



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75597** (13) **C2**
(51) МПК (2006)
C07D 515/00
C07D 471/18 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

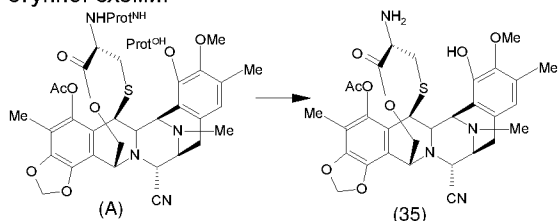
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СИНТЕТИЧНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ ЕКТЕЇНАХІДИНУ

1

(21) 20021210093
(22) 15.05.2001
(24) 15.05.2006
(86) PCT/GB01/02120, 15.05.2001
(31) PCT/GB00/01852
(32) 15.05.2000
(33) GB
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Куевас Кармен, ES, Перес Марта, ES, Франсесч Андрес, ES, Фернандес Кароліна, ES, Гальєго Пілар, ES, Сарсуело Марія, ES, Мансанарес Ігнасіо, ES, Мартін Марія Хесус, ES, Мант Саймон, ES, Чічарро Хосе Луїс, ES
(73) ФАРМА МАР, С.А., ES
(56) XP002925428, COREY E.J., GIN D.Y., KANIA R.S., JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1996, Vol. 118, P. 9202-9203.
XP002925426, SAKAI R. ET AL JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1996, Vol. 118, P. 9017-9023.
US, 5 721 362, A, 1998
(57) 1. Спосіб одержання ектеїнасцидинової сполуки, де вказаний спосіб включає видалення захисних груп сполуки формули (A) шляхом видалення обох захисних груп в одну стадію з одержанням α -амінолактону формули (35) відповідно до наступної схеми:



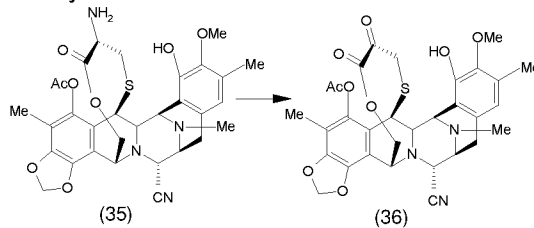
де Prot^{NH} являє собою амінозахисну групу, а Prot^{OH} являє собою гідроксизахисну групу.

2. Спосіб за п. 1, де Prot^{NH} являє собою трет-бутоксикарбоніл, і Prot^{OH} являє собою метоксиметил.

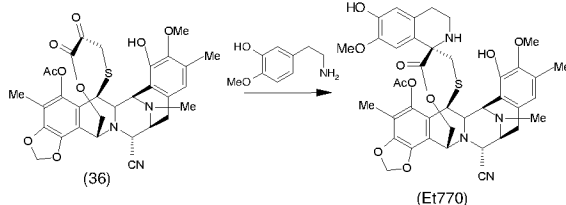
3. Спосіб за п. 1, де Prot^{NH} являє собою трет-бутоксикарбоніл, і Prot^{OH} являє собою метоксietоксиметил.

2

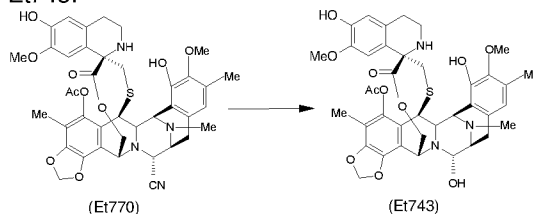
4. Спосіб за п. 1, що включає додаткову стадію окислення α -амінолактону формули (35) у відповідний α -кетолактон формули (36) шляхом трансамінування:



5. Спосіб за п. 4, що включає додаткову стадію стереоспецифічного утворення спіротетрагідроізохінолінової сполуки Et770 з α -кетолактону формули (36) за реакцією Пікте-Шпенглера:



6. Спосіб за п. 5, що включає додаткову стадію заміщення нітрильної групи в положенні C-21 сполуки Et770 гідроксигрупою з одержанням сполуки Et743:



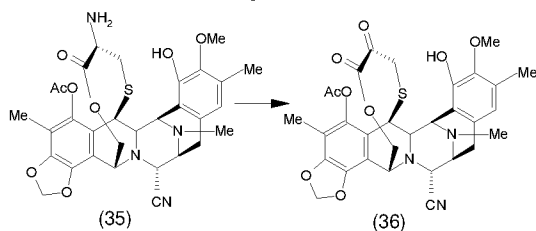
7. Спосіб одержання ектеїнасцидинової сполуки окисленням α -амінолактону формули (35) у відповідний α -кетолактон формули (36) шляхом трансамінування:

(13) **C2**

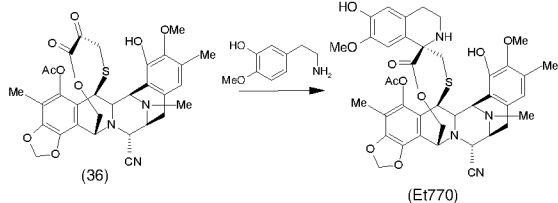
(11) **75597**

(19) **UA**

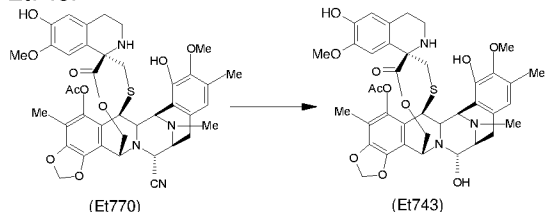
3



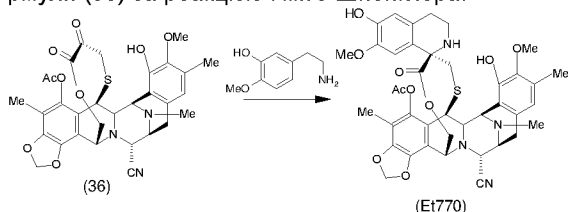
8. Спосіб за п. 7, що включає додаткову стадію стереоспецифічного утворення спіротетрагідроізохінолінової сполуки Et770 з α -кетолактону формули (36) за реакцією Пікте-Шпенглера:



9. Спосіб за п. 8, що включає додаткову стадію заміщення нітрильної групи в положенні С-21 сполуки Et770 гідроксигрупою з одержанням сполуки Et743:



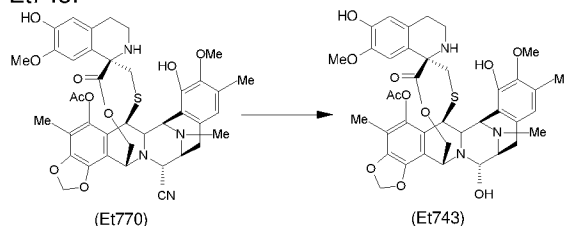
10. Спосіб одержання ектейнасцидинової сполуки стереоспецифічним утворенням спіротетрагідрізохінолінової сполуки Et770 з α -кетолактону формули (36) за реакцією Пікте-Шпенглера:



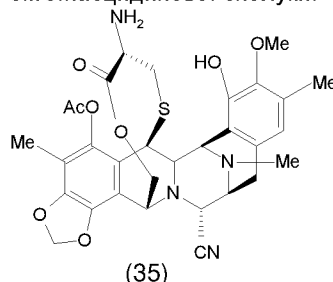
75597

4

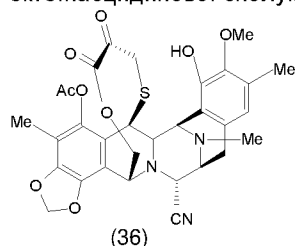
11. Спосіб за п. 10, що включає додаткову стадію заміщення нітрильної групи в положенні С-21 сполуки Et770 гідроксигрупою з одержанням сполуки Et743:



12. Проміжна сполука формули (35) для синтезу ектейнасцидинової сполуки:



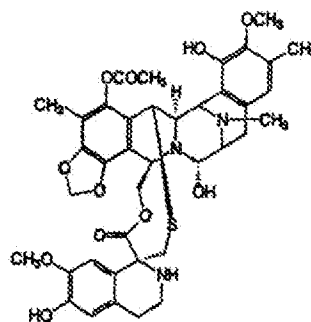
13. Проміжна сполука формули (36) для синтезу ектейнасцидинової сполуки:



Даний винахід відноситься до синтетичних способів, а зокрема, до синтетичних способів одержання сполук ектейнасцидинів.

Європейський патент 309477 відноситься до ектейнасцидинів 729, 743, 745, 759A, 759B і 770. Описані сполуки ектейнасцидинів, що володіють антибактеріальними та іншими корисними властивостями. У цей час проводяться клінічні випробування ектейнасцидину 743 як протипухлинного агента.

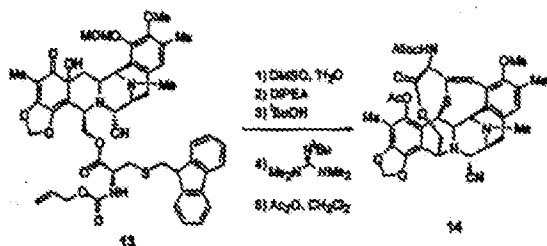
Ектейнасцидин 743 має складну трис(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру наступної формули (I):



У наш час, ектейнасцидини одержують шляхом виділення з екстрактів морських покривників (туників) Ecteinascidin turbinata. Цей спосіб дає низький вихід, і були зроблені пошуки альтернативних способів їх одержання.

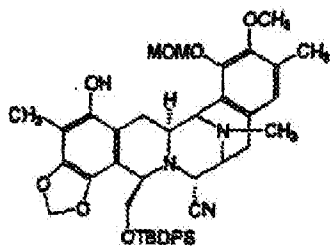
Синтетичний спосіб одержання сполук ектейнацидину описаний в патенті США 5721362, див. також WO 9812198, який у всій своїй повноті вводиться в даний опис за допомогою посилання. Заявлений спосіб є трудомістким і складним, і як ілюстрація приводяться 38 прикладів, в кожному з яких описана одна або декілька стадій послідовності реакцій синтезу, що приводить до ектейнацидину 743.

У відомому способі синтезу, 1,4-місток утворюють з використанням (1-лабільний)-10-гідрокси-(18-захиснений гідрокси)-ді-6,8-ен-5-он-конденсованої циклічної сполуки. Як показано в прикладі 33, сполуку (13) перетворюють в сполуку (14):



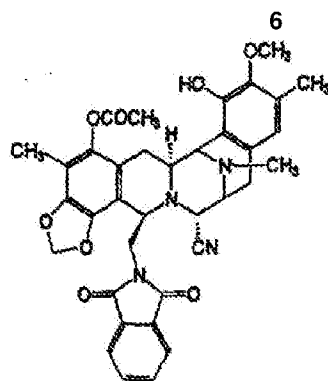
Відповідно до відомого способу синтезу, на подальших стадіях, описаних в Прикладах 34-36, в 1,4-містку утворюється спірохінолін, і захисну групу 18-MOM видаляють з одержанням ектейнацидину 770, який потім перетворюють в ектейнацидин 743.

Пункт 25 формули винаходу патенту США 5721362 відноситься до проміжної фенольної сполуки вказаної формули (11), яку автори даної заявки також називають проміжною сполукою 11 або Int-11. Ця сполука має наступну біс(тетрагідроізохінолінфенольну) структуру (II):

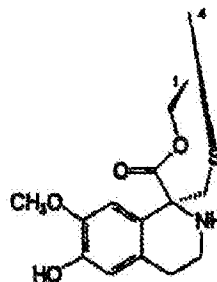


де MOM представляє метоксиметильний замісник, а TBDS представляє трет-бутилдифенілсиліловий замісник.

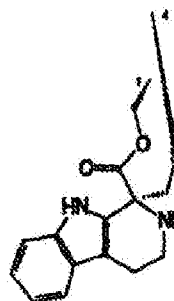
З проміжної сполуки 11 можна синтезувати інший протипухлинний агент, який представляє інтерес, фталасцидин, [див. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 96, 3496-3501, 1999]. Фталасцидин являє собою біс(тетрагідроізохінолінфенольне) похідне формули (III):



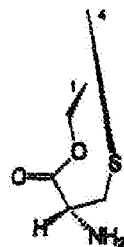
У ектейнацидинах 743 і 770, 1,4-місток має структуру формули (IV):



Іншими відомими ектейнацидинами є сполуки з іншою містковою циклічною кільцевою системою такою, як зустрічається в ектейнацидинах 722 і 736, де вказаний місток має структуру формули (V):



в ектейнацидинах 583 і 597, де вказаний місток має структуру формули (VI):



в ектейнацидинах 594 і 596, де вказаний місток має структуру формули (VII):



Повна структура цих і споріднених сполук приводиться в [J. Am. Chem. Soc.(1996) 118, 9017-9023]. Ця стаття вводиться в даний опис за допомогою посилання.

Інша література, що відноситься до сполук ектеїнасцидинів, приводиться нижче:

[Corey, E.J., J. Am. Chem. Soc, 1996, 118 pp.9202-9203; Rinehart, et al., Journal of Natural Products, 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources", vol.53, pp.771-792; Rinehart et al., Pure and Appl. Chem., 1990, "Biologically active natural products", vol.62, pp.1277-1280; Rinehart, et al., J. Org. Chem., 1990, "Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate Ecteinascidia turninata", vol.55, pp.4512-4515; Wright et al., J. Org. Chem., 1990, "Antitumour Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial ascidian Ecteinascidia turbinata", vol.55, pp.4508-4512; Sakai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, "Additional antitumor ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities in vivo", vol.89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs", vol.266, pp.1324; Koenig, K.E., "Asymmetric Synthesis", ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol.5, 1985, p.71; Bart, et al., J. Chem Soc. Perkin Trans., 1, 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guanidine bases", pp.2085; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc. 1982, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Saframycin B", vol.104, pp.4957; Fukuyama et al., J. Am. Chem. Soc, 1990, "Total Synthesis of (+)-Saframycin A", vol.112, p.3712; Saito, et al., J. Org.

Chem., 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key tricyclic Lactam Intermediate to Saframycin A", vol.54, 5391; Still, et al., J. Org. Chem., 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", vol.43, p.2923; Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., J. Org. Chem., 1976, vol.41, 1879; Guan et al., J. Biomolec. Struc. & Dynam., vol.10, pp.793-817 (1993); Shamma et al., "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", p.206 (1979); Lown et al., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski et al., Chem. Biol. Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC Crit. Rev. Anal. Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart et al., "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989", pp.613-626, D.D.Breimer, D. J. A. Cromwellin, K. K. Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B. V., Noordwijk, The Netherlands (1989); Rinehart et al., "Biological Mass Spectrometry", 233-258 eds. Burlingame et al., Elsevier Amsterdam (1990); Guan et al., Jour. Biomolec. Struct. & Dynam., vol.10 pp.793-817 (1993); Nakagawa et al., J. Am. Chem. Soc, 111: 2721-2722 (1989); Lichter et al., "Food and Drags from the Sea Proceedings" (1972) / Marine Technology Society, Washington, D.C. 1973, 117-127; Sakai et al., J. Am. Chem. Soc, 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha et al., Brit. J. Cancerr 1996, 73: 875-883; and Pommier et al., Biochemistry, 1996, 35: 13303-13309].

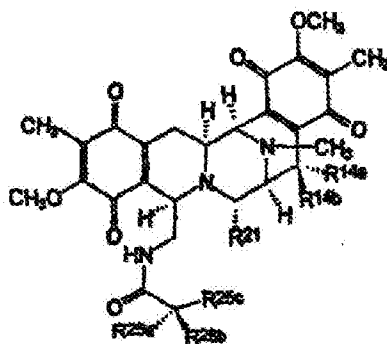
Відомі й інші сполуки, у яких відсутня циклічна кільцева система з містками. Такими сполуками є протипухлинні-протимікробні

біс(тетрагідроізохінолінхінон)-вмісні антибіотики сафрацини і сафраміцини, і природні морські продукти ренісраміцини і ксестоміцини, виділені з культивованих мікробів або губок. Всі вони мають спільний димерний тетрагідроізохінольний вуглецевий каркас Ці сполуки можуть бути розділені на чотири типи, типи I-IV, відповідно до характеру окислення ароматичних кілець.

Димерні ізохінолінхінони типу I являють собою систему формули (VIII), що найчастіше зустрічається в сполуках цього класу, див. нижченаведена таблицю I.

