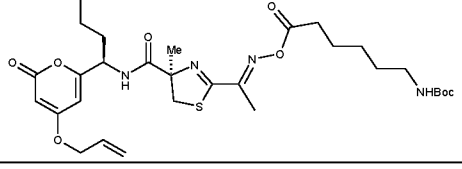
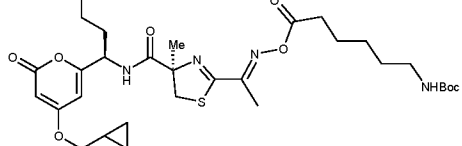
Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
141		2,25E-07	1,78E-07	2,48E-07	3,38E-07
144		7,22E-08	6,52E-08	1,62E-07	1,25E-07
145		4,81E-08	6,19E-08	1,22E-07	1,12E-07
146		1,94E-06	1,02E-06	2,82E-06	2,11E-06
147		1,48E-07	1,37E-07	2,87E-07	2,43E-07
148		2,63E-07	5,92E-08	2,47E-07	2,96E-07

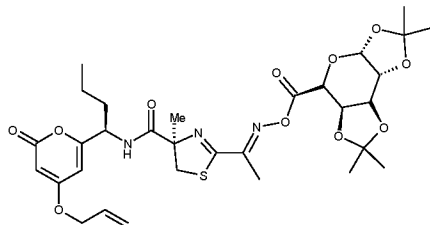
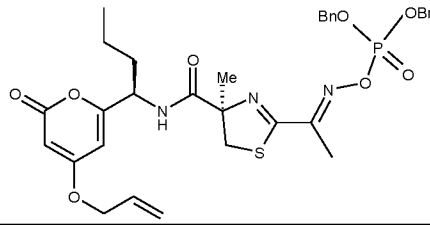
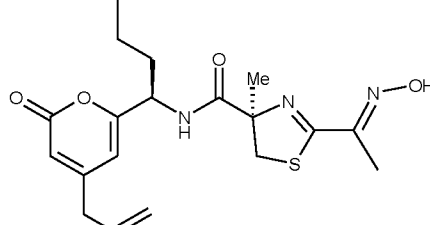
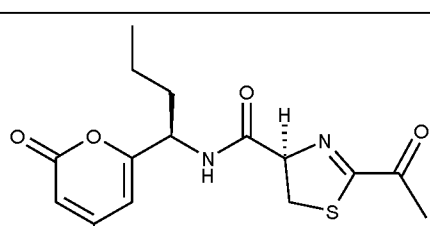
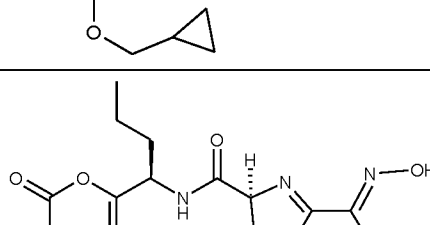
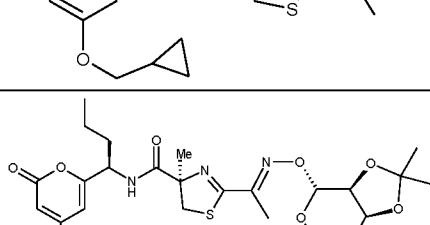
Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
149		6,69E-09	6,28E-09	8,91E-09	1,36E-08
151		8,56E-07	5,05E-07	1,34E-06	1,21E-06
152		1,95E-08	1,95E-08	2,66E-08	2,13E-08
153		3,98E-09	3,380E-09	4,32E-09	3,98E-09
154		4,79E-09	5,59E-09	6,79E-09	7,78E-09
155		3,74E-08	4,09E-08	7,48E-08	7,30E-08
156		1,28E-09	2,43E-09	2,60E-09	2,43E-09
157		5,37E-09	5,02E-09	5,37E-09	5,54E-09

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

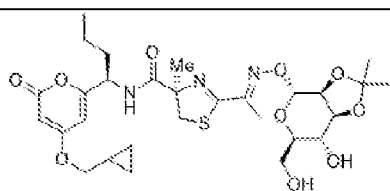
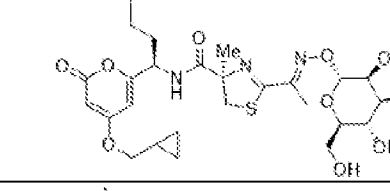
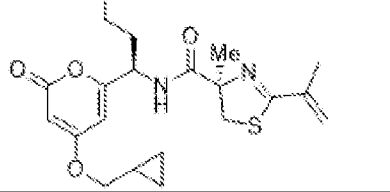
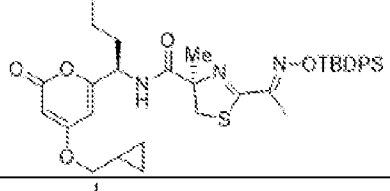
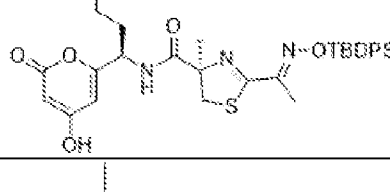
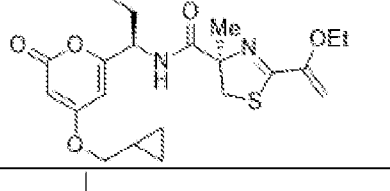
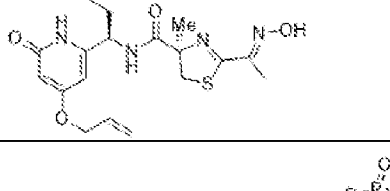
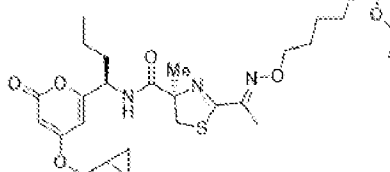
Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
158		5,43E-09	6,06E-09	1,21E-08	6,27E-09
159		4,91E-08	6,37E-08	6,73E-08	5,09E-08
161		4,96E-09	5,47E-09	6,49E-09	5,13E-09
163		1,61E-08	1,56E-08	1,66E-08	1,64E-08
164		6,52E-09	4,58E-09	7,22E-09	6,52E-09
165		5,48E-09	5,32E-09	7,41E-09	6,44E-09
166		4,73E-09	4,57E-09	7,09E-09	6,30E-09