Таблиця I

Структура сафраміцинових антибіотиків типу I

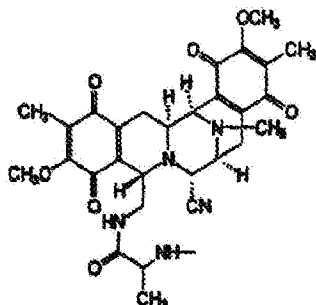


Замісники						
Сполуки	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
сафраміцин А	H	H	CN	O	O	CH ₃
сафраміцин В	H	H	H	O	O	CH ₃

сафрамідин С	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
сафрамідин G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
сафрамідин H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
сафрамідин S	H	H	OH	O	O	CH ₃
сафрамідин Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
сафрамідин Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
сафрамідин Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
сафрамідин Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
сафрамідин Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
сафрамідин Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
сафрамідин AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
сафрамідин AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
сафрамідин AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
сафрамідин AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
сафрамідин AR ₃	H	H	H	H	он	CH ₃

^a вказані значення є взаємозамінними

^b де група Q представляє групу формули (IX):



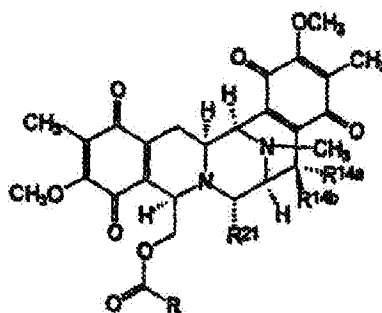
Ароматичні кільця типу I спостерігаються в сафрамідинах A, B, і C; G і H; і S, виділених з *Streptomyces lavendulae*, у вигляді мінорних (другорядних) компонентів. Ціанопохідне сафрамідину A, назване ціанохінонаміном, описане в [Japanese Kokai JP-A2 59/225189 і 60/084288]. Сафрамідини Y₃, Yd₁, Ad₁ і Yd₂ були продуковані *S.lavendulae* шляхом прямого біосинтезу при внесенні в культуральні середовища відповідних добавок. Димери сафрамідину Y_{2b} і Y_{2b-d}, утворені шляхом скріплення азоту у C-25 однієї ланки з C-14 іншої ланки,

також були продуковані в культуральному середовищі *S.lavendulae*, в яке були введені добавки. Сафрамідин AR₁(=AH₂), продукт мікробного відновлення сафрамідину A у C-25, продукований *Rhodococcus amorphophilis*, був також одержаний шляхом нестереоселективного хімічного відновлення сафрамідину A боргідридом натрію у вигляді суміші (1:1) епімерів, з подальшим хроматографічним розділенням [другий ізомер AH₁ є менш полярним]. Інший продукт відновлення сафрамідину AR₃, 21-деціано-25-дигідросафрамідин A (=25-дигідросафрамідин B) був одержаний за допомогою того ж самого мікробного перетворення. Мікробне перетворення іншого типу сафрамідину A з використанням *Nocardia* приводило до продукування сафрамідину B, а подальше *Mycobacterium*-відновлення приводило до продукування сафрамідину AH₁Ac. 25-О-ацетати сафрамідину AH₂ і AH₁ були одержані також хімічним способом для біологічних досліджень.

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

Таблиця II

Структури сполук типу I з морських губок



Замісники				
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
ренієрамідин A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
ренієрамідин B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
ренієрамідин C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
ренієрамідин D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃

	11	75597	12
ренієраміцин Е	H	H	OH
ренієраміцин F	OCH ₃	H	OH
ксестоміцин	OCH ₃	H	H

Ренієраміцини А-Д, поряд з біогенетично спорідненими мономерними ізохінолінами, ренієроном і спорідненими сполуками, були виділені з антимікробного екстракту губок виду *Reniera*, зібраних в Мексиці. Структура ренієраміцину А була спочатку віднесена до зверненої стереохімії при С-3, С-11 і С-13. Однак, ретельна оцінка даних ¹H ЯМР для нових споріднених сполук ренієраміцинів Е і F, виділених з тих же самих губок, зібраних в Палау, виявила, що місце конденсації кілець ренієраміцинів ідентичне місцю конденсації кілець сафрамідінів. Цей результат дозволив зробити

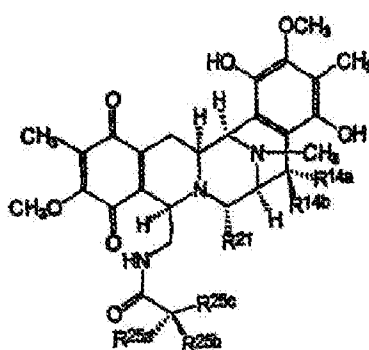
висновок, що спочатку певна стереохімія ренієраміцинів А-Д повинна бути такою ж, як і у сафрамідінів.

Ксестоміцин був виявлений в губках, виду *Xestospongia*, зібраних у водах, що омивають Шрі-Ланку.

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

Таблиця III

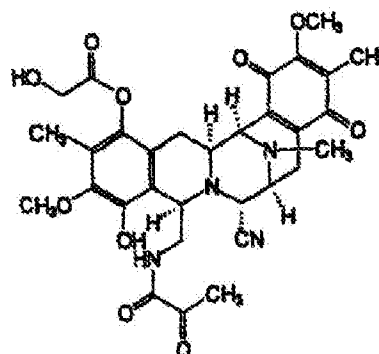
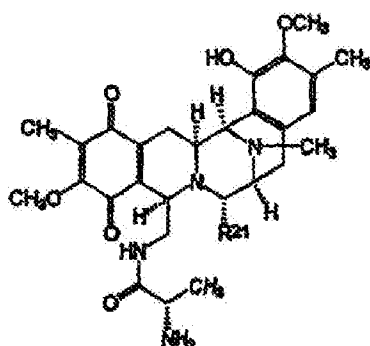
Сполуки типу II



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

Структура типу III була виявлена в антибіотиках сафрацинах А і В, виділених з *Pseudomonas fluorescens*. Ці антибіотики формули (XII) складаються з тетрагідроізохінолін-хінонової субодиноці і тетрагідроізохінолінфенольної субодиноці.

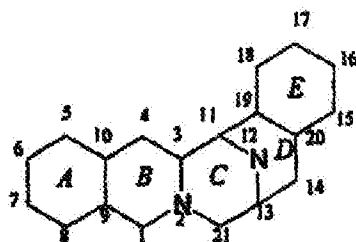
складається з гідрохінонового кільця з бічним гліколевим складноефірним ланцюгом у одного з атомів кисню фенолу, може служити проліками сафрамідіну А через його помірну токсичність.



де R²¹ представляє -H в сафрацині А і -OH в сафрацині В.

Сафрамідін R - єдина сполука, класифікована як сполука структури типу IV, була також виділена з *S. lavendulae*. Ця сполука формули (XIII), що

Всі ці відомі сполуки мають конденсовану систему з п'яти кілець (А)-(Е), як показано на представленій нижче структурі формули (XIV):



У ектейнасцидинах і в деяких інших сполуках, кільця А і Е є фенольними, тоді як в інших сполуках, а зокрема, в сафрамідинах, вказані кільця А і Е є хінольними. У відомих сполуках, кільця В і D являють собою тетрагідро, а кільце С являє собою пергідро.

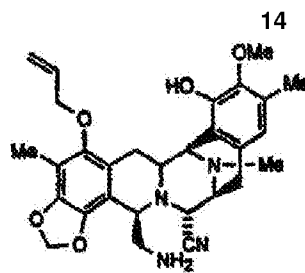
Необхідність в розробці альтернативних способів синтезу сполук ектейнасцидину і споріднених сполук залишається актуальною. Такі синтетичні шляхи одержання дадуть можливість розробити більш економічні способи одержання відомих протипухлинних агентів, а також дозволять одержати нові активні сполуки.

Даний винахід відноситься до синтетичних способів одержання проміжних сполук, похідних і споріднених структур ектейнасцидину або інших тетрагідроізохінолінфенольних сполук.

У одному з своїх аспектів, даний винахід відноситься до способу одержання ектейнасцидинового продукту зі спіроаміно-1,4-містком. Цей спосіб передбачає утворення 1,4 містка з використанням (1-лабільний)-10-гідрокси-(18-захиснений гідрокси)-ді-6,8-ен-5-он-конденсованої циклічної сполуки, де конденсоване кільце має формулу (XIV). У даному винаході, захист в положенні С-18 видаляють перед введенням спіроаміну.

Придатними вихідними речовинами для нових синтетичних способів є сполуки, споріднені природним біс(тетрагідроізохінолін)алкалоїдам. Такі вихідні речовини можуть бути одержані з сафрамідінових або сафрацинових антибіотиків різних класів, доступних з різних культуральних бульйонів, як детально описано у WO 0069862, або іншими синтетичними або біохімічними способами. У зв'язку з цим, WO 0069862 у всій своїй повноті вводиться в даний опис за допомогою посилання. У даний заявці РСТ запитується пріоритет з дати подачі заявки РСТ/GB00/01852, яка була опублікована як WO 0069862. Автори даної заявки включають цей текст за допомогою посилання на ту частину опису винаходу, яка не присутня в описі даної заявки.

У одному з своїх аспектів, даний винахід відноситься до використання проміжної сполуки 21 в ряді нових синтетичних способів для одержання ектейнасцидину 743 і споріднених сполук



21

Проміжна сполука 21 має 5-алілоксигрупу, де алільна група служить для захисту 5-гідроксигрупи. Потрібно зазначити, що можуть бути також легко використані і інші захисні групи, і що даний винахід, в загальних рисах, відноситься до використання інших таких 5-захиснених гідроксисполук.

Одержання ектейнасцидину 743 і споріднених сполук

У загальних рисах, перетворення проміжної сполуки 21 або спорідненої сполуки в ектейнасцидиновий продукт включає нижченаведені ключові стадії перетворень:

(а) перетворення NH_2 в OH за допомогою реакції, наприклад, з нітритом натрію в оцтовій кислоті;

(b) захисту Е-кільцевого фенолу;

(c) етерифікації шляхом захисту первинної функціональної 1-гідроксигрупи захищеним бічним ланцюгом цистеїну;

(d) зняття захисту у алільної групи і окислення;

(e) утворення кільця з містком за допомогою реакції циклізації;

(f) зняття захисту у Е-кільцевого фенолу і у цистеїнової групи;

(g) введення хіноліну за допомогою трансамінування і реакції Пікге-Шпенглера.

Велике число функціональних груп проміжних сполук вимагає використання захисних груп для Е-кільцевого фенолу і для цистеїнового бічного ланцюга з метою попередження небажаних побічних реакцій.

Число самих альтернативних проміжних сполук, яке може бути утворене, залежить від конкретного вибору захисних груп.

Для комбінування вказаних перетворень можна використати інші можливі послідовності реакцій в залежності, головним чином, від захисних груп, вибраних для фенольного кільця і для аміну цистеїнового бічного ланцюга.

Загальне число синтетичних перетворень також залежить від вибору захисних груп.

Як ілюстрація нижче описане використання різних комбінацій захисних груп для шести типових шляхів одержання ET-743 з проміжної сполуки 21, також названої тут SF21.

Схема 2 - ET-743: Напівсинтетичний альтернативний шлях 2

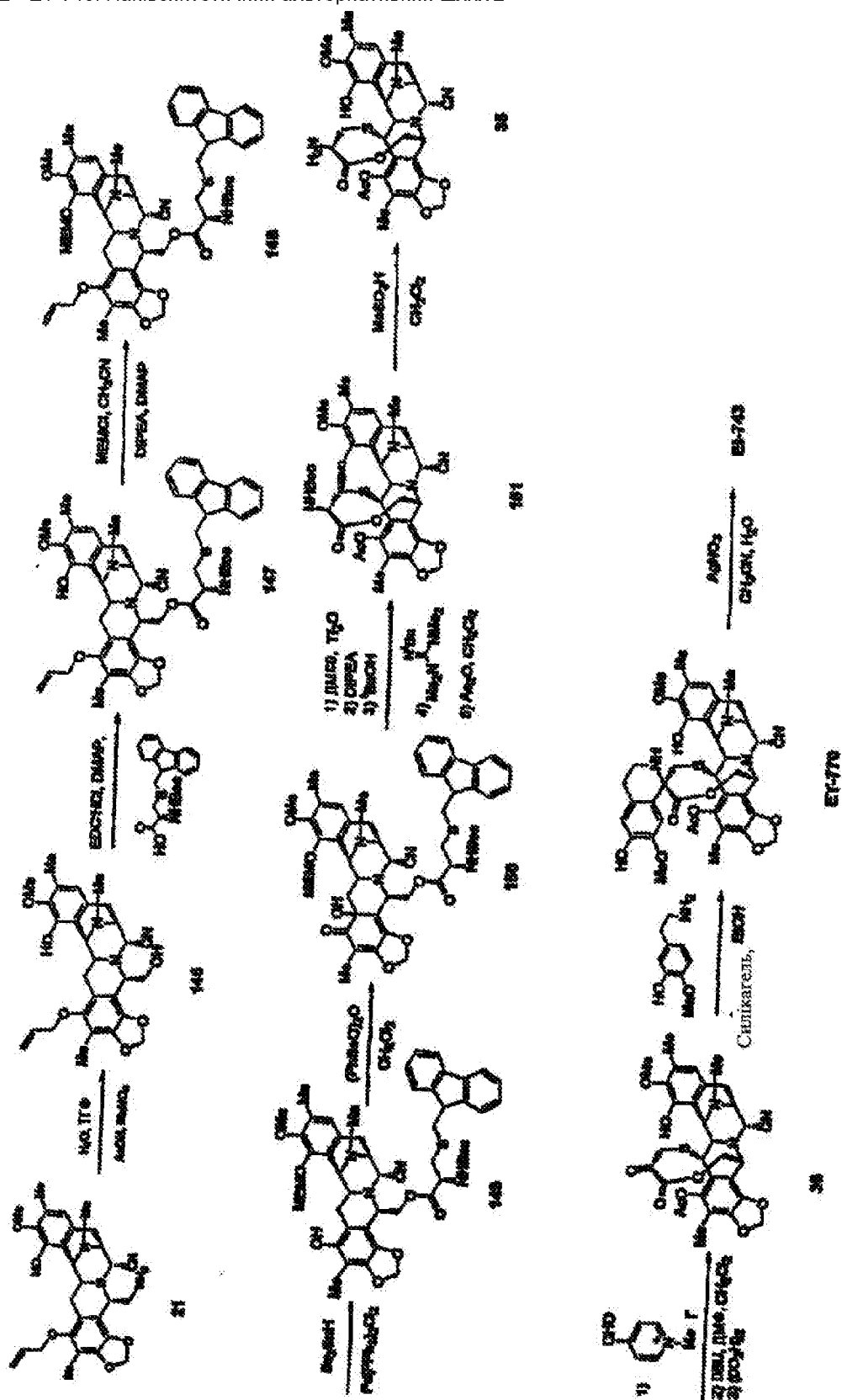


Схема 4 - ET-743: Напівсинтетичний альтернативний шлях 4

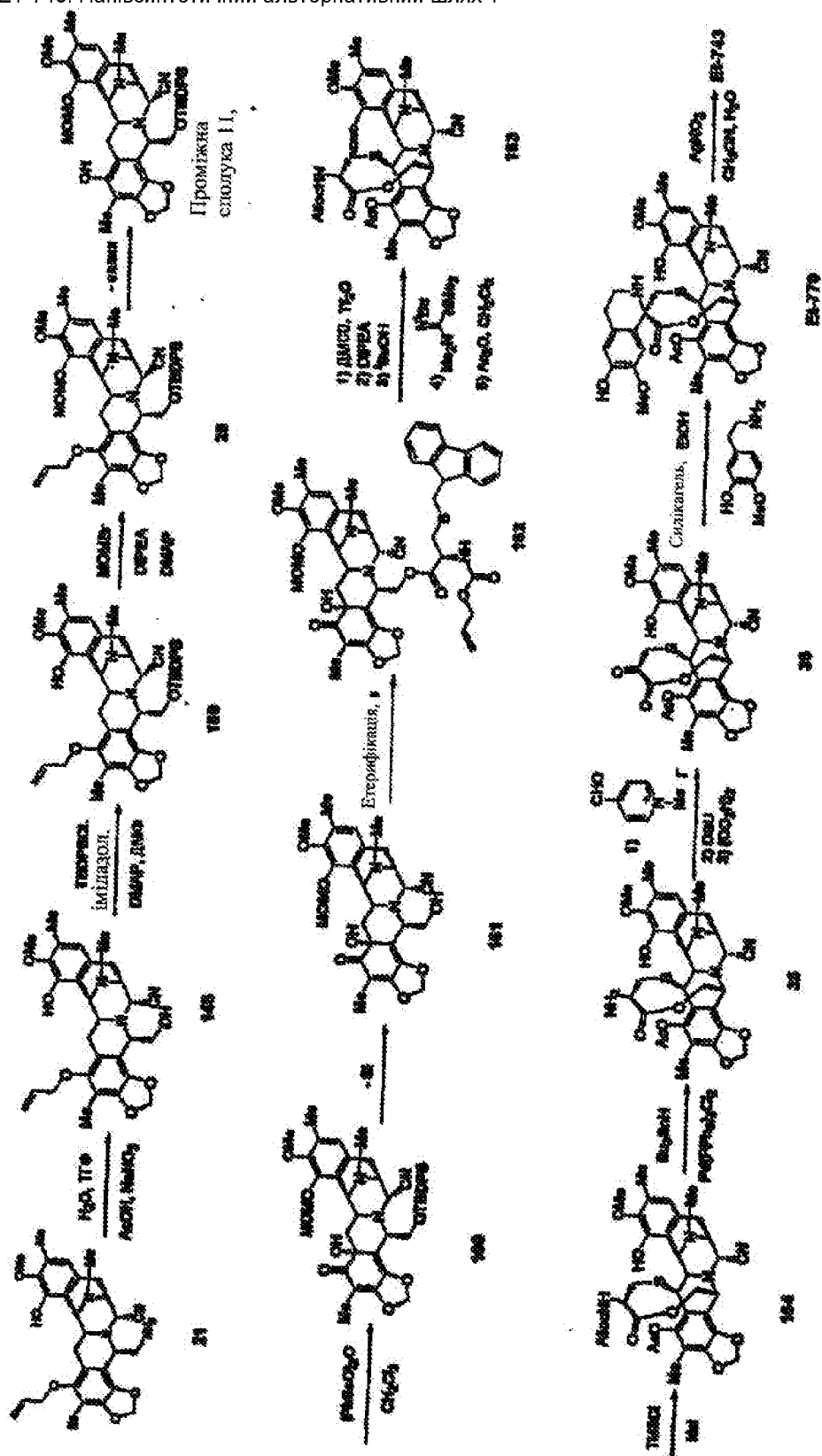
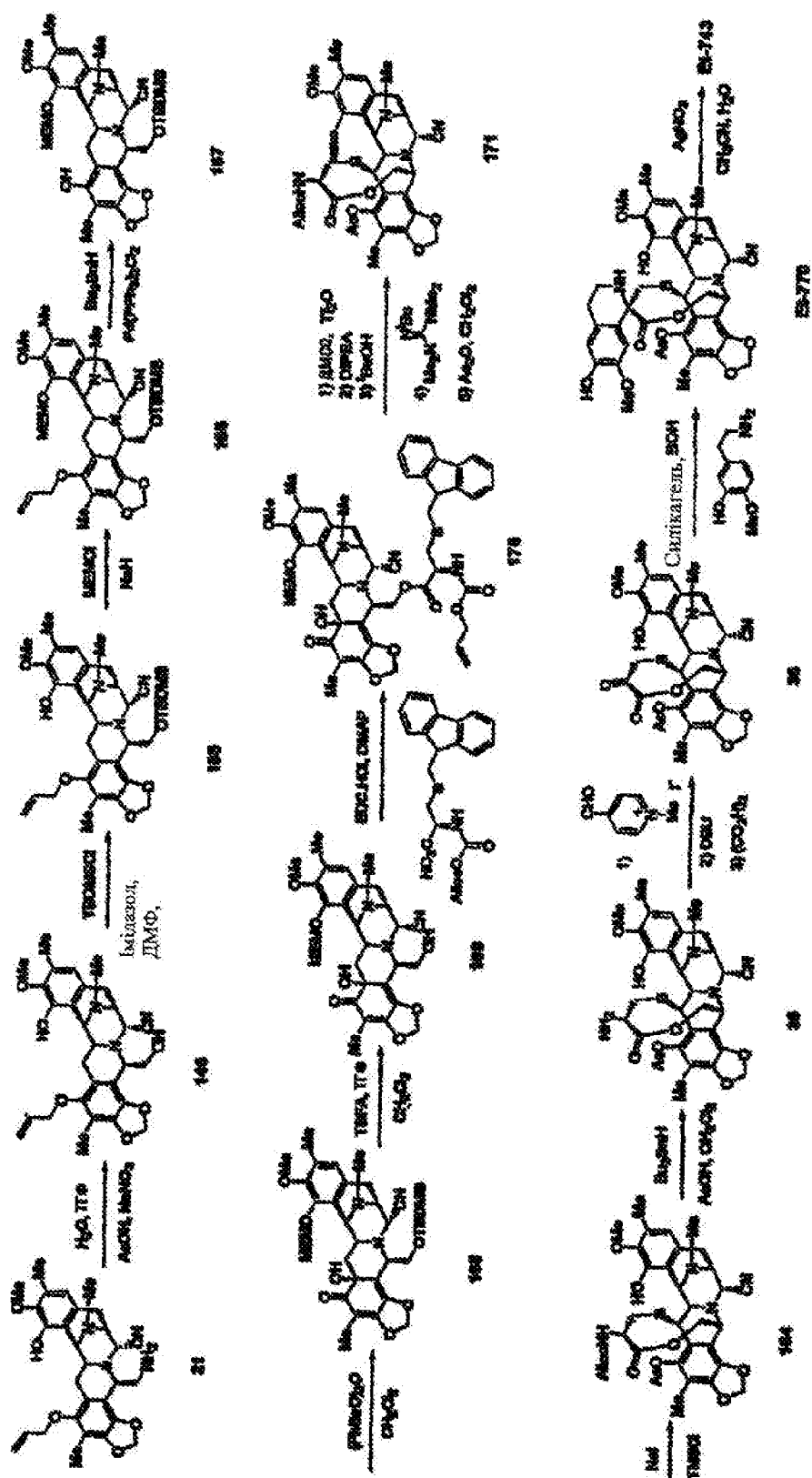


Схема 5 - ET-743: Напівсинтетичний альтернативний шлях 5



хист у фенольних і цистеїнових груп в одну стадію, а не в дві окремі стадії. У інших шляхах синтезу потрібна додаткова стадія зняття захисту.

Шлях синтезу 2 дозволяє уникнути утворення проміжної сполуки 25 завдяки використанню методики прямої етерифікації і подальшого захисту фенолу групою MEM.

В шляхах синтезу 2 і 3, захист Е-кільцевого фенолу здійснюють лише після стадій діазотування і етерифікації, що, тим самим, дозволяє забезпечити захист фенолу в одну стадію, а не в три стадії, як в шляху реакцій 1.

В шляхах синтезу 1, 2 і 3, пряма етерифікація первинного спирту з використанням цистеїнового похідного дозволяє уникнути непродуктивних стадій захисту/зняття захисту у первинного спирту з використанням силільної групи (шляхи 4 і 5), що тим самим укорочує цю послідовність реакцій на дві стадії.

Шлях 6 розглядається тут тільки як останні стадії одержання із сполуки 161, яка може бути легко одержана з проміжної сполуки 21.

У шляхах 4 і 5, первинний спирт, що одержується на початковій стадії діазотування, захищають кремнієм, що дозволяє забезпечити селективний захист Е-кільцевого фенолу і уникнути утворення проміжної сполуки 25. Після модифікації А-кільця (зняття захисту/окислення), кремнієву групу видаляють і первинний спирт етерифікують цистеїновим похідним.

Ці зміни безпосередньо пов'язані з проблемами, які в більш широкому масштабі виникали при проведенні послідовності реакцій, описаних в WO 0069862. Внаслідок цих змін весь шлях реакцій 2 є коротшим на три стадії, а тому, він потенційно є більш придатним і/або таким, що менш дорого коштує для рутинного промислового виробництва.

Таким чином, відповідно до шляхів синтезу 1-6, даний винахід відноситься до способу одержання ектейнасцидинового продукту зі спіроаміно-1,4-містком, причому, вказаний спосіб включає одержання 1,4-містка з використанням (1-лабільний)-10-гідрокси-(18-захищений гідрокси)-ді-6,8-ен-5-он-конденсованої циклічної сполуки, де захист в положенні С-18 видаляють перед введенням спіроаміну.

В одному з варіантів вказаного способу, ектейнасцидиновий продукт має 21-гідроксигрупу, і цей спосіб передбачає перетворення 21-ціаногрупи в 21-гідроксигрупу.

Звичайно спіроаміном є спірохінолін, а зокрема, спірохінолін ектейнасцидину 743.

У переважному способі, 18-захищену групу (1-лабільний)-10-гідрокси-(18-захищений гідрокси)-ді-6,8-ен-5-он-конденсованої циклічної сполуки захищають групою MOM, метоксиметилом або MEM, метоксietоксиметильною групою.

Відповідною 1-лабільною групою є N-захищена цистеїнілоксиметиленова група формули



У цій формулі Prot^1 звичайно представляє: Вос, трет-бутоксикарбоніл; Трос, 2,2,2-трихлоретилтоксикарбоніл; Cbz, бензил оксикарбоніл; або АНос, алілоксикарбоніл.

У деяких варіантах здійснення вказаного спо-

собу, Prot^1 видаляють на тій же самій стадії, що і С-18-захист.

1-лабільна група може бути генерована із 1-замісника формули:



У цій формулі Prot^2 звичайно означає Fm, 9-флуоренілметил.

1-Замісник формули:



може бути утворений за допомогою етерифікації замісника $\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$.

Така етерифікація може бути здійснена до або після утворення 10-гідрокси-ді-6,8-ен-5-он-структури.

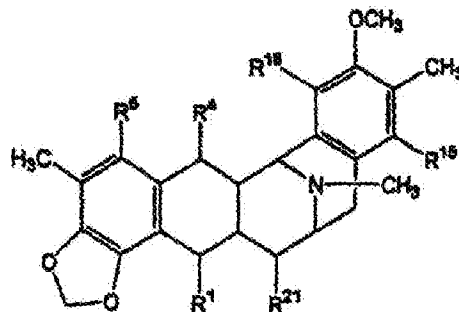
У одному з варіантів заявленого способу вихідною сполукою є 1-амінометилден-(5-захищений гідрокси)-7,8-діоксиметилден-18-гідрокси-21-ціаноконденсована циклічна сполука.

1-амінометиленова група може бути тимчасово захищена для можливості захисту 18-гідроксигрупи, а потім цей тимчасовий захист знімають.

Альтернативно, С-18 гідроксигрупа може бути захищена після утворення 1-складноефірної функціональної групи.

У іншому варіанті 1-амінометиленову групу перетворюють в 1-гідроксиметиленову групу і вказану 1-гідроксиметиленову групу тимчасово захищають для можливості захисту 18-гідроксигрупи, а потім цей тимчасовий захист знімають.

Відповідна конденсована кільцева структура має формулу:



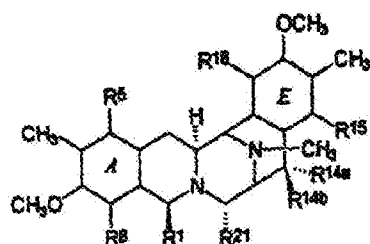
особливо, де R^{15} представляє Н. Один або декілька або всі інші замісники можуть бути такими, як в ектейнасцидині 743.

Напівсинтез

Даний винахід дозволяє використати відому сполуку, сафрацин В, також названий хінонаміном, в напівсинтетичному способі.

У більш загальних рисах, даний винахід відноситься до напівсинтетичного способу одержання проміжних сполук, похідних і споріднених структур ектейнасцидину або інших тетрагідроізохінолінфенольних сполук з природних біс(тетрагідроізохінолін)алкалоїдів. Відповідними вихідними речовинами для напівсинтетичного способу є антибіотики класу сафрамідинів і сафрацинів, доступні з різних культуральних бульйонів, і сполуки класу рейнераміцинів і ксестоміцинів, доступних з морських губок.

Загальна формула (XV) для вихідних сполук являє собою:



де:

R^1 представляє амідометиленову групу, таку як $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$, де R^{25a} і R^{25b} утворюють кетогрупу, або один з них представляє $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ або $-\text{OCOSCH}_3$, а інший представляє CH_2COCH_3 , $-\text{H}$, $-\text{OH}$ або $-\text{OCOSCH}_3$, за умови, що якщо R^{25a} представляє $-\text{OH}$ або $-\text{NH}_2$, то R^{25b} не є $-\text{OH}$, а R^{25c} представляє $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, або R^1 представляє ацилоксиметиленову групу, таку як $-\text{CH}_2\text{-O-CO-R}$, де R представляє $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_3$ або $-\text{CH}_3$;

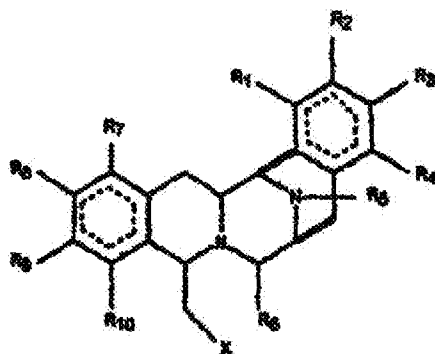
R^5 і R^8 незалежно вибрані з $-\text{H}$, $-\text{OH}$ або $-\text{OCOSCH}_2\text{OH}$, або, обидва R^5 і R^8 представляють кето, а кільце A представляє п-бензохінонове кільце;

R^{14a} і R^{14b} обидва представляють $-\text{H}$, або один з них представляє $-\text{H}$, а інший представляє $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, або R^{14a} і R^{14b} , взяті разом, утворюють кетогрупу;

R^{15} і R^{18} незалежно вибрані з $-\text{H}$ або $-\text{OH}$, або R^5 і R^8 обидва представляють кето, а кільце A представляє п-бензохінонове кільце; і

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

Більш загальна формули для сполук цього класу представлена нижче:



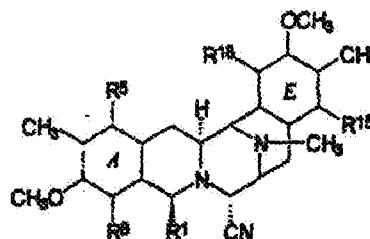
де: кожна із замісних груп, визначених R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} незалежно вибрана з групи, що складається з H , OH , OCH_3 , CN , $=\text{O}$, CH_3 ;

X представляє інші амідні або складноєфірні функціональні групи, що містяться у вищезазначених природних продуктах; і де кожне пунктирне кільце представляє один, два або три необов'язкових подвійних зв'язки.

Таким чином, авторами даного винаходу були розроблені напівсинтетичні способи одержання проміжних сполук, включаючи проміжні сполуки 11 або 21, і способи одержання ектейнасцидинових сполук, а також фталасцидинових і інших сполук. Кожний з напівсинтетичних способів даного винаходу включає проведення ряду стадій перетво-

рень з одержанням потрібного продукту. Кожна стадія, сама по собі, являє собою процес, здійснюваний відповідно до даного винаходу. Даний винахід не обмежується вказаними прикладами шляхів синтезу, і, при необхідності, можуть бути використані альтернативні шляхи синтезу, що передбачають, наприклад, зміну порядку проведення стадій перетворень, якщо це необхідно, або заміну захисних груп, що використовуються.

Зокрема, даний винахід включає одержання вихідної 21-ціаноречовини загальної формули (XVI):



де R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} і R^{18} визначені вище.

Можливими вихідними речовинами можуть бути також інші сполуки формули (XVI) з різними замісниками в 21-положенні. У загальних рисах, кандидатом є будь-яке похідне, яке може бути одержане нуклеофільним заміщенням 21-гідроксигрупи в сполуках формули (XV), де R^{21} представляє гідроксигрупу. Прикладами відповідних 21-замісників є, але не обмежуються ними:

меркаптогрупа;

алкілтіогрупа (алкільна група має від 1 до 6 атомів вуглецю);

арилтіогрупа (арильна група має від 6 до 10 атомів вуглецю і є незаміщеною або заміщеною 1-5 замісниками, вибраними, наприклад, з алкільної групи, що має 1-6 атомів вуглецю; алкоксигруп, що мають 1-6 атомів вуглецю; атомів галогену; меркаптогруп і нітрогруп);

аміногрупа;

моно- або діалкіламіногрупи (кожна з алкільних груп має від 1 до 6 атомів вуглецю);

моно- або діариламіногрупи (кожна з арильних груп є такою, як вона була визначена вище для арилтіогруп);

α -карбоніалкільна група формули $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, де:

R^a і R^b вибрані з атомів водню, алкільних груп, що мають від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (визначених вище у відношенні арилтіогруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщена арильною групою, визначеною вище у відношенні арилтіогруп), за умови, що один з R^a і R^b представляє атом водню;

R^c вибраний з атомів водню, алкільної групи, що має від 1 до 20 атомів вуглецю, арильних груп (визначених вище у відношенні арилтіогруп) і аралкільних груп (в яких алкільна група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщена арильною групою, визначеною вище у відношенні арилтіогруп); алкоксигруп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, аміногруп або моно- або діалкіламіногруп, визначених

вище.

Таким чином, в своєму більш загальному аспекті, даний винахід відноситься до способів, де першу стадію проводять для утворення 21-похідного з використанням нуклеофільного реагенту. Автори даної заявки назвали такі сполуки 21-Nuc-сполуками.

Для деяких кінцевих продуктів, а зокрема, ектейнасцидину 770 і фталасцидину необхідна присутність 21-ціаногрупи, тоді як в інших кінцевих продуктах вона діє як захисна група, яка може бути легко перетворена в інший замісник, такий як 21-гідроксигрупа ектейнасцидину 743 або 21-гідроксифталасцидину. Вибір 21-ціаносполуки як вихідної речовини дозволяє ефективно стабілізувати дану молекулу в процесі подальших стадій синтезу доти, поки вона, але необов'язково, не видалиться. Ці і інші переваги можна досягнути з використанням інших 21-Nuc-сполук.

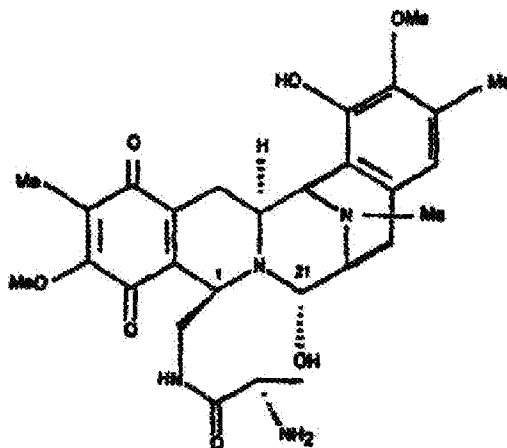
У одному з важливих аспектів свого здійснення, даний винахід відноситься до використання 21-ціаносполуки загальної формули (XVI) для одержання біс- або трис(тетрагідроізохінолінфенольних) сполук. Продуктами, які можуть бути одержані таким чином, є проміжні сполуки, такі як проміжна сполука 11 або 21, і ектейнасцидини, а також нові і відомі сполуки зі спорідненою структурою.

Переважаючими вихідними речовинами є сполуки формули (XV) або (XVI), де R^{14a} і R^{14b} обидва представляють водень. Переважаючими вихідними речовинами також є сполуки формули (XV) або (XVI), де R^{15} представляє водень. Крім того, переважними вихідними речовинами є сполуки формули (XV) або (XVI), де E представляє фенольне кільце. Переважаючими вихідними речовинами також є сполуки формули (XV) або (XVI), де, принаймні, один, а краще два або три з R^5 , R^8 , R^{15} і R^{18} не є воднем.