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI_{50} молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
170		3,01E-09	2,41E-09	5,57E-09	2,71E-09
172		8,09E-08	5,69E-08	1,08E-07	1,00E-07
175		5,36E-08	1,10E-07	2,55E-07	3,83E-07
177		2,27E-06	1,55E-06	1,61E-06	> 2,55E-05
178		4,17E-08	7,61E-08	4,91E-08	3,68E-08
179		9,04E-09	6,48E-09	1,37E-08	1,43E-08

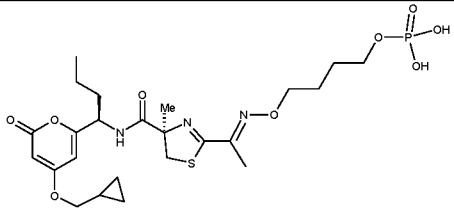
Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

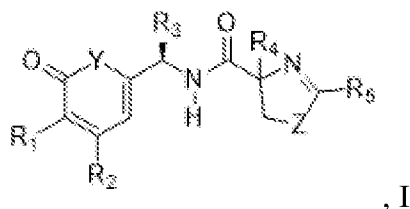
Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
180		5,93E-07	3,69E-07	4,17E-07	5,29E-07
181		>1,71E-05	4,97E-06	6,34E-06	6,85E-06
182		6,18E-08	7,42E-08	9,15E-08	8,16E-08
183		5,76E-09	5,46E-09	5,00E-09	8,18E-09
184		4,79E-06	2,97E-06	4,46E-06	4,13E-06
185		1,61E-07	2,07E-07	2,28E-07	1,40E-07
190		5,90E-07	2,44E-07	2,39E-07	3,44E-07
191		4,96E-07	5,54E-07	6,12E-07	8,75E-07

Таблиця 3

Аналіз цитотоксичності - дані активності (GI₅₀ молярне значення)

Сполука		GI ₅₀ (M)			
		A549	HT29	MDA-MB-231	PSN-1
192		9,07E-09	7,15E-09	1,64E-08	2,79E-08

1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір:



де:

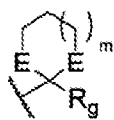
R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_3 вибирають з галогензаміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, галогензаміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, галогензаміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R_4 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, $-(C=O)NR_cR_d$, $-(C=CH_2)R_g$ і $-(C=CH_2)OR_a$; або



R_5 являє собою групу

де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожну групу E незалежно вибирають з O і S;

Y і Z незалежно вибирають з $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$ і $-(NProt^{NH})-$, де $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміногрупи;

кожну групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, -

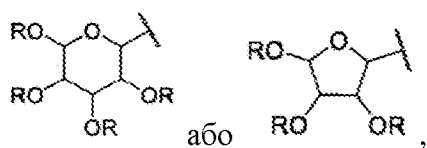
$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$ і $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну з груп R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C_1 - C_{12} алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і групи формули:



де кожну групу R незалежно, при кожній появі, вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1 - C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(\text{C}=\text{O})$ -(C_1 - C_6)алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ -(C_1 - C_6)алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліденкетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і *n*-метоксибензиліденацеталів;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

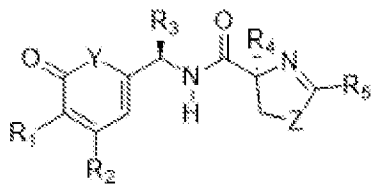
кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH , заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного

арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , COR_y , COOR_y , CONR_yR_z , CONR_yR_z , SR_y , S(=O)R_y , SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $\text{P(=O)(R}_y\text{)OR}_z$, $\text{OP(=O)(OR}_y\text{)}_2$, NR_yR_z , $\text{NR}_y\text{C(=O)R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=O)OR}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=O)NR}_y\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними і вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , NR_yR_z , NR_yCOR_z і $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілоксигруп, які містять алкоксигрупу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , і причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях).

2. Сполука за п. 1, яка має формулу:

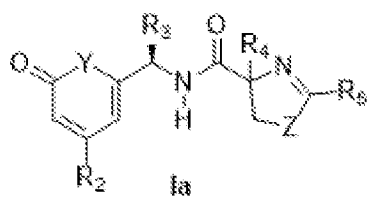


де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено в п. 1;
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій R_1 вибирають з водню, галогену і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

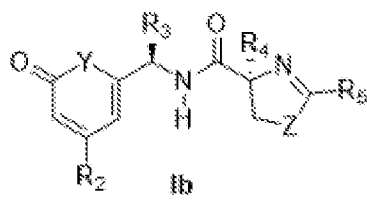
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

4. Сполука за п. 1, яка також має формулу Ia:



де R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено в п. 1;
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

5. Сполука за п. 4, яка також має формулу Ib:



де R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено в п. 1;
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R_2 вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкенілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , $-OR_a$ і $-NR_cR_d$, де R_a вибирають з водню, силілефірної захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_6 алкілу, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; і R_c і R_d незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

7. Сполука за п. 6, в якій R_2 вибирають з водню, метилу, вінілу, алілу, NEt_2 і OR_a , де R_a вибирають з водню, метилу, етилу, *n*-бутилу, *n*-гептилу, алілу, пропаргілу, циклопропілметилу, $-(CH_2)_3NHBOc$, $-(CH_2)_3NH_2$ і $-(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R_3 вибирають з галогензаміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_4 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

9. Сполука за п. 8, в якій R_3 вибирають з *n*-пропілу, 3,3,3-трифторпропілу і ізобутилу;

або фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

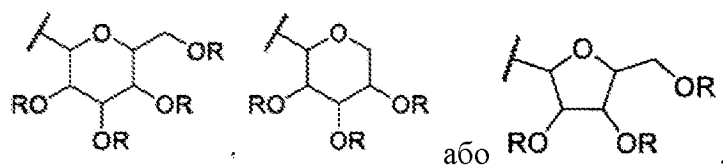
10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R_4 вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

11. Сполука за п. 10, в якій R_4 являє собою водень або метил, або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-CH(NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=CH_2)R_g$ і $-(C=CH_2)OR_a$, де:

R_h вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_6 алкінілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло- C_1 - C_6 алкілу, $-(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку формул:



де кожну групу R незалежно, при кожній появі, вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1 - C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ алкілу; причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліденкетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-,

етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і *n*-метоксибензиліденацеталів;

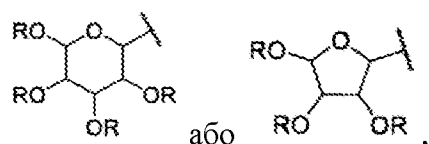
R_g являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R_c і R_d незалежно вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R_a являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

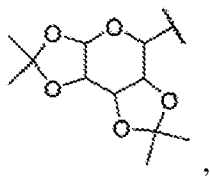
R_e являє собою заміщений або незаміщений C₁-C₆алкіл, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; і

R_f вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₆алкілу, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де *p* знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 15, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і групи формули:

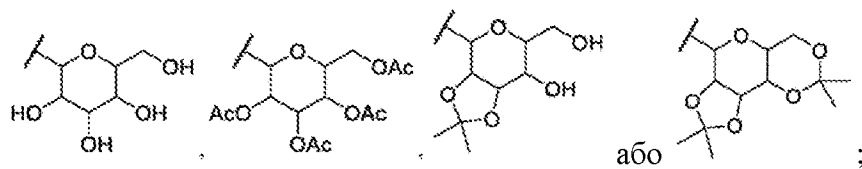


де кожен групу R незалежно, при кожній появі, вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C₁-C₆алкільної групи, заміщеного або незаміщеного -(C=O)-(C₁-C₆)алкілу і заміщеного або незаміщеного -(C=O)NH(C₁-C₆)алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліденкетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і *n*-метоксибензиліденацеталів; або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

13. Сполука за п. 12, в якій R₅ вибирають з -CH(NH₂)Me, -(C=O)Me, -(C=NR_c)Me, -(C=N-OR_h)Me, -(C=N-O-(C=O)R_f)Me, -(C=N-NH₂)Me, -(C=N-O-(C=O)OR_a)Me, -(C=N-O-[(P=O)(OR_a)₂])Me, -(C=CH₂)Me або -(C=CH₂)OR_a, де R_a являє собою етил або бензил, R_c являє собою -(CH₂)₃NHВос, R_f являє собою -(CH₂)₅-NHВос, -CH₂O(CH₂CH₂O)₂Me або групу формули:



і R_h вибирають з водню, метилу, алілу, пропаргілу, -(CH₂)₃NHВос, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃SH, -(CH₂)₄ОН, -(CH₂)₄OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₄OP(=O)(O^tBu)₂, -(CH₂)₄-[4λ²-морфолін], -(CH₂)₃-[1-метил-4λ²-піперазин], -(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃ і моносахаридного залишку формул:



або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій Z являє собою -S- або -O-;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

15. Сполука за п. 14, в якій Z являє собою -S-;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

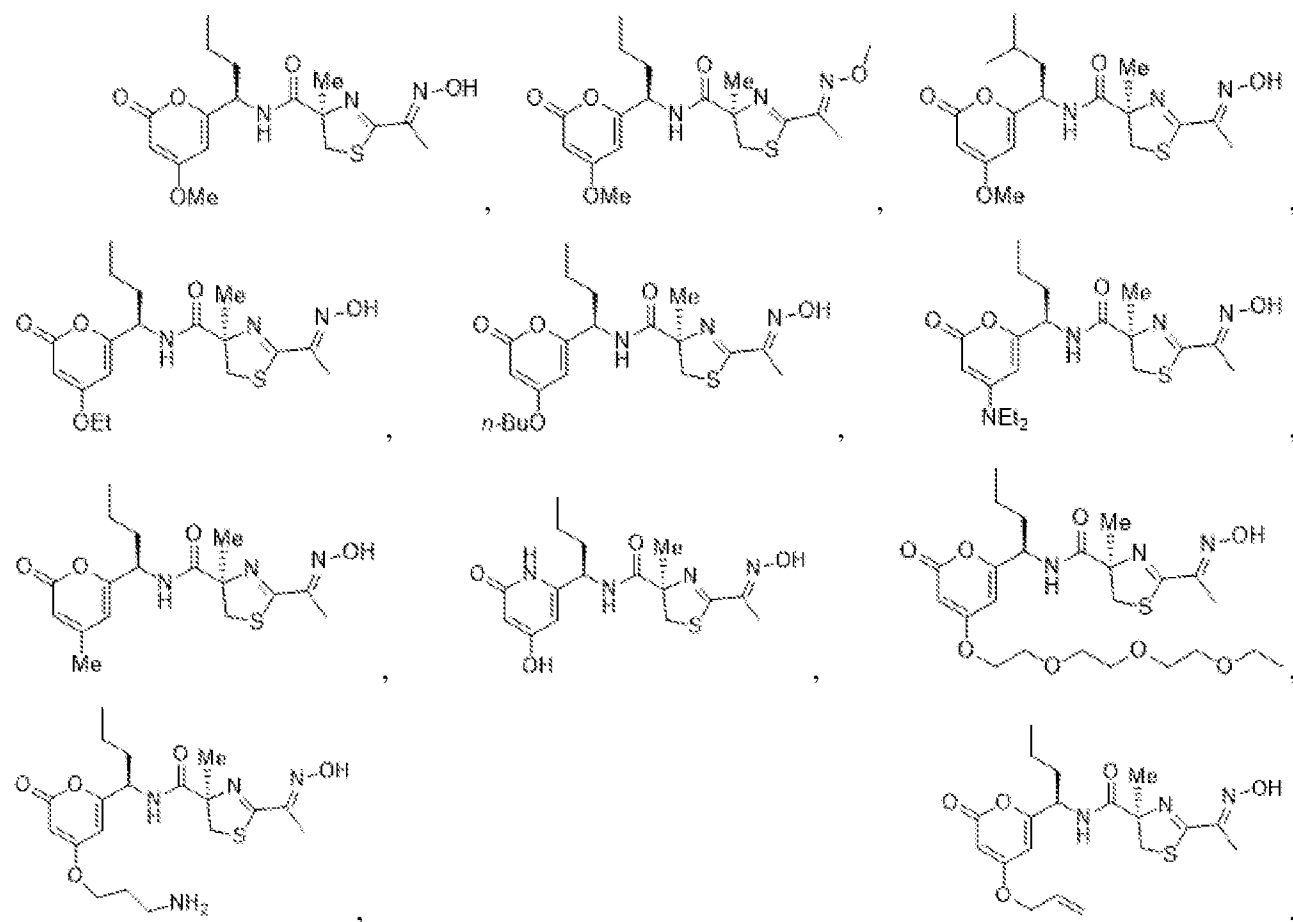
16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій Y являє собою -O- або -NH-;