Прикладами відповідних вихідних речовин даного винаходу є сафрамідин А, сафрамідин В, сафрамідин С, сафрамідин G, сафрамідин Н, сафрамідин S, сафрамідин Y₃, сафрамідин Yd₁, сафрамідин Ad₁, сафрамідин Yd₂, сафрамідин AN₂, сафрамідин AN₂Ac, сафрамідин AN₁, сафрамідин AN₁Ac, сафрамідин AR₃, ренієрамідин А, ренієрамідин В, ренієрамідин С, ренієрамідин D, ренієрамідин E, ренієрамідин F, ксестомідин, сафрамідин D, сафрамідин F, сафрамідин Mx-1, сафрамідин Mx-2, сафрацин А, сафрацин В і сафрамідин R. Переважні вихідні речовини мають ціаногрупу в положенні 21, для групи R^{21} .

У особливо переважному аспекті свого здійснення, даний винахід відноситься до напівсинте-

тичного способу, де стадії перетворення застосовують по відношенню до сафрацину В:

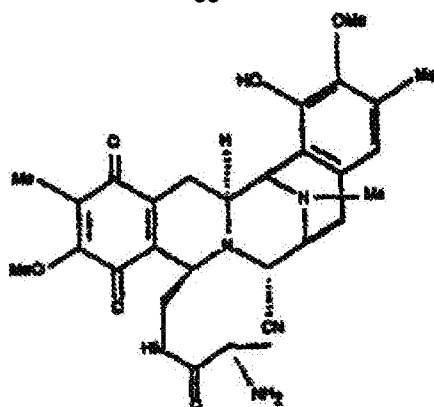


Сафрацин В

Сафрацин В являє собою кільцеву систему, близькоспоріднену ектейнасцидинам. Ця сполука має ту ж саму пентациклічну структуру і той же тип заміщення в правому ароматичному кільці, кільці E. Крім того, сафрацин В має дуже велику схожість з деякими синтетичними проміжними сполуками в загальному синтезі ET-743, а зокрема, з проміжними сполуками 11 або 21. Така проміжна, сполука може бути перетворена в Et-743 з використанням добре відомого способу. Тому, синтетичне перетворення сафрацину В у проміжні сполуки 11 або 21 дозволяє запропонувати напівсинтетичний спосіб одержання ET-743.

Таким чином, з вказаної сполуки сафрацину В, автори даного винаходу одержували проміжні сполуки 11 або 21, а з цих проміжних сполук 11 або 21 одержували конкретні сполуки, зокрема, ектейнасцидини. Крім того, авторами даного винаходу був одержаний фталасцидин з сафрацину В. Даний винахід також відноситься до використання сафрацину В для одержання проміжних сполук 11 або 21, сполук ектейнасцидину і інших проміжних сполук даного винаходу. Даний винахід також відноситься до описаних тут сполук, одержаних з інших вихідних речовин, що пропонуються, і до їх використання для одержання вказаних сполук.

Більш переважні вихідні речовини даного винаходу мають 21-ціаногрупу. Найбільш переважною сполукою даного винаходу є сполука формули 2. Цю сполуку одержують безпосередньо з сафрацину В і розглядають як ключову проміжну сполуку в даному напівсинтетичному способі.

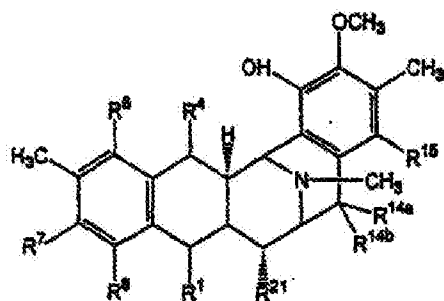


сполука 2

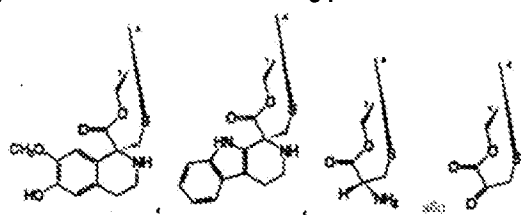
У відповідному аспекті даного винаходу, авторами одержаний ціаносафрацин В шляхом ферментації штаму *Pseudomonas fluorescens*, що продукує сафрацин В, і обробки культивованого бульйону з використанням іонів ціаніду. Переважним штамом *Pseudomonas fluorescens* є штам A2-2, FERM BP-14, який використали в процедурі, описаній в EP055299. Відповідним джерелом іонів ціаніду є ціанід калію. У типовій процедурі обробки, вказаний бульйон фільтрують і додають надлишок іонів ціаніду. Після перемішування протягом відповідного періоду часу, такого як 1 година, рН роблять лужним, тобто, рН 9,5, а після екстракції органічних речовин одержують неочищений екстракт, який може бути потім очищений з одержанням ціаносафрацину В.

Щоб виключити всякі сумніви, потрібно зазначити, що стереохімічні структури, вказані в описі даної патентної заявки засновані на авторському представленні про точну стереохімію природних продуктів. Якщо брати до уваги той факт, що якщо виявлена помилка у відношенні стереохімії, то необхідно внести відповідну поправку в формули, представлені в описі даної заявки. Крім того, якщо врахувати, що вказані способи синтезу можуть бути модифіковані, то даний винахід розповсюджується і на стереоізомери.

Продукти даного винаходу звичайно являють собою сполуки формули (XVIIb):



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



R^5 представляє -H або -OH;

R^7 і R^8 , взяті разом, утворюють групу -O-CH₂-O-;

R^{14a} і R^{14b} , обидва представляють -H, або один з них представляє -H, а інший представляє -OH, -OCH₃ або -OCH₂CH₃, або, R^{14a} і R^{14b} , взяті разом, утворюють кетогрупу;

R^{15} представляє -H або -OH;

R^{21} представляє -H, -OH або -CN;

і похідні, включаючи їх ацильні похідні, а особливо, де R^5 представляє ацетилокси або іншу ацилоксигрупу, що має аж до 4 атомів вуглецю.

У формулі (XVIIb), група R^1 , звичайно разом з R^4 , утворює групу (IV) або (V). Група R^{18} звичайно є захищеною. R^{21} звичайно представляє ціано.

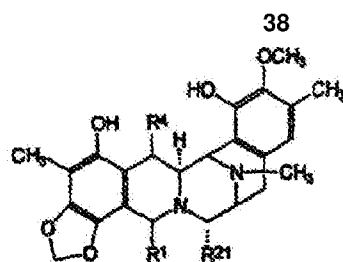
R^{14a} і R^{14b} переважно представляють водень. R^{15} переважно представляє водень. Відповідними О-ацильними похідними є алифатичні О-ацильні похідні, а зокрема, ацильні похідні з 1-4 атомами вуглецю, а звичайно О-ацетильна група, наприклад, в 5-положенні.

Відповідними захисними групами для фенолів і гідроксигруп є простий і складний ефір, такий як алкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, алкоксіалкоксіалкіл, алкілсилілалкоксіалкіл, алкілтіоалкіл, арилтіоалкіл, азидоалкіл, ціаноалкіл, хлоралкіл, гетероцикліл, арилацил, галогенарилацил, циклоалкілалкіл, алкеніл, циклоалкіл, алкіларилалкіл, алкоксіарилалкіл, нітроарилалкіл, галогенарилалкіл, алкіламінокарбоніларилалкіл, алкілсульфінларилалкіл, алкілсиліл і інший простий ефір, і арилацил, арилалкілкарбонат, алифатичний карбонат, алкілсульфінларилалкілкарбонат, алкілкарбонат, арилгалогеналкілкарбонат, арилалкенілкарбонат, арилкарбамат, алкілфосфініл, алкілфосфінотіол, арилфосфінотіол, арилалкілсульфонат і інший складний ефір. Такі групи можуть бути, але необов'язково, заміщені групами, зазначеними раніше у визначенні R^1 .

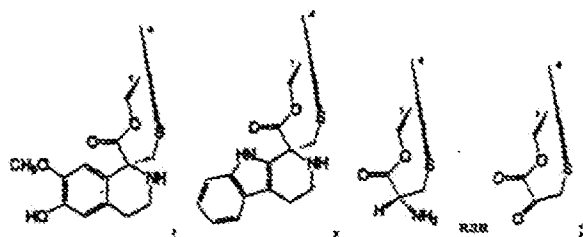
Відповідними захисними групами для амінів є карбамати, аміді або інші захисні групи, такі як алкіл, арилалкіл, сульфо- або галогенарилалкіл, галогеналкіл, алкілсилілалкіл, арилалкіл, циклоалкілалкіл, алкіларилалкіл, гетероциклілалкіл, нітроарилалкіл, ациламіноалкіл, нітроарилдітіоарилалкіл, дициклоалкілкарбоксамідоалкіл, циклоалкіл, алкеніл, арилалкеніл, нітроарилалкеніл, гетероциклілалкеніл, гетероцикліл, гідроксигетероцикліл, алкілдітіо, алкокси- або галоген- або алкілсульфінларилалкіл, гетероциклілацил і інші карбамати, і алканолі, галогеналканолі, арилалканолі, алкенолі, гетероциклілацил, ароїл, арилароїл, галогенароїл, нітроароїл і інші аміді, а також алкіл, алкеніл, алкілсилілалкоксіалкіл, алкоксіалкіл, ціаноалкіл, гетероцикліл, алкоксіарилалкіл, циклоалкіл, нітроарил, арилалкіл, алкокси- або гідроксіарилалкіл і багато які інші групи. Такі групи можуть бути, але

35	75597	36
необов'язково, заміщені групами, згаданими раніше у визначенні R ¹ .		арил-2-формілбензолсульфонат захист для групи -NH ₂
Приклади таких захисних груп представлені в нижченаведених таблицях.		карбамати
захист для групи -ОН		метил
простий ефір	позначення	етил 9-флуоренілметил
метил		9-(2-сульфо)флуоренілметил
метоксиметил	MOM	9-(2,7-дибром)флуоренілметил
бензилоксиметил	BOM	17-
метоксіетоксиметил	MEM	тетрабензо[а,с,г,і]флуоренілметил
2-(триметилсиліл)етоксиметил	SEM	2-хлор-3-інденілметил
метилтіометил	MTM	бенз[і]інден-3-метил
фенілтіометил	PTM	2,7-ді-трет-бутил[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метил
азидометил		2,2,2-трихлоретил
ціанометил		2-триметилсилілметил
2,2-дихлор-1,1-дифторетил		2-фенілетил
2-хлоретил		1-(1-адамантил)-1-метилетил
2-брометил		2-хлоретил
тетрагідропіраніл	THP	1,1-диметил-2-хлоретил
1-етоксіетил	EE	1,1-диметил-2-брометил
фенацил		1,1-диметил-2,2-диброметил
4-бромфенацил		1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил
циклопропілметил		1-метил-1-(4-біфеніл)етил
аліл		1-(3,5-ді-трет-бутилфеніл)-1,1-метилетил
пропаргіл		2-(2'-і 4'-піридил)етил
ізопропіл		2,2-біс(4'-нітрофеніл)етил
циклогексил		N-(2-півалоїламіно)-1,1-диметилетил
трет-бутил		2-[(2-нітрофеніл)дитіо]-1-фенілетил
бензил		2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етил
2,6-диметилбензил		трет-бутил
4-метоксибензил	MPM або PMB	1-адамантил
о-нітробензил		2-адамантил
2,6-дихлорбензил		вініл
3,4-дихлорбензил		аліл
4-(диметиламіно)карбонілбензил		1-ізопропілаліл
4-метилсульфінілбензил	Msib	цинаміл
9-антриметил		4-нітроцинаміл
4-піколіл		3-(3'-піридил)проп-2-єніл
гептафтор-п-толіл		8-хіноліл
тетрафтор-4-піридил		N-гідроксипіперидиніл
триметилсиліл	TMS	алкілдитіо
трет-бутилдиметилсиліл	TBDMS	бензил
трет-бутилдифенілсиліл	TBDPS	п-метоксибензил
триізопропілсиліл	TIPS	п-нітробензил
складний ефір		п-бромбензил
арилформіат		п-хлорбензил
арилацетат		2,4-дихлорбензил
ариллевулінат		4-метилсульфінілбензил
арилпівалоат	ArOPv	9-антриметил
арилбензоат		дифенілметил
арил-9-фторкарбоксилат		фенотіазиніл-(10)-карбоніл
арилметилкарбонат		N'-п-толуолсульфоніламінокарбоніл
1-адамантилкарбонат	BOC-OAr	N'-феніламініотіокарбоніл
трет-бутилкарбонат	MsZ-OAr	аміди
4-метилсульфінілбензилкарбонат	DOC-OAr	формамід
2,4-диметилпент-3-ілкарбонат		ацетамід
арил-2,2,2-трихлоретилкарбонат		хлорацетамід
арилвінілкарбонат		трифторацетамід
арилбензилкарбонат		фенілацетамід
арилкарбамат		3-фенілпропанамід
диметилфосфініл	Dmp-OAr	
диметилфосфінотіюіл	Mpt-OAr	
дифенілфосфінотіюіл	Dpt-OAr	
арилметансульфонат		
арилтолуолсульфонат		
		позначення
		Fmoc
		Tbfbmoc
		Climoc
		Bitoc
		DBD-Tmdc
		Troc
		Teoc
		hZ
		Adpoc
		DB-t-BOC
		TCBOC
		Bpoc
		t-Burmeoc
		Pyoc
		Bnpeoc
		NpSSPeoc
		BOC
		1-Adoc
		2-Adoc
		Voc
		Aloe або
		Alloc
		Ipaoc
		Coc
		Noc
		Paloc
		Cbz або Z
		Moz
		PNZ
		MsZ
		TFA

пент-4-єнамід	
піколінамід	
3-піридилкарбоксамід	
бензамід	
п-фенілбензамід	
N-фталімід	
N-тетрахлорфталімід	TCP
4-нітро-N-фталімід	
N-дитіасукцинімід	Dts
N-2,3-дифенілмалеїмід	
N-2,5-диметилпірол	
N-2,5-біс(триізопропілсілоксил)пірол	BIPSOP
продукт приєднання N-1,1,4,4-тетраметилдисилілазациклопентану	STABASE
1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилазоіндолін	BSB
спеціальні -NH-захисні групи	
N-метиламін	
N-трет-бутиламін	
N-аліламін N-[2-(триметилсиліл)етокси]метиламін	SEM
N-3-ацетоксипропіламін	
N-ціанометиламін	
N-(1-ізопропіл-4-ніро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін	
N-2,4-диметоксibenзиламін	Dmb
2-азанорборнени	
N-2,4-динітрофеніламін	
N-бензиламін	Bn
N-4-метоксibenзиламін	MPM
N-2,4-диметоксibenзиламін	DMPM
N-2-гідроксibenзиламін	Hbn
N-(дифенілметил)аміно	DPM
N-біс(4-метоксифеніл)метиламін	
N-5-дibenзосубериламін	DBS
N-трифенілметиламіно	Tr
N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін	MMTr
N-9-фенілфлуореніламін	Pf
N-фероцинілметиламіно	Fcm
N-2-піколіламіну N'-оксид	
N-1,1-диметилтіометиленамін	
N-бензиліденамін	
N-п-метоксibenзиліденамін	
N-дифенілметиленамін	
N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін	
N-нітроамін	
N-нітрозоамін	
дифенілфосфінамід	Dpp
диметилтіофосфінамід	Mpt
дифенілтіофосфінамід	Ppt
дibenзилфосфорамідат	
2-нітробензолсульфенамід	Nps
N-1-(2,2,2-трифтор-1,1-дифеніл)етилсульфенамід	TDE
3-нітро-2-піридинсульфенамід	Npys
п-толуолсульфенамід	Ts
бензолсульфенамід	
Конкретними ектейнасцидиновими продуктами даного винаходу є сполуки формули (XVIII):	



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



а більш конкретно групу (IV) або (V);

R^{21} представляє -H, -OH або -CN; і їх ацильні похідні, а більш конкретно -OH або -CN; і їх ацильні похідні, включаючи 5-ацетильне похідне.

У загальних рисах, перетворення вихідної 21-ціаносполуки в ектейнасцидиновий продукт, наприклад, формули (XVII) передбачає:

а) перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця E у фенольну систему;

б) перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця A у фенольну систему;

с) перетворення фенольної системи для кільця A в метилендіоксифенольне кільце;

д) утворення місткової спіроциклічної системи формул (IV), (VI) або (VII) через 1-положення і 4-положення в кільці B; і

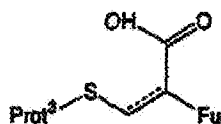
е) дериватизацію, таку як ацилювання, якщо це необхідно.

Стадія (а), перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця E у фенольну систему, може бути здійснена стандартними методами відновлення. Відповідною системою реагентів є водень разом з каталізатором "паладій на вуглі", хоча можуть бути використані й інші системи відновлення.

Стадія (b), перетворення, якщо це необхідно, хінонової системи для кільця A у фенольну систему, аналогічна стадії (а) і не потребує більш докладного опису.

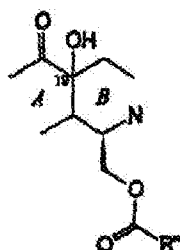
Стадія (с), перетворення фенольної системи для кільця A в метилендіоксифенольне кільце може бути здійснено декількома способами, можливо, разом зі стадією (b). Так, наприклад, хінонове кільце A може бути деметильоване за метоксизамісником в 7-положенні, відновлене до дигідрохінону і акцептоване відповідним електрофільним реагентом, таким як CH_2Br_2 , BrCH_2Cl або аналогічним двовалентним реагентом з одержанням безпосередньо метилендіокси-циклічної системи, або двовалентним реагентом, таким як тіокарбонілдіімідазол, з одержанням заміщеної метилендіокси-циклічної системи, яка може бути перетворена в потрібне кільце.

Стадію (d) звичайно здійснюють за допомогою відповідного заміщення в 1-положенні місткоутворюючим реагентом, який може сприяти формуванню потрібного містка з утворенням ексендохіонметиду в 4-положенні і сприяє взаємодії метиду із 1-замісником, що приводить до утворення місткової структури. Переважні місткоутворюючі реагенти мають формулу (XIX)

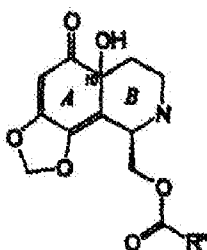


де Fu означає захищену функціональну групу, таку як група -NHProt^{4a} , Prot^3 представляє захисну групу, а пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

Звичайно, метид утворюється при першому введенні гідроксигрупи в 10-положенні в місці конденсації кілець A і B, внаслідок чого утворюється неповна структура формули (XX):



або більш переважно, неповна структура формули (XXI):



де групу R вибирають для потрібної групи формул (IV), (V), (VI) або (VII). Для перших двох таких груп, група R" звичайно має форму $\text{-CHF}_2\text{-CH}_2\text{-SProt}^3$. Потім ці захисні групи можуть бути видалені і модифіковані, якщо це необхідне, з одержанням потрібної сполуки.

Типова процедура стадії (d) описана в патенті США 5721362, який вводиться в даний опис за допомогою посилання. Більш конкретно, див. текст

в стовпці 8, стадія (1), і приклад 33 цього патенту США, і аналогічні уривки тексту.

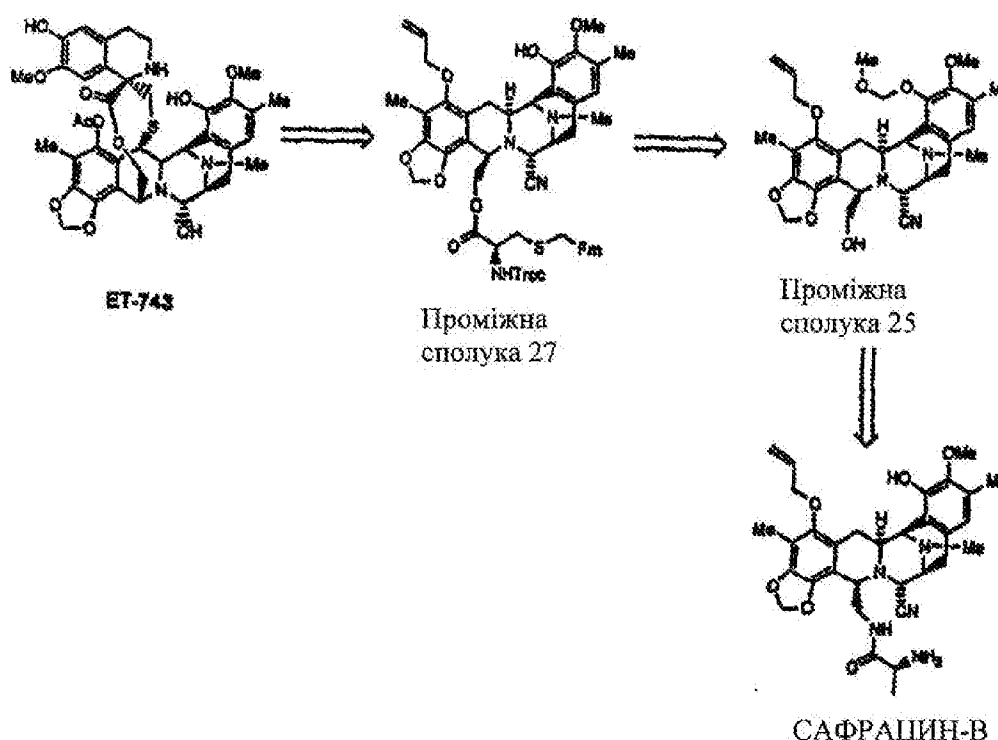
Дериватизація на стадії (d) може включати ацилювання, наприклад, групою $\text{R}^a\text{-CO}$, де група R^a може представляти різні групи, такі як алкіл, алкокси, алкілен, арилалкіл, арилалкілен, амінокислота-ацил або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково замінений галогеном, ціано, нітро, карбоксилалкілом, алкокси, арилом, арилокси, гетероциклілом, гетероциклілокси, алкілом, аміно або замінений аміно. Іншими ацилюючими агентами є ізотіоціанати, такі як арилізотіоціанати, а зокрема, фенілізоціанат. Алкільна, алкокси або алкіленова групи R^a звичайно мають від 1 до 6 або 12 атомів вуглецю і можуть бути прямими, розгалуженими або циклічними. Арильними групами звичайно є феніл, біфеніл або нафтил. Гетероциклічні групи можуть бути ароматичними, або частково або повністю ненасиченими, і звичайно мають від 4 до 8 атомів в кільці, а більш переважно, 5 або 6 атомів в кільці, з одним або декількома гетероатомами, вибраними з азоту, сірки і кисню.

Не претендуючи на вичерпне визначення, можна указати, що типовими групами R^a є алкіл, галогеналкіл, алкоксилалкіл, галогеналкоксилалкіл, арилалкілен, галогеналкіларилалкілен, ацил, галогенацил, арилалкіл, алкеніл і амінокислота. Так, наприклад, $\text{R}^a\text{-CO}$ може представляти ацетил, трифторацетил, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, ізовалерилкарбоніл, транс-3-(трифторметил)цинамоїлкарбоніл, гептафторбутирилкарбоніл, деканоїлкарбоніл, транс-цинамоїлкарбоніл, бутирилкарбоніл, 3-хлорпропіонілкарбоніл, гідроцинамоїлкарбоніл або транс-гексеноїлкарбоніл, або аланіл, аргініл, аспартил, аспарагіл, цистил, глутаміл, глутамініл, гліцил, гістидил, гідроксипропіл, ізолейцил, лейцил, лізил, метіоніл, фенілаланін, проліл, серил, треоніл, тіроніл, триптофіл, тирозил, валіл, а також інші менш відомі амінокислотні ацильні групи, а також фталімідо і інші циклічні аміді. Інші приклади можна знайти серед вищеперелічених захисних груп. Сполуки, де -CO-R^a походить від амінокислоти і включає аміногрупу, можуть самі утворювати ацильні похідні. Відповідними N-ацильними сполуками є дипептиди, які, в свою чергу, можуть утворювати N-ацильні похідні.

Як приклад, можна зазначити, що ціаносафракцин B формули 2 доцільно перетворювати в ET-743 більш коротким і більш прямим шляхом, ніж в раніше описаних методах.

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

Схема I



Відповідно до вищезгаданої схеми I можна одержати ET-743 за 21 послідовну стадію. У цьому способі ціаносафрацин В перетворюють в проміжну сполуку 25 відповідно до послідовності реакцій, яка, по суті, включає (1) видалення метоксигрупи, присутньої в кільці А, (2) відновлення кільця А і утворення метилендіоксигрупи в одній посудині, (3) гідроліз амідної функціональної групи, присутньої у вуглеці 1, (4) перетворення одержаної амінової групи в гідроксильну групу. Крім того, цей спосіб дозволяє уникнути захисту і зняття захисту у первинної спиртової функціональної групи в положенні 1 кільця В сполуки 25, при використанні безпосередньо цистеїнового залишку 29 для утворення проміжної сполуки 27. Цистеїнове похідне 29 захищають за аміногрупою β, β, β -трихлоретоксикарбонільною захисною групою для того, щоб зробити її сумісною з присутньою алільною групою і групою MOM. Проміжну сполуку 27 піддають прямому окисненню і циклізації. Ці підходи, разом з іншою стратегією зняття захисту в останніх стадіях синтезу, роблять цей шлях реакцій новими і більш прийнятним для промислового застосування, ніж спосіб, описаний в патенті США 5721362.

Перетворення 2-ціаносполуки в проміжну сполуку 25 звичайно включає нижченаведені стадії (див. схему II):

утворення захищеної сполуки формули 14 за допомогою взаємодії сполуки 2 з трет-бутоксикарбонільним ангідридом;

перетворення сполуки 14 в дизахищену сполуку формули 15 за допомогою її взаємодії з бромметилметилмовим ефіром і діізопропілетиламіном в ацетонітрилі;

селективного видалення метоксигрупи з хінонової системи в сполуці 15 за допомогою взаємодії з метанольним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули 16;

перетворення сполуки 16 в метилендіоксисполуку формули 18 відповідно до нижченаведеної переважної послідовності реакцій: (1) відновлення хінонової групи сполуки 16 в присутності 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) перетворення гідроксиналової проміжної сполуки в метилендіоксисполуку формули 17 за допомогою взаємодії з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) перетворення сполуки 17 в сполуку формули 18 за допомогою захисту вільної гідроксильної групи як група OCH_2R . Цю реакцію взаємодії здійснюють з використанням BrCH_2R і карбонату цезію, де R може представляти арил, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR' і т.п.;

видалення трет-бутоксикарбонільних і метоксиметильних захисних груп сполуки 18 за допомогою її взаємодії з розчином HCl в діоксані з одержанням сполуки формули 19. Вказану реакцію взаємодії також здійснюють за допомогою змішування сполуки 18 з розчином трифтороцтової кислоти в дихлорметані;

утворення тіосечовинної сполуки формули 20 за допомогою взаємодії сполуки 19 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки формули 20 в амінову сполуку формули 21 за допомогою реакції з розчином хлористого водню в діоксані;

перетворення сполуки формули 21 в N-Троспохідне 22 за допомогою реакції з трихлоретилхлорформіатом і піридином;

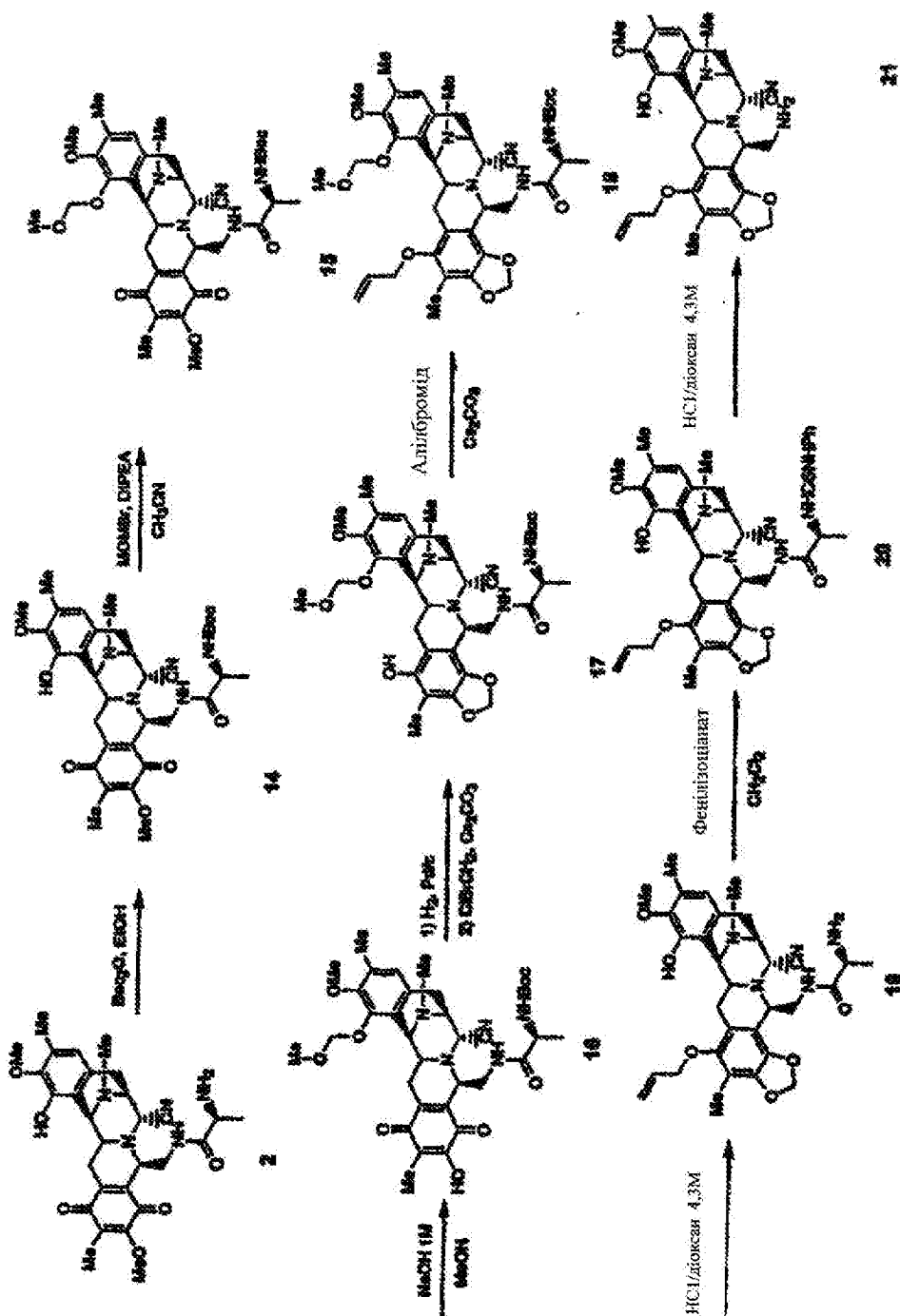
утворення захищеної гідроксисполуки формули 23 за допомогою взаємодії сполуки 22 з бро-

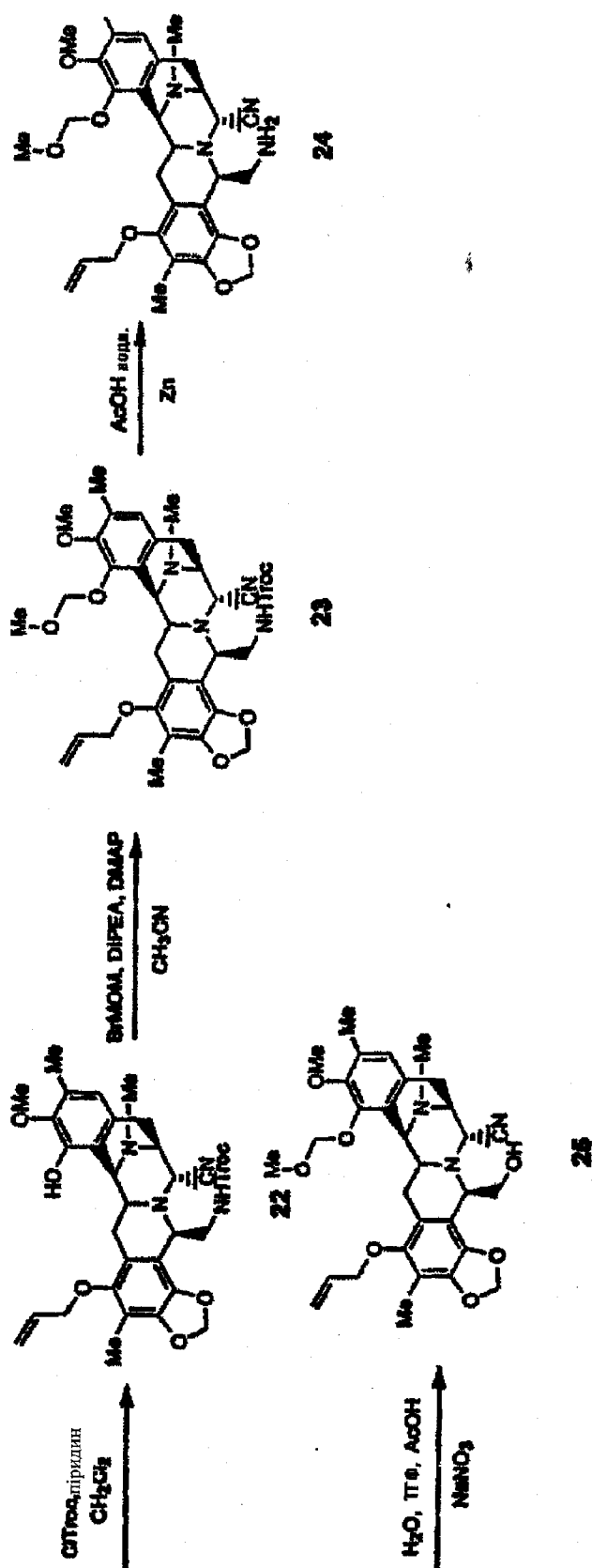
мметилметиловим ефіром і діізопропілетиламіном; перетворення сполуки формули 23 в N-H-похідне 24 за допомогою реакції з оцтовою кислотою і цинком;

перетворення сполуки формули 24 в гідроксисполуку формули 25 за допомогою реакції з нітри-том натрію в оцтовій кислоті. Альтернативно, може бути використаний тетроксид азоту в суміші оцто-

вої кислоти і ацетонітрилу з подальшою обробкою гідроксидом натрію. Крім того, може бути викорис-таний нітрит натрію в суміші оцтового ангідриду-оцтової кислоти з подальшою обробкою гідрокси-дом натрію.