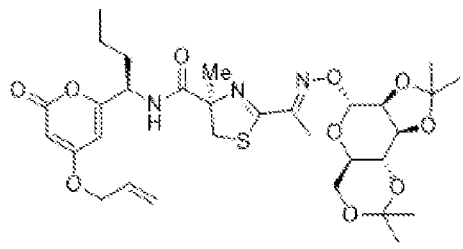
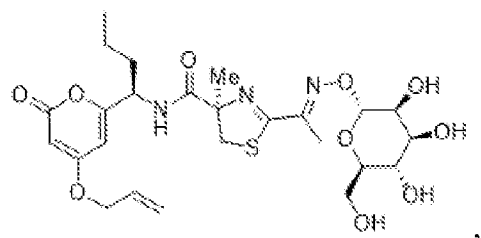
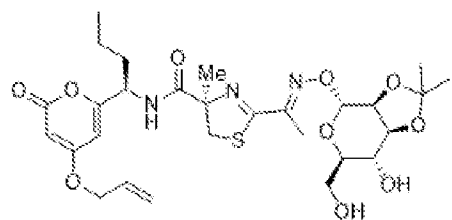
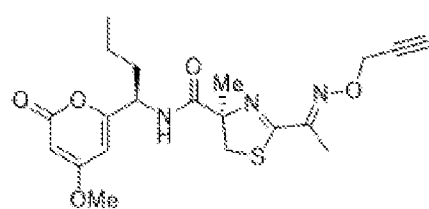
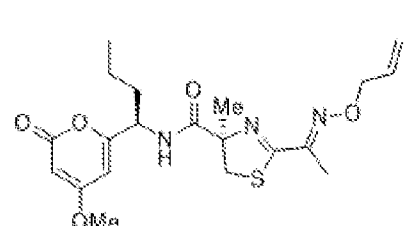
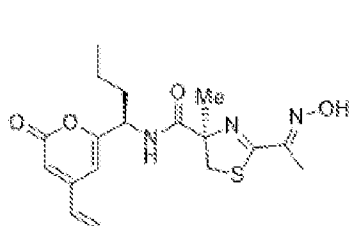
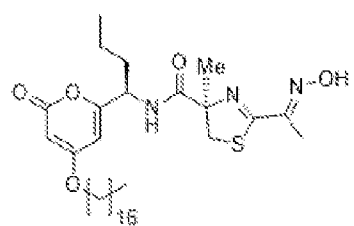
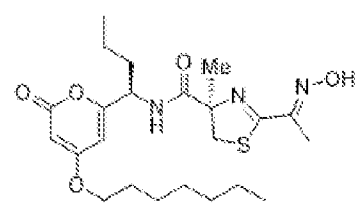
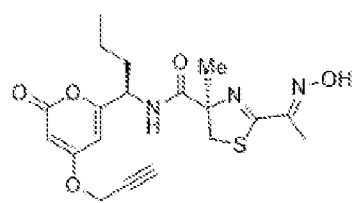
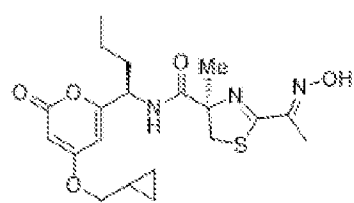
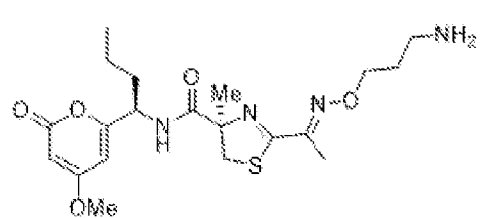
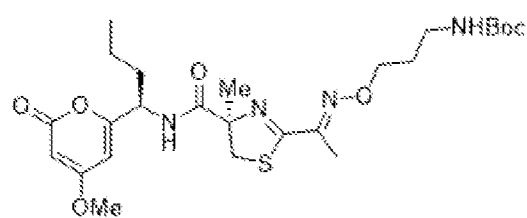
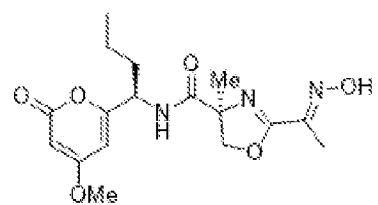
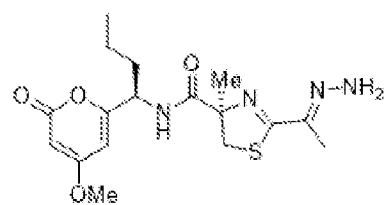
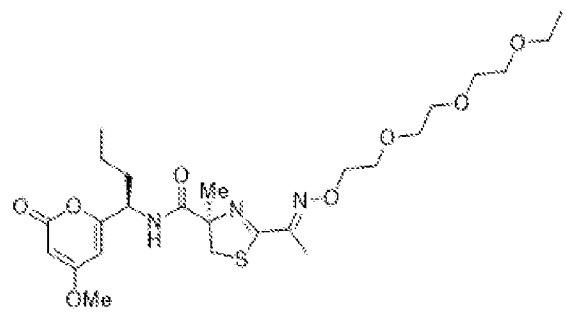
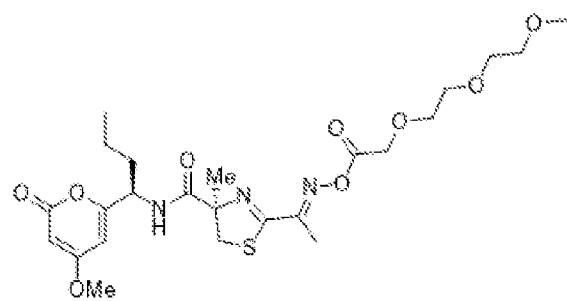
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