Схема II

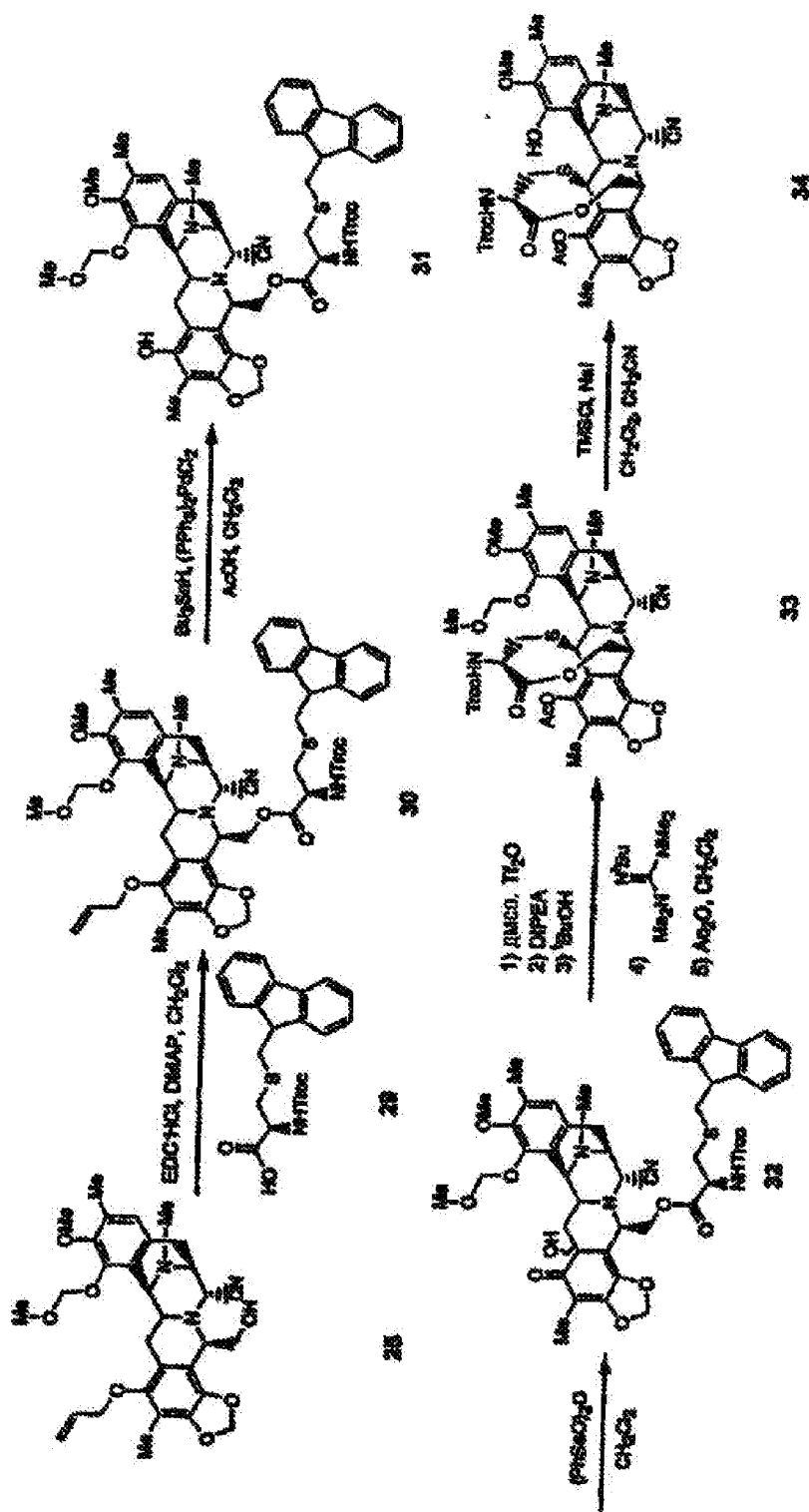


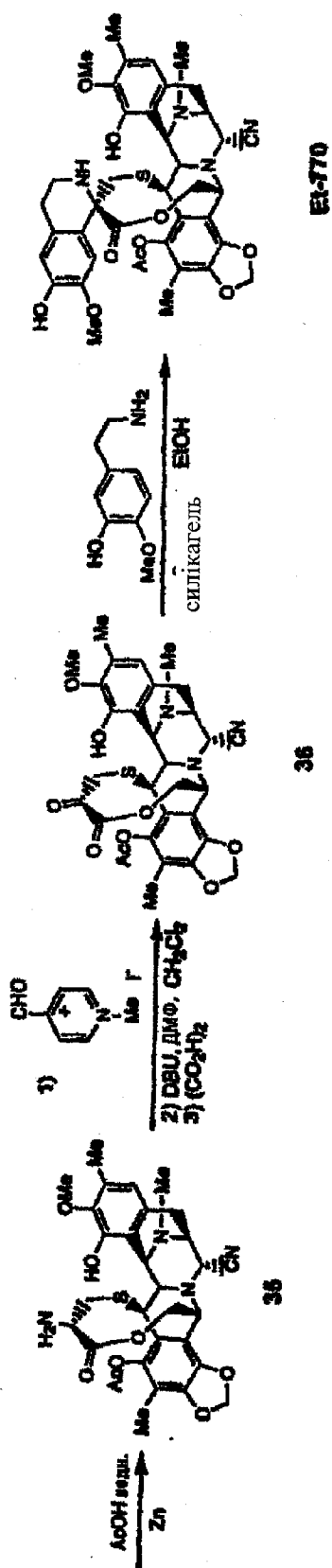


Перетворення проміжної сполуки 25 в сполуку ET-743 з використанням цистеїнової сполуки 29, звичайно включає нижченаведені стадії (див. схему III):

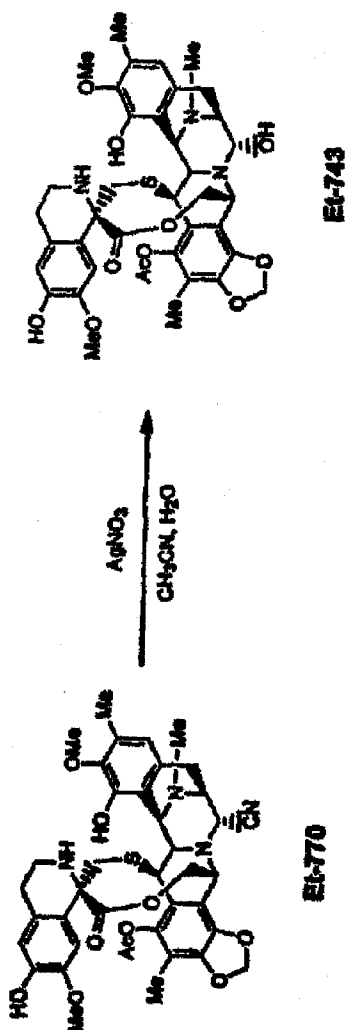
Перетворення проміжної сполуки 25 в сполуку ET-743 з використанням цистеїнової сполуки 29, звичайно

Cxema III





перетворення сполуки формули 24 в похідне 30 шляхом захисту первинної гідроксильної функціональної групи (S)-N-2,2,2-трихлоретоксикарбоніл-8-(9H-флуорен-9-



ілметил)цистеїном 29;

перетворення захищеної сполуки формули 30 в фенольне похідне 31 шляхом відщеплення алільної групи з використанням гідриду трибути-

полова і дихлорпаліадій-біс(трифенілфосфіну);

перетворення фенольної сполуки формули 31 в сполуку формули 32 шляхом окислення ангідридом бензолселенінової кислоти при низькій температурі;

перетворення гідроксисполуки формули 32 в лактон 33 відповідно до наступної послідовності реакцій: (1) взаємодії сполуки формули 32 з 2 екв. ангідриду трифторметансульфонової кислоти і 5 екв. ДМСО, (2) подальшої взаємодії з 8 екв. діізопропілетиламіну, (3) подальшої взаємодії з 4 екв. трет-бутилового спирту, (4) подальшої взаємодії з 7 екв. 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідину, (5) подальшої взаємодії з 10 екв. оцтового ангідриду;

перетворення лактонової сполуки 33 в гідроксильну сполуку 34 шляхом видалення захисної групи MOM з використанням TMSI;

відщеплення N-трихлоретоксикарбонільної

групи сполуки формули 34 в сполуку 35 за допомогою реакції з Zn/AcOH;

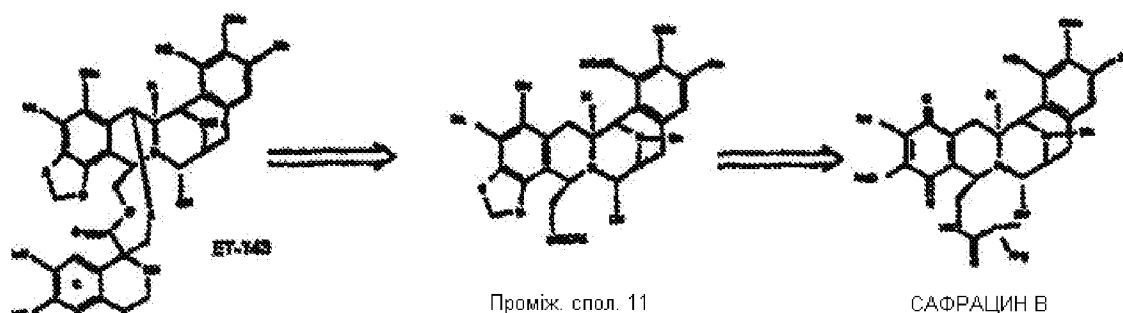
перетворення амінової сполуки 35 у відповідну α -кетолактонову сполуку 36 за допомогою реакції взаємодії з карбоксальдегідхлоридом N-метилпіридинію, а потім з DBU;

утворення ET-770 за допомогою реакції взаємодії сполуки формули 36 з 3-гідрокси-4-метоксифенілетил аміном;

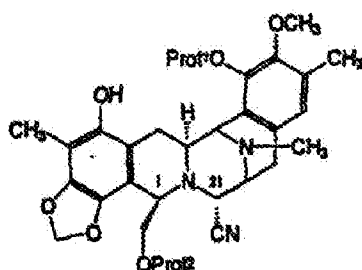
перетворення ET-770 в ET-743 за допомогою реакції взаємодії з нітратом срібла в суміші AcN/NaO.

Одержання проміжної сполуки 11 і споріднених проміжних сполук

Ретросинтетичний аналіз проілюстрований на нижченаведеній реакційній схемі.



У даному винаході, ключовий клас проміжних сполук включає проміжну сполуку 11 і має загальну формулу (XXI):



де Prot¹ і Prot² представляють гідроксизахисні групи, переважно, різні. Для самої проміжної сполуки 11, група Prot¹ представляє метоксиметильну групу, а Prot² представляє трет-бутилдифенілсилільну групу.

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

а) перетворення, якщо це необхідне, хінонової системи для кільця E у фенольну систему;

б) утворення групи -OProt¹ у 18-положенні кільця E;

с) утворення групи -CH₂-OProt² у 1-положенні кільця B;

д) перетворення, якщо це необхідне, хінонової системи для кільця A у фенольну систему;

е) перетворення вказаної фенольної системи кільця A в метилendioксифенольне кільце.

На стадії (b), утворення групи -OProt¹ в 18-положенні кільця E є типовою реакцією захисту

для фенольної групи, і, в цьому випадку, яких-небудь конкретних коментарів не потрібно. Відповідні умови вибирають в залежності від природи захисної групи. Інші стадії аналогічні іншим реакціям.

На стадії (c), утворення групи -CH₂-OProt² в 1-положенні кільця B звичайно здійснюють за допомогою утворення групи -CH₂NH₂ в 1-положенні з подальшим перетворенням функціональної аміногрупи в функціональну гідроксигрупу і захистом. Таким чином, якщо вихідна речовина має групу R¹, яка являє собою -CH₂-NH-CO-CR^{25a}R^{25b}R^{25c}, то потрібно видалити N-ацильну групу. Якщо вихідна речовина має групу R¹, яка являє собою -CH₂-O-CO-R, то для одержання ектейнасцидинового продукту, в якому R¹ має те ж саме значення, яких-небудь змін не потрібно. Для одержання інших продуктів потрібно видалити O-ацильну групу. Для здійснення таких реакцій деаціювання існують різні способи. У одному варіанті, деаціювання і перетворення у функціональну гідроксигрупу здійснюють в одну стадію. Потім, гідроксигрупа може бути ацильована або яким-небудь іншим способом перетворена у відповідну групу R¹.

У патенті США №5721362 описані синтетичні способи одержання ET-743 за допомогою тривалого багатостадійного синтезу. Однією з проміжних сполук цього синтезу є проміжна сполука 11. Одержання проміжної сполуки 11 може бути досягнуте з використанням ціаносафрацину B як вихідної речовини, що дає більш короткий спосіб одержання такої проміжної сполуки, а тому дозволяє удосконалити спосіб одержання ET-743.

Ціаносафрацин B може бути перетворений в проміжну сполуку 25 описаними вище способами.

55

75597

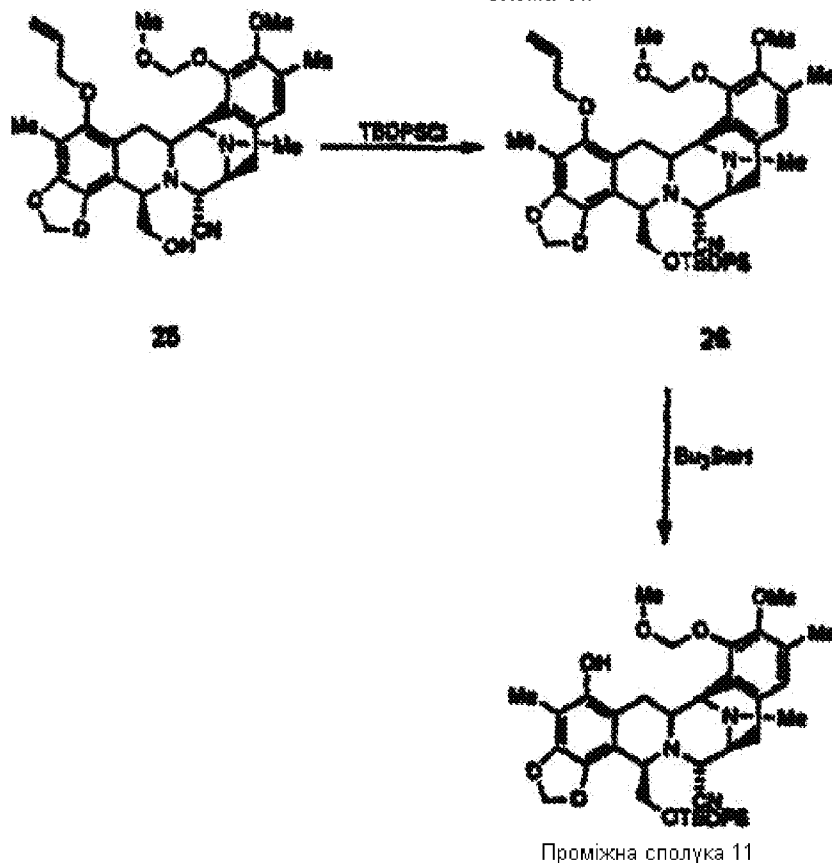
56

З проміжної сполуки 25 можна одержати проміжну сполуку 11 з використанням нижченаведених стадій, див. схему VII:

утворення захищеної гідроксисполуки формули 26 за допомогою взаємодії сполуки 25 з трет-

бутилдифенілсилілхлоридом в присутності основи; кінцевого відщеплення алільної групи під дією гідриду трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіну) в сполуці 26 з утворенням проміжної сполуки 11.

Схема VII



Один з варіантів синтетичного способу даного винаходу для перетворення сафрацину В у проміжну сполуку 11 передбачає модифікацію і розширення схеми VIII і включає послідовні стадії:

стереоспецифічного перетворення сполуки сафрацину В у сполуку формули 2 шляхом селективної заміни OH на CN за допомогою взаємодії з KCN в кислому середовищі;

утворення сполуки тіосечовини формули 3 внаслідок взаємодії сполуки формули 2 з фенілізотіоціанатом;

перетворення сполуки тіосечовини формули 3 в ацетамід формули 5 шляхом гідролізу в кислому середовищі з подальшим додаванням оцтового ангідриду; причому, проміжна амінова сполука формули 4 може бути виділена шляхом гасіння гідролізу в кислому середовищі бікарбонатом натрію, але ця проміжна сполука є дуже нестабільною і швидко перетворюється в п'ятичленний циклічний імін, названий сполукою 6;

утворення захищеної сполуки формули 7 за допомогою взаємодії з бромметилметиловим ефіром і діізопропілетиламіном в дихлорметані;

селективного деметилування метоксигрупи хінонової системи сполуки формули 7 за допомогою реакції з метанольним розчином гідроксиду натрію з одержанням сполуки формули 8;

перетворення сполуки формули 8 в метилен-

діоксисполуку формули 9 відповідно до наступної переважної послідовності реакцій: (1) відновлення хінонової групи сполуки 8 з використанням 10% Pd/C в атмосфері водню; (2) перетворення гідроксигрупи проміжної сполуки 9 у метилендіоксисполуку формули 9 за допомогою взаємодії з бромхлорметаном і карбонатом цезію в атмосфері водню; (3) перетворення сполуки формули 9 в сполуку формули 10 шляхом захисту вільної гідроксильної групи як групи OCH₂R за допомогою взаємодії з BrCH₂R і карбонатом цезію, де R може представляти арил, CH=CH₂, OR' і т.п.;

перетворення ацетамідної групи сполуки формули 10 у відповідну гідроксильну групу формули 25 за допомогою взаємодії з тетроксидом азоту в суміші оцтової кислоти і ацетату оцтової кислоти, з подальшою обробкою гідроксидом натрію; альтернативно, може бути використаний нітрит натрію в суміші оцтового ангідриду і оцтової кислоти, з подальшою обробкою гідроксидом натрію; альтернативно, ацетамідна група сполуки формули 10 може бути перетворена в первинну амінову групу за допомогою взаємодії з гідразиним або з WO₂O, DMAP, а потім з гідразиним; причому, такий первинний амін може бути перетворений у відповідну гідроксильну групу (сполука формули 25) шляхом окислювального перетворення первинного аміну у відповідний альдегід з використанням бензолсу-

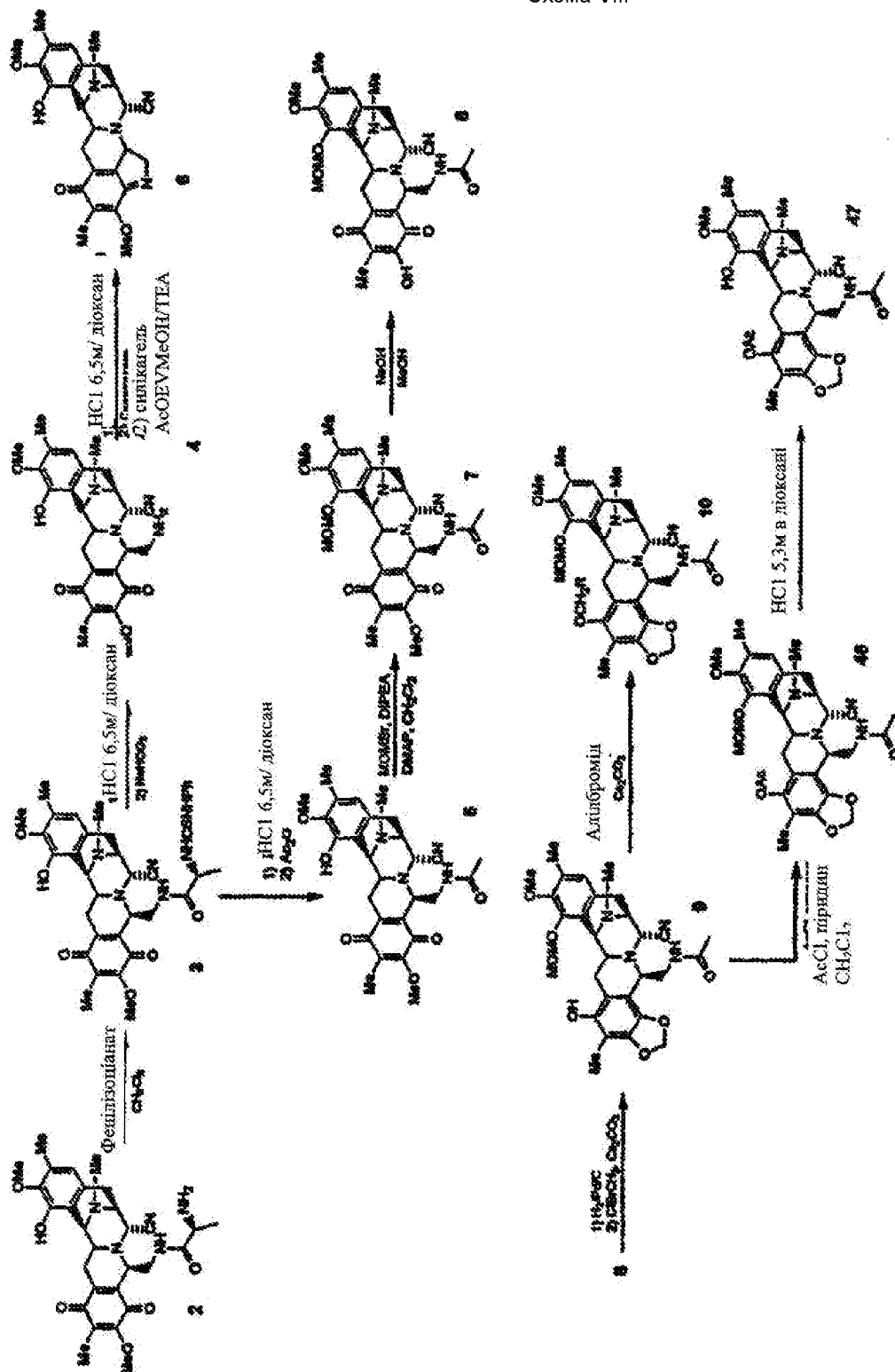
льфонату 4-форміл-1-метилпіридинію або іншого іона піридинію, а потім з використанням DBU, або обробки іншою основою з подальшим гідролізом і відновленням альдегіду до відповідної гідроксильної групи з використанням алюмогідриду літію або іншого відновника;

утворення захищеної сполуки формули 26 внаслідок взаємодії з трет-бутилдифенілсилілхлоридом і диметиламінопіри-

дином в дихлорметані (схема VII);

перетворення силілованої сполуки формули 26 в проміжну сполуку 11 шляхом видалення захищеної групи OCH_2R і реакції в умовах відновлення або в кислих умовах. Звичайно, ці процедури здійснюються з використанням паладієвої черні в атмосфері водню або водній TFA або гідриду трибутилова і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію).

Схема VIII



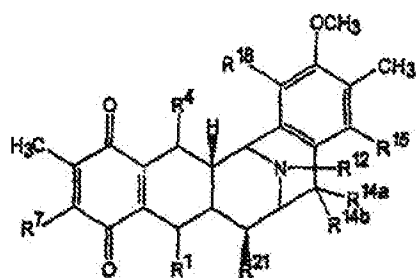
Ще в одному переважному варіанті даного винаходу, ціаносполука формули 2 може бути перетворена в проміжну сполуку 11 з використанням розширення схеми II, що включає додаткові стадії:

утворення захищеної гідроксисполуки формули 26 за допомогою взаємодії сполуки 25 з трет-бутилдифенілсилілхлоридом в присутності основи; кінцевого відщеплення алільної групи під дією гібриду трибутилолова і дихлорпаладій-біс(трифенілфосфіну) в сполуці 26 з утворенням проміжної сполуки 11.

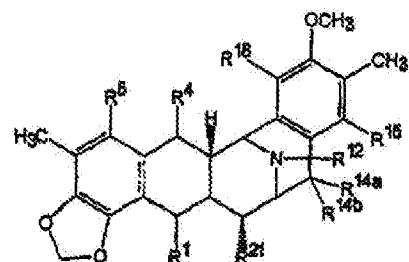
Таким чином, ціаносафрацин В може бути перетворений в ряд проміжних сполук і похідних з потенційною протипухлинною терапевтичною активністю цими та іншими способами. Ці проміжні сполуки можуть бути одержані з вже описаних сполук або з використанням альтернативних способів.

Нові проміжні сполуки

Виходячи з вищенаведених пояснень очевидно, що даний винахід відноситься до нових проміжних сполук. В залежності від кільця А, цими сполуками є сполуки формули (XXIIa):



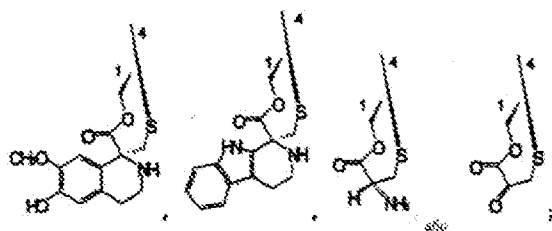
або формули (XXIIb):



R представляє $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$, або захищений або дериватизований варіант такої групи, а R^4 представляє $-\text{H}$;

або

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



R^5 представляє $-\text{OH}$, або захищений або дериватизований варіант вказаної групи;

R^{14a} і R^{14b} , обидва представляють $-\text{H}$, або один з них представляє $-\text{H}$, а інший представляє $-\text{OH}$ або захищений або дериватизований варіант вказаної групи, $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, або, R^{14a} і R^{14b} , взяті разом, утворюють кетогрупу;

R^{12} представляє $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{15} представляє $-\text{H}$, $-\text{OH}$, або захищений або дериватизований варіант вказаної групи; і

R^{18} представляє $-\text{OH}$, або захищений або дериватизований варіант вказаної групи.

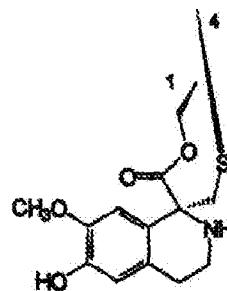
В одному з варіантів здійснення даного винаходу, принаймні, R^1 , R^5 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} або R^{18} переважно представляють захищену або дериватизовану групу.

У одному з варіантів даного винаходу, група R^1 не є трет-бутилдифенілсилільним замісником і/або група R^{18} не є метоксиметильною групою.

R^1 переважно представляє $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ або $-\text{CH}_2\text{OH}$, або захищений або дериватизований варіант вказаної групи, а R^4 представляє $-\text{H}$;

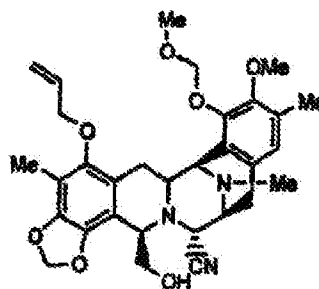
або

R^{1a} і R^4 , взяті разом, утворюють групу



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

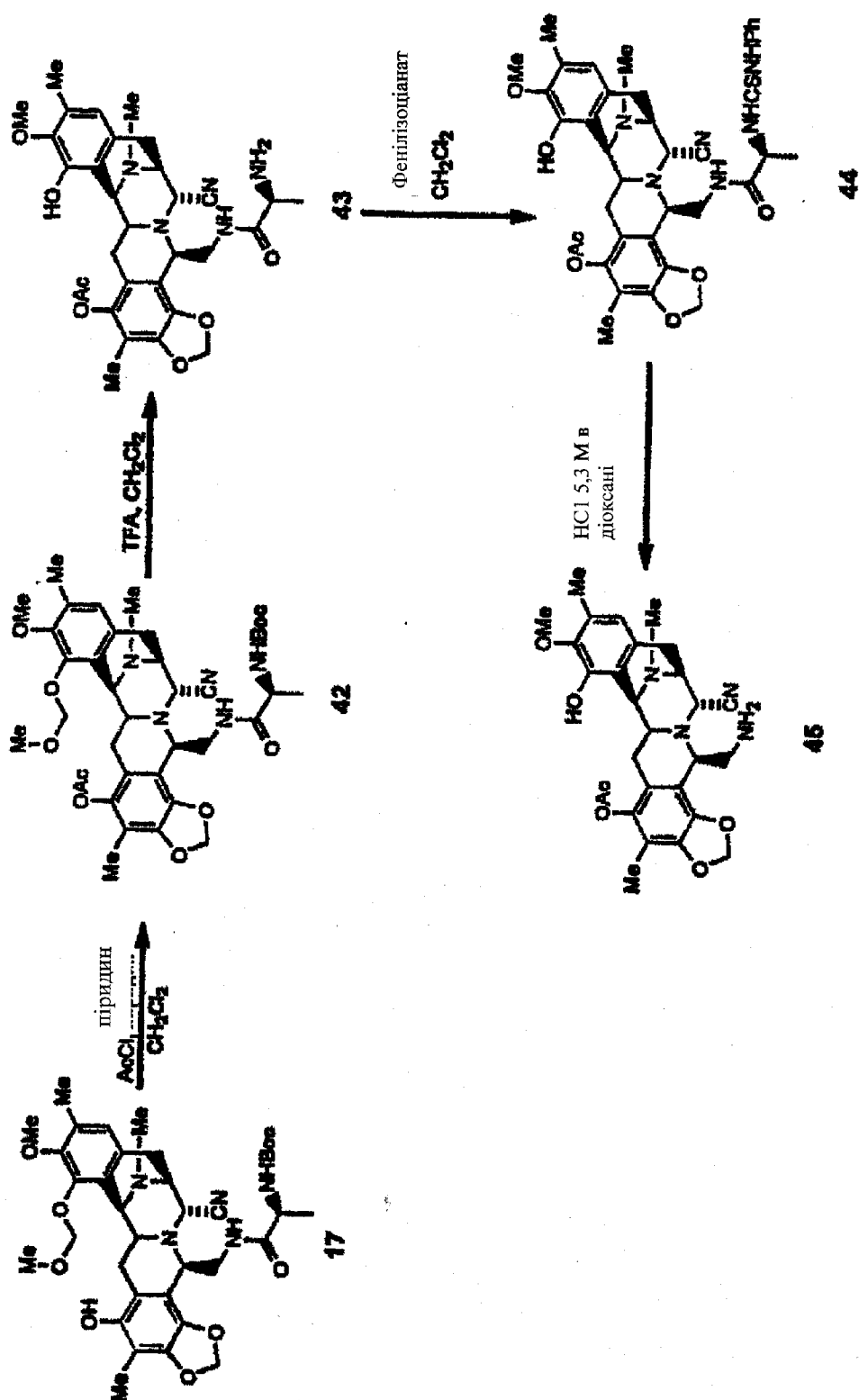
Один з переважних класів проміжних сполук включає сполуку, яка була ідентифікована як сполука 25, що має формулу:



25

Переважний клас сполук має загальну формулу, де група MOM замінена будь-якою іншою захищеною групою.

Інші переважні проміжні сполуки включають сполуки, які автори винаходу ідентифікували як сполуки 45 і 43 (схема IX):



Інші N-ацильні похідні можуть бути легко одержані зі сполуки 45 і є важливою частиною даного винаходу. Відповідними ацильними групами є групи, згадані раніше. Також можуть бути використані відповідні 21-гідроксисполуки і сполуки з числа активних сполук, виявлених авторами даного винаходу.

Нові активні сполуки

Крім того, авторами даного винаходу було виявлено, що деякі сполуки даного винаходу, які спочатку були одержані як проміжні сполуки, володіють винятковою активністю при лікуванні ракових захворювань, таких як лейкоз, рак легень, рак товстої кишки, рак нирок і меланома.

Таким чином, даний винахід відноситься до способу лікування ссавця, а зокрема, людини, з раковим захворюванням, який включає введення індивідууму, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт сполуку (або сполуки) даного винаходу, а також до способів їх одержання.

Прикладами фармацевтичних композицій є будь-які тверді (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і т.п.) або рідкі (розчини, суспензії або емульсії) композиції, що мають відповідний склад, або призначені для перорального, місцевого або парентерального введення, і ці композиції можуть містити чисту сполуку або сполуки в комбінації з будь-яким носієм або з іншими фармакологічно активними сполуками. При парентеральному введенні, ці композиції потрібно стерилізувати.

Введення сполук або композицій даного винаходу може бути здійснене будь-яким відповідним способом, таким як внутрішньовенне вливання, пероральне, внутрішньоочеревинне і тривалість вливання складала аж до 24 годин, більш переважно 2-12 годин, а найбільш переважно 2-6 годин. Нетривалий час вливання, який дозволяє провести лікування пацієнта, не залишаючи його в лікарні на ніч, є особливо переважним. Однак, вливання може проводитись протягом 12-24 годин або навіть більше, якщо це необхідне. Вливання можна проводити з інтервалами приблизно в 2-4 тижні. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, можуть бути доставлені шляхом їх інкапсулювання в ліпосомах або в наносферах у вигляді препаратів уповільненого вивільнення або за допомогою інших стандартних засобів доставки.

Точна доза вказаних сполук може варіюватися в залежності від конкретної композиції, способу введення і від ділянки, що конкретно обробляється, пацієнта і пухлини. Повинні також враховуватися і інші фактори, такі як вік, маса тіла, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, стан пацієнта, комбінація лікарських засобів, реакційна сприйнятливості і важкість захворювання. Введення може бути здійснене безперервно або періодично в межах максимально допустимої дози.

Сполуки і композиції даного винаходу можуть бути використані разом з іншими лікарськими засобами для проведення комбінованої терапії. Такі інші лікарські засоби можуть становити частину тієї ж самої композиції, або вони можуть бути використані у вигляді окремої композиції для одночасного введення або для введення в різний час. Тип вказаного іншого лікарського засобу не має конкретних обмежень, і відповідними кандидатами є:

а) лікарські засоби з антимітотичною дією, а особливо лікарські засоби, які націлені на елементи цитоскелету, включаючи модулятори мікрокальцінів, такі як таксанові лікарські засоби (такі як таксол, паклітаксел, таксотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин);

б) антиметаболічні лікарські засоби, такі як 5-

фторурацил, цитарабін, гемцитабін, аналоги пурину (такі як пентостатин, метотрексат);

с) алкілюючі агенти, такі як азотні аналоги гірчичного газу (такі як циклофосфамід або іфосфамід);

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

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

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

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

h) алкілюючі лікарські засоби, такі як платинові лікарські засоби (цис-платин, карбоплатин, оксалиплатин, пароплатин) або нітрозосечовини;

і) лікарські засоби, що потенційно впливають на метастази пухлин, такі як інгібітори металопротеїнази матрикса;

j) агенти для генної терапії і антисмислові агенти;

к) терапевтичні антитіла;

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

m) аналоги стероїдів, а зокрема, дексаметазон;

n) протизапальні лікарські засоби, а зокрема, дексаметазон;

о) протиблювотні лікарські засоби, а зокрема, дексаметазон.

Даний винахід також відноситься до сполук даного винаходу, призначених для використання в способі лікування, і до використання цих сполук з метою виготовлення композиції для лікування рака.

Цитотоксична активність

Клітинні культури. Клітини підтримували в логарифмічній фазі зростання в мінімальному підтримуючому середовищі Ігла, яке містило збалансовані солі Ерла, 2,0мМ L-глутаміну і замінімі амінокислоти, але не містило бікарбонату натрію (EMEM/неаа), і в яке були додані 10% фетальна теляча сироватка (FCS), 10⁻²М бікарбонат натрію і 0,1г/л пеніциліну G + сульфат стрептоміцину.