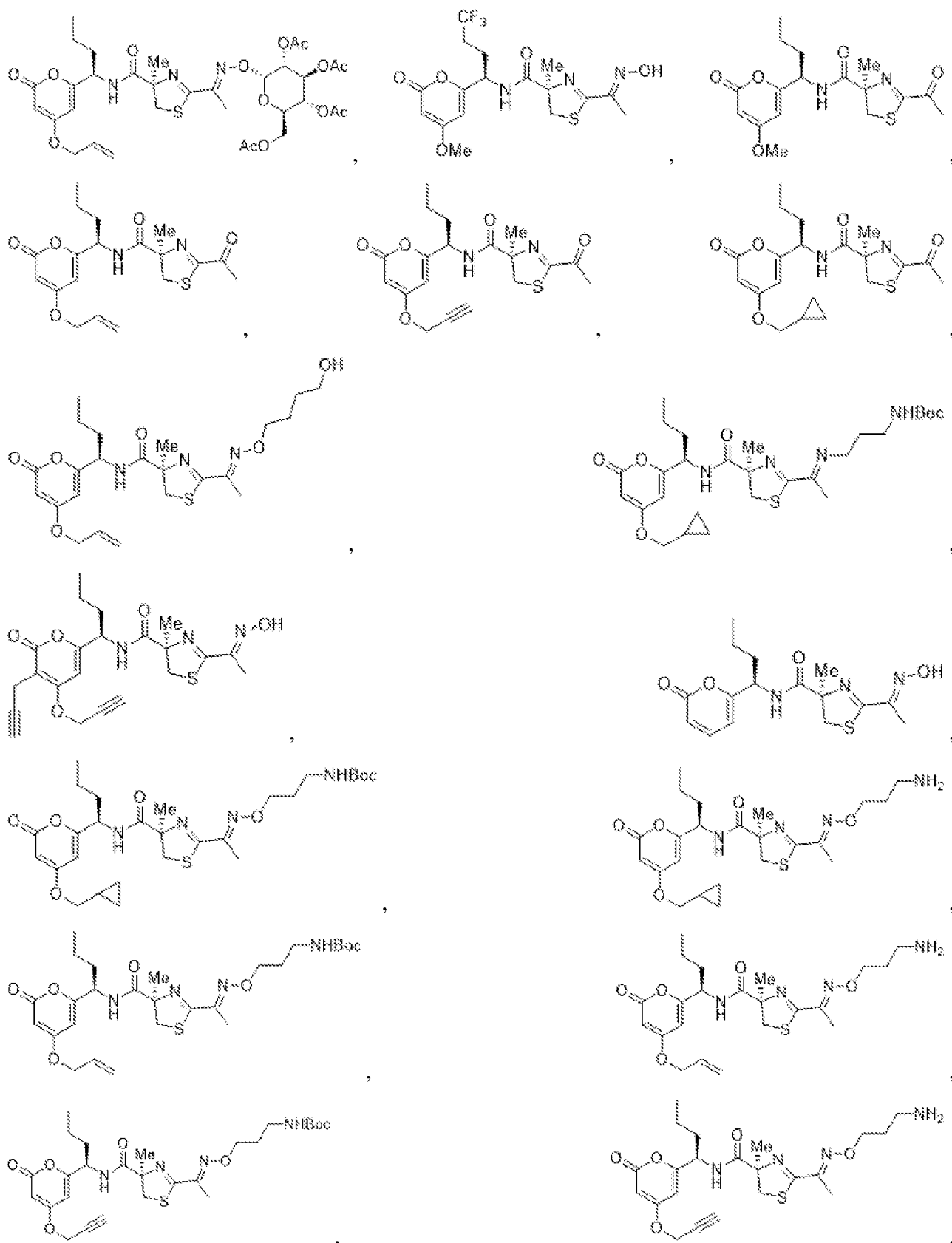
17. Сполука за п. 16, в якій Y являє собою -O-;

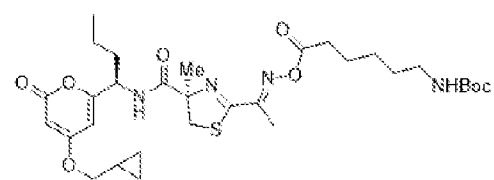
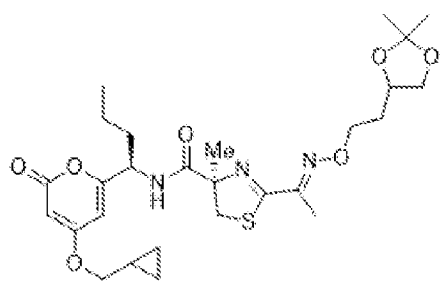
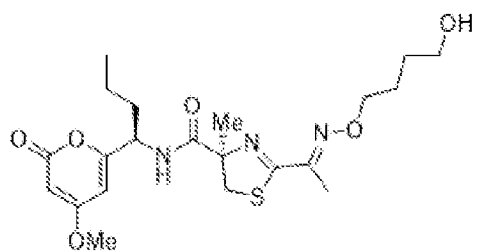
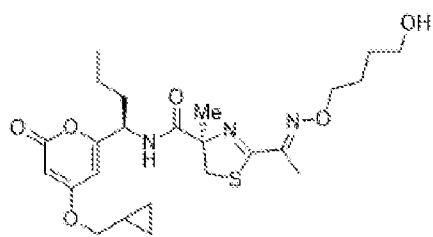
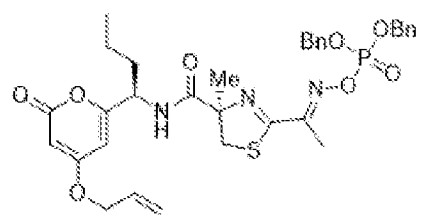
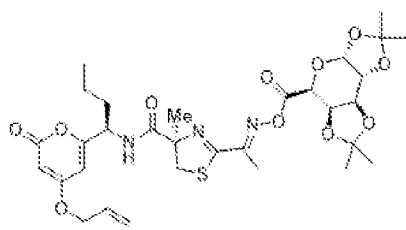
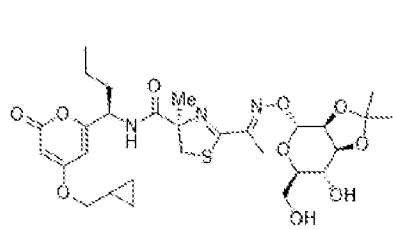
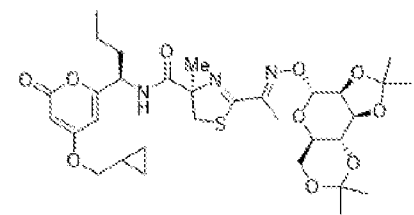
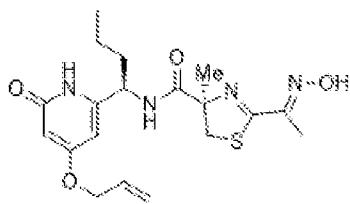
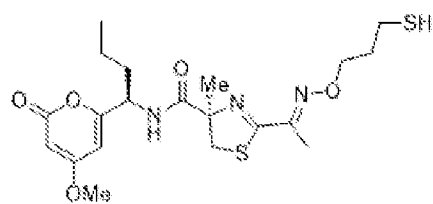
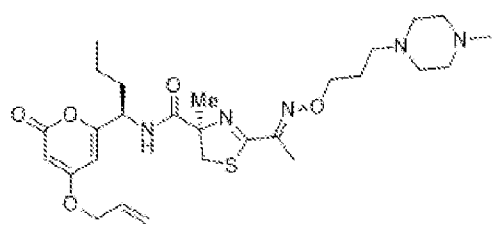
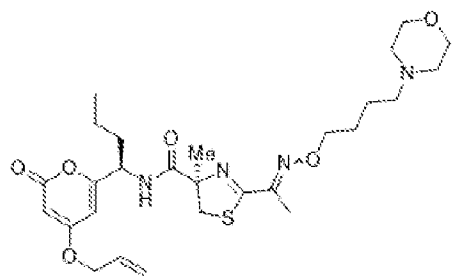
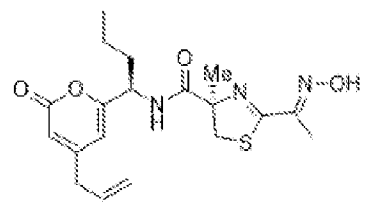
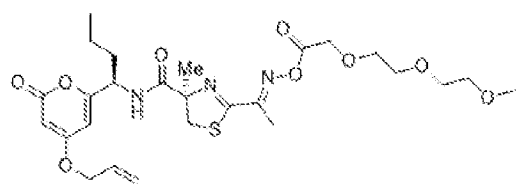
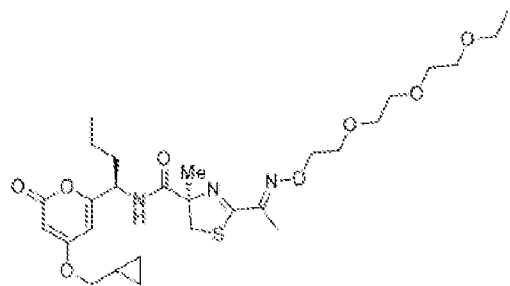
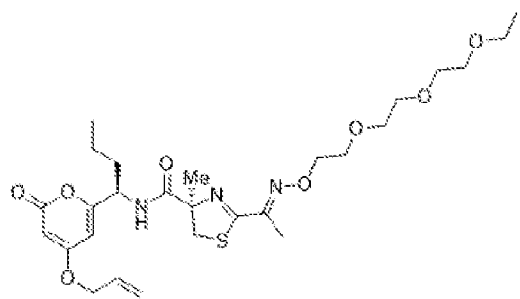
або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

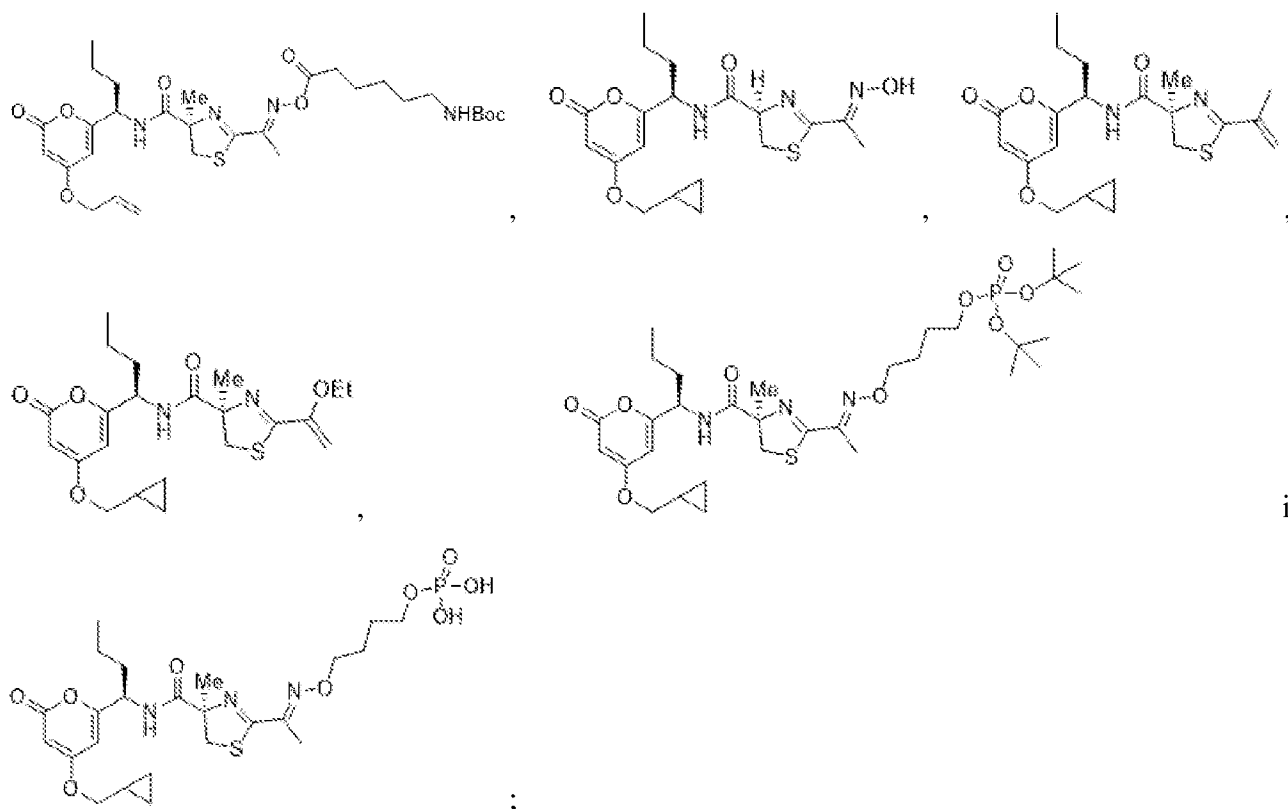
18. Сполука за п. 1, яка вибрана з:





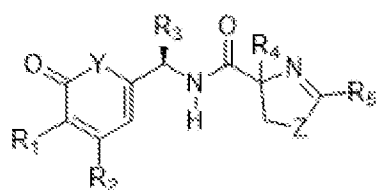






або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

19. Сполука за п. 1 формули I або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір:



, I

де:

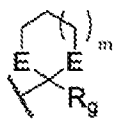
R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, $-OSO_2R_b$, $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_3 вибирають з галогензаміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, галогензаміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, галогензаміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу і заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R₄ вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

R₅ вибирають з -C(OR_e)₂R_g, -C(SR_e)₂R_g, -CH(OR_a)R_g, -CH(O-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_cR_d)R_g, -CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g, -CH(NR_c-OR_h)R_g, -(C=O)R_g, -(C=NR_c)R_g, -(C=N-OR_h)R_g, -(C=N-O-(C=O)R_f)R_g, -(C=N-NR_cR_d)R_g, -(C=O)OR_a, -(C=O)NR_c-OR_h і -(C=O)NR_cR_d; або R₅ являє собою



групу R_9 , де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожен групу E незалежно вибирають з O і S;

Y і Z незалежно вибирають з -O-, -S-, -(NH)- і -(NProt^{NH})-, де Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміногрупи;

кожну групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₂₄алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкінілу, заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну з груп R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₁₂алкілну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для ОН, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, - $(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, SR_y , $S(=O)R_y$, SO_2R_y , SSR_y , $P(=O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними і вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z і $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілоксигруп, які містять алкоксигрупу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях).

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або її

фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір і фармацевтично прийнятний носій.

21. Лікарська форма, яка містить фармацевтичну композицію за п. 20.

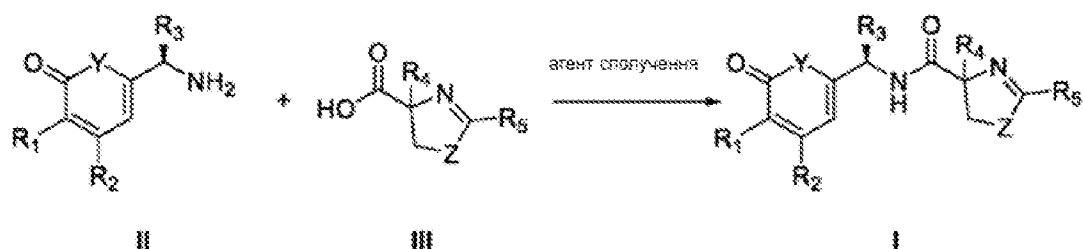
22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

23. Застосування фармацевтичної композиції за п. 20 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

24. Застосування лікарської форми за п. 21 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

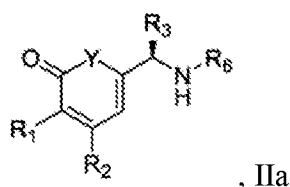
25. Застосування за будь-яким з пп. 22-24, де рак вибирають з солідних пухлин, раку легень, раку товстої кишки, раку молочної залози або раку підшлункової залози.

26. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-19, який включає взаємодію сполуки формули II зі сполукою формули III згідно зі схемою 1:



де R_1 є таким, як визначено для сполук формули I в п. 1 або 3 або, за потреби, захищеною відповідним чином групою, і R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y і Z є такими, як визначено для сполук формули I за будь-яким з п. 1 або пп. 6-17 або, за потреби, захищеною відповідним чином групою.

27. Проміжна сполука формули IIa:



де:

R_1 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_2 вибирають з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{24} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{24} алкінілу, $-OR_a$, OSO_2R_b , $-NR_cR_d$, $-NR_c(C=O)R_f$ і $-NR_cSO_2R_b$, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

R_3 вибирають з галогензаміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, галогензаміщеного або

незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, галогензаміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу і заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x, і галогенові замісники являють собою один або більше замісників, незалежно вибраних з F, Cl, Br і I;

R₆ вибирають з водню і карбаматної захисної групи для аміногрупи;

Y вибирають з -O-, -S-, -(NH)- і -(NProt^{NH})-, де Prot^{NH} являє собою захисну групу для аміногрупи за умови, що, коли R₂ являє собою водень, то Y вибирають з -O- і -S-;

R_a вибирають з водню, захисної групи для OH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₂₄алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₂₄алкінілу, заміщеного або незаміщеного C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, -(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -(CH₂CH₂O)_pCH₃, причому p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну групу R_b незалежно вибирають із заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

кожну з груп R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂алкінілу, -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₂CH₃ і -CH₂O(CH₂CH₂O)_pCH₃, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x;

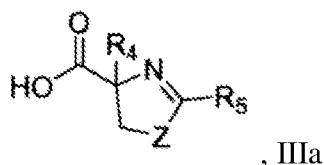
замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C₁-C₁₂алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, SR_y, S(=O)R_y, SO₂R_y, OSO₂OR_y, SSR_y, P(=O)(R_y)OR_z, OP(=O)(OR_y)₂, NR_yR_z, NR_yC(=O)R_z, NR_yC(=O)OR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути

заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними і вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z і $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, ароматичних груп, які містять ароматичну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною ароматичною групою, визначеною вище, ароматичнооксигруп, які містять алкоксигрупу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною ароматичною групою, визначеною вище, і 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, ароматичних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена ароматичною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях);

або її сіль.

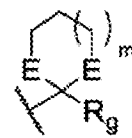
28. Проміжна сполука формули IIIa:



де R_4 вибирають з незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_5 вибирають з $-C(OR_e)_2R_g$, $-C(SR_e)_2R_g$, $-CH(OR_a)R_g$, $-CH(O-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-(C=O)R_f)R_g$, $-CH(NR_c-OR_h)R_g$, $-(C=O)R_g$, $-(C=NR_c)R_g$, $-(C=N-OR_h)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)R_f)R_g$, $-(C=N-O-(C=O)OR_a)R_g$, $-(C=N-O-[(P=O)(OR_a)_2])R_g$, $-(C=N-NR_cR_d)R_g$, $-(C=O)OR_a$, $-(C=O)NR_c-OR_h$, -

$(C=O)NR_cR_d$, $-(C=CH_2)R_g$ і $-(C=CH_2)OR_a$; або R_5 являє собою групу



, де m дорівнює 0, 1 або 2, і кожному групу E незалежно вибирають з O і S ;

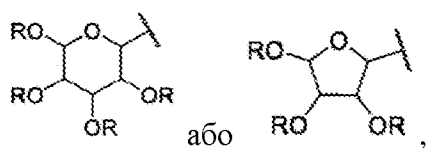
Z вибирають з $-O-$, $-S-$, $-(NH)-$ і $-(NProt^{NH})-$, де $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміногрупи;

кожну групу R_a незалежно вибирають з водню, захисної групи для ОН, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, - $(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$ і $-(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну з груп R_c і R_d незалежно вибирають з водню, захисної групи для аміногрупи, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або R_c і R_d разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну групу;

кожна група R_e являє собою заміщену або незаміщену C_1 - C_{12} алкільну групу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_f незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, - $CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_3$, $-CH_2O(CH_2CH_2O)_pCH_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x , групи формули:



де кожну групу R незалежно, при кожній появі, вибирають з водню, заміщеної або незаміщеної C_1 - C_6 алкільної групи, заміщеного або незаміщеного $-(C=O)-(C_1-C_6)$ алкілу і заміщеного або незаміщеного $-(C=O)NH(C_1-C_6)$ алкілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ; або дві сусідні групи OR утворюють ізопропіліденкетальну або ацетальну групу, вибрану з метилен-, метоксиметилен-, етоксиметилен-, етиліден-, бензиліден- і *n*-метоксибензиліденацеталів;

кожну групу R_g незалежно вибирають з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

кожну групу R_h незалежно вибирають з водню, захисної групи для ОН, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу, заміщеного або незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкіл- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероцикло- C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного

арилу, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$, де p знаходиться в діапазоні від 1 до приблизно 25, і заміщеного або незаміщеного моносахаридного залишку, причому необов'язкові замісники являють собою один або більше замісників R_x ;

замісників R_x вибирають з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які необов'язково можуть бути заміщені щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксогруп, тіогруп, ціаногруп, нітрогруп, OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , COR_y , COOR_y , CONR_yR_z , CONR_yR_z , SR_y , S(=O)R_y , SO_2R_y , OSO_2OR_y , SSR_y , $\text{P(=O)(R}_y\text{)OR}_z$, $\text{OP(=O)(OR}_y\text{)}_2$, NR_yR_z , $\text{NR}_y\text{C(=O)R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=O)OR}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=O)NR}_y\text{R}_z$, $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, які необов'язково можуть бути заміщені одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними і вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , OCOR_y , OCOOR_y , NR_yR_z , NR_yCOR_z і $\text{NR}_y\text{C(=NR}_y\text{)NR}_y\text{R}_z$, аралкільних груп, які містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, аралкілоксигруп, які містять алкоксигрупу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених необов'язково заміщеною арильною групою, визначеною вище, і 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях), причому вказана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більше замісниками R_y , причому на будь-якій з вказаних груп присутній більше ніж один необов'язковий замісник, при цьому вказані необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; і

кожен з R_y і R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкільних груп, які заміщені щонайменше одним атомом галогену, аралкільних груп, які містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або більше кільцях, і гетероциклоалкільної групи, яка містить C_1 - C_{12} алкільну групу, яка заміщена 5-14-членною заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою, яка має одне або більше кілець і містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки у вказаному(их) кільці(ях);

або її сіль.