Здійснювали просту процедуру скринінгу для визначення і порівняння протипухлинної активності вказаних сполук з використанням адаптованого варіанту способу, описаного [Bergenson et al. (1984)]. Як пухлинні клітинні лінії використали P-388 (суспензійну культуру лімфоїдної пухлини миші DBA/2), A-549 (моношарову культуру карциноми легень людини), HT-29 (моношарову культуру карциноми товстої кишки людини) і MEL-28 (моношарову культуру меланому людини).

Клітини P-388 висівали в 16мм-ямки при щільності 1×10⁴ клітин на ямку в 1мл аліквотах MEM з 5FCS, що містять лікарський засіб у вказаній концентрації. Окрему серію культур без лікарського засобу висівали як контроль зростання для забезпечення експонентної фази зростання клітин. Всі визначення здійснювали в дублікатах. Після інку-

бування протягом трьох днів при 37°C, в атмосфері з 10% CO₂ і 98%-ною вологістю, визначали приблизно IC₅₀ шляхом порівняння зростання в ямках з лікарським засобом із зростанням в контрольних ямках.

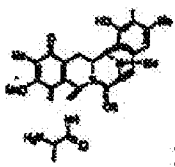
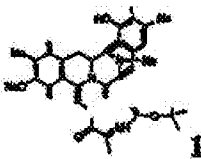
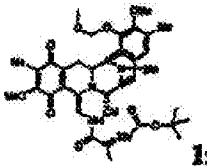
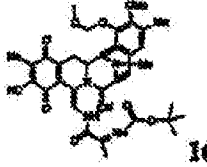
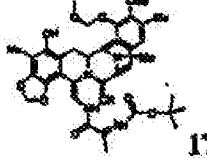
Клітини A-549, HT-29 і MEL-28 висівали в 16мм-ямки при щільності 2×10⁴ клітин на ямку в 1мл аліквотах MEM з 10FCS, що містять лікарський засіб у вказаній концентрації. Окрему серію культур без лікарського засобу висівали як контроль зростання для забезпечення експонентної фази зростання клітин. Всі визначення здійснювали в дублікатах. Після інкубування протягом трьох днів при 37°C, в атмосфері з 10% CO₂ і 98%-ною вологістю, ямки забарвлювали 0,1% кристалічним

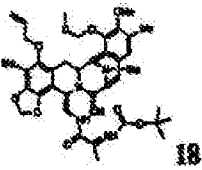
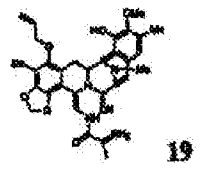
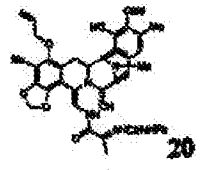
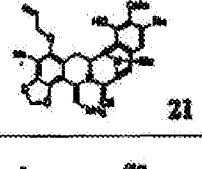
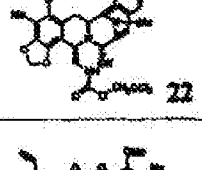
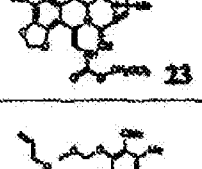
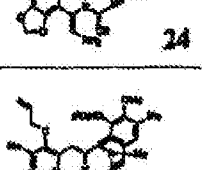
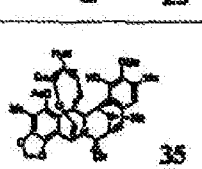
фіолетовим. Потім визначали приблизно IC₅₀ шляхом порівняння зростання в ямках з лікарським засобом із зростанням в контрольних ямках.

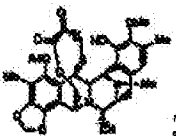
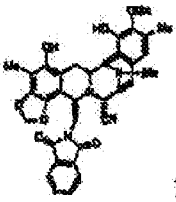
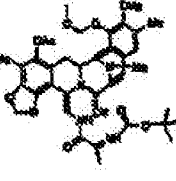
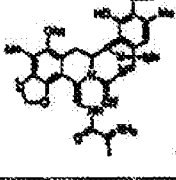
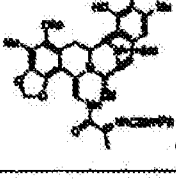
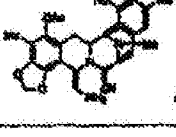
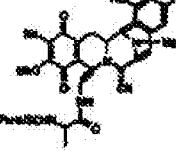
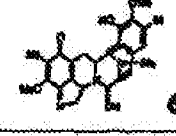
[1. Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline. Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot and Carl W. Porter. Antineoplastic and antiherpetic activity of spermidme catecholamide iron chelators. *Bbchem, Bioph. Res. Comm.* 1984,121(3), 848-854.

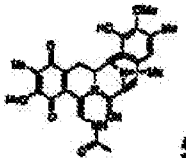
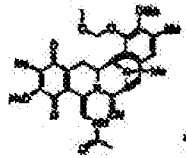
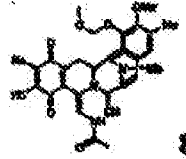
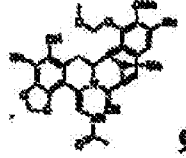
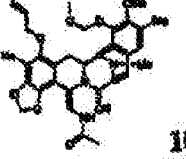
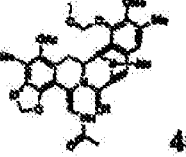
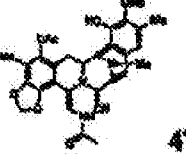
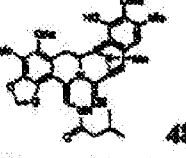
2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr. and Alexander Bloch. Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogs. *J. Med. Chem.* 1981,241078-1083].

Цитотоксична активність

Сполука	IC ₅₀ (mM)					
	P-388	A-549	HT-28	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0,009	0,018	0,018	0,018	0,023	
 14	0,15	>0,15	0,15	>0,15		
 15	1,44	1,44	1,44	1,44		
 16	>1,5	>1,5	>1,5	>1,5		
 17	1,4	1,4	1,4	1,4		

 18	0,01	0,01	0,01	0,01		
 19	0,08	0,16	0,01	0,16		
 20	0,01	0,01	0,01	0,01		
 21	0,019	0,019	0,019	0,019		
 22	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014
 23	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
 24	0,18	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
 25	0,2	0,2	0,2	0,2		0,2
 35	0,008	0,008	0,008	0,008		

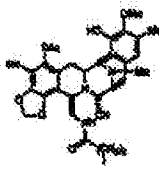
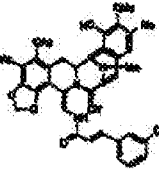
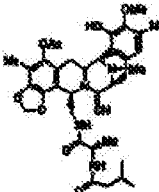
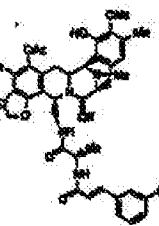
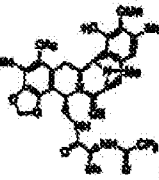
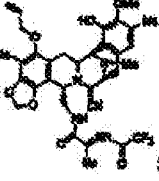
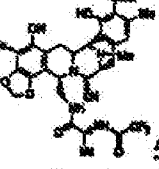
 36	0,01	0,01	0,01	0,01		
 28	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
 42	0,13	0,13	0,13	0,13		0,13
 43	0,008	0,016	0,008	0,008		0,016
 44	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 45	0,01	0,01	0,01	0,01		0,01
 3	0,015	0,015	0,015	0,015	0,018	
 6	2,171	2,171	2,171	2,171	2,171	

 5	0,005	0,005	0,005	0,005		
 7	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	
 8	>9	>18,1	>18,1	>18,1	>18,1	
 9	>1,77	>1,77	>1,77	>1,77		>1,77
 10	>1,65	>1,65	>1,65	>1,65		>1,65
 46	0,016	0,016	0,016	0,016		0,016
 47	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 48	0,0008	0,001	0,0008	0,0008		0,001

73

75597

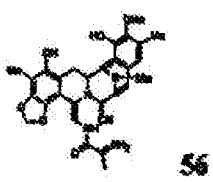
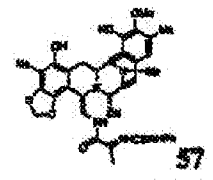
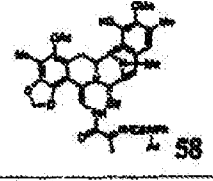
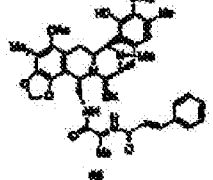
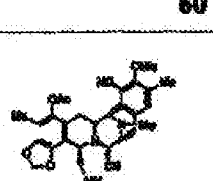
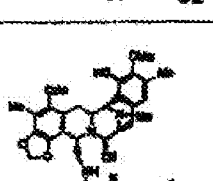
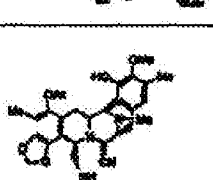
74

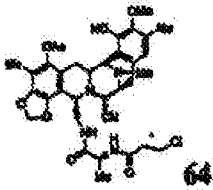
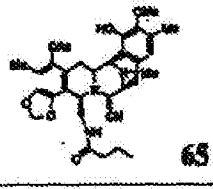
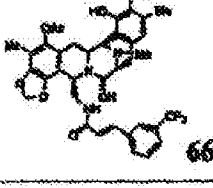
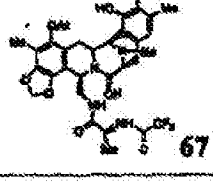
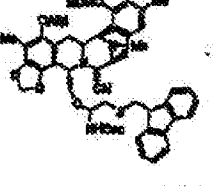
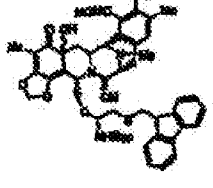
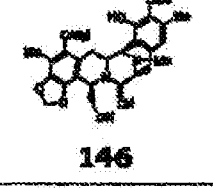
 49	0,007	0,007	0,007	0,007		0,007
 50	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
 51	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
 52	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 53	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
 54	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 55	0,01	0,01	0,01	0,01		0,01

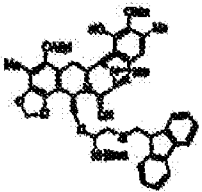
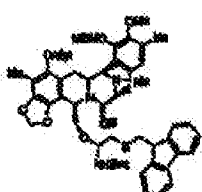
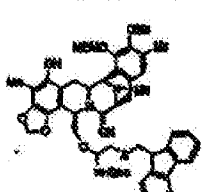
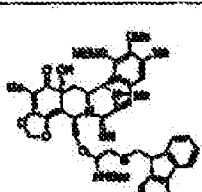
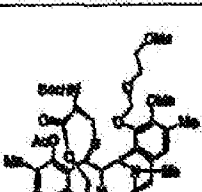
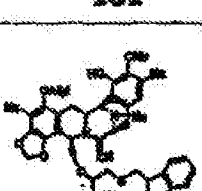
75

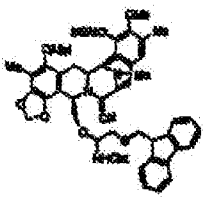
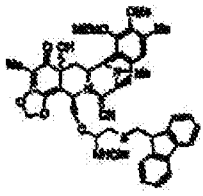
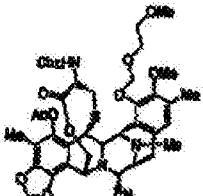
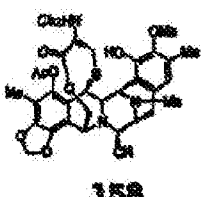
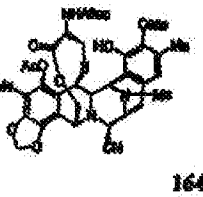
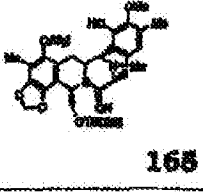
75597

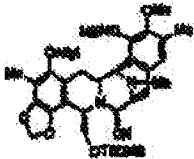
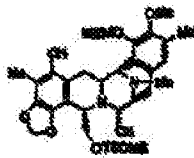
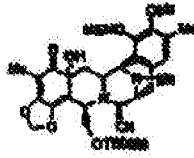
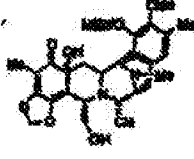
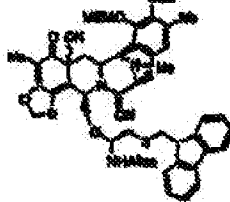
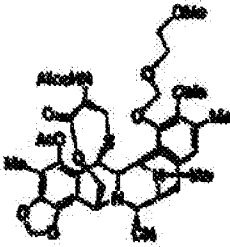
76

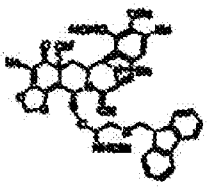
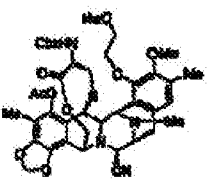
 56	0,18	0,9	0,18	0,8		0,9
 57	0,14	0,14	0,14	0,14		0,14
 58	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 60	0,001	0,001	0,0005	0,001		0,0005
 61	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 62	0,001	0,001	0,0005	0,0005		0,001
 63	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001

 64	0,001	0,001	0,001	0,001		0,001
 65	0,0001	0,0005	0,0001	0,0001		0,0005
 66	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
 67	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		0,0001
 142		>1	>1			
 144		>1	>1			
 146	0,19	0,19	0,19	0,19		

 147		0,0055	0,0055			
 148		>1	>1			
 149		0,01	0,01			
 150		0,051	0,051			
 151		0,012	0,012			
 153		0,11	0,11			

 154		>1	>1			
 156		>1	>1			
 157		0,59	0,59			
 158		0,0013	0,0013			
 164		0,00015	0,00015			
 168		>1	>1			

 166		>1	>1			
 167		>1	>1			
 168		>1	>1			
 169		>1	>1			
 170		>1	>1			
 171		0,012	0,012			

85	75597		86			
 172		>1	>1			
 173		0,062	0,062			

Таким чином, активні сполуки даного винаходу включають сполуки з 10-гідроксигрупою і 1-

лабільною групою. Важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:

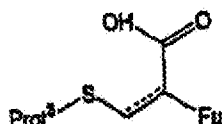


Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію:



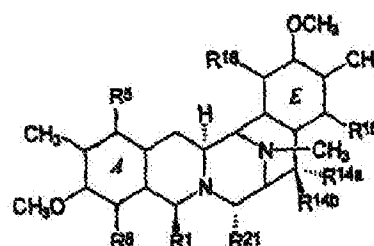
Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію, де групу R^1 , що являє собою амінометилен, перетворюють в гідроксиметиленову групу.

Інший важливий спосіб даного винаходу включає реакцію, де сполуку з групою R^1 , яка являє собою гідроксиметилен, піддають взаємодії з реагентом формули (XIX):



де Fu означає захищену функціональну групу, $Prot$ представляє захисну групу, а пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок.

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



де R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} і R^{18} визначені вище, а R^{21} представляє гідроксигрупу, з джерелом іонів ціаніду з одержанням потрібної 21-ціаносполуки.

Крім того, також розглядаються способи з використанням інших нуклеофілвмісних сполук для одержання аналогічних сполук формули (XVI), де 21-положення захищене іншою нуклеофільною групою, групою 21-Nuc. Так, наприклад, 21-Nuc-сполука формули (XVI) з алкіламінозамісником в 21-положенні може бути одержана за допомогою взаємодії сполуки формули (XV), де R^{21} представляє гідроксигрупу, з відповідним алкіламіном. 21-Nuc-сполука формули (XVI) з алкілтіозамісником в 21-положенні може бути одержана за до-

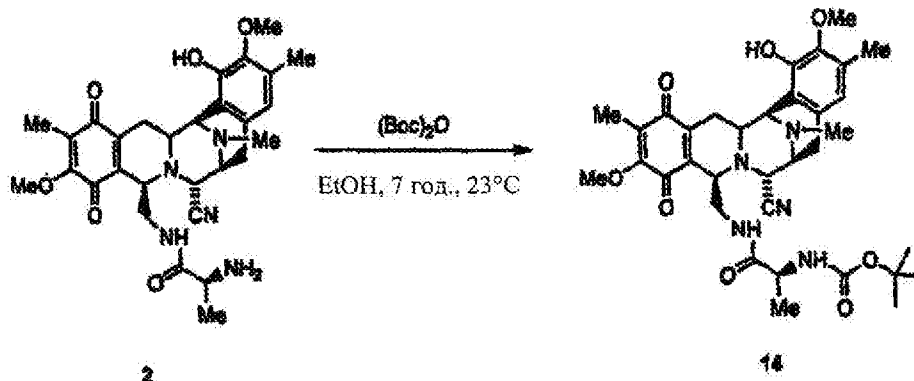
помогою взаємодії сполуки формули (XV), де R^{21} представляє гідроксигрупу, з відповідним алкантіолом. Альтернативно, 21-Nuc-сполука формули (XVI) з α -карбонілалкильним замісником в 21-положенні може бути одержана за допомогою взаємодії сполуки формули (XV), де R^{21} представляє гідроксигрупу, з відповідною карбонільною сполукою, звичайно в присутності основи. Для одержання інших 21-Nuc-сполук існують інші способи синтезу.

Інша важлива реакція даного винаходу включає обробку 21-ціанопродукту даного винаходу для одержання 21-гідроксисполуки. Такі сполуки представляють інтерес з точки зору їх властивостей *in vivo*.

Приклади

Даний винахід проілюстрований нижченаведеними прикладами.

Приклад 1



До розчину сполуки 2 (21,53г, 39,17ммоль) в етанолі (200мл) додають трет-бутоксикарбонілангідрид (7,7г, 35,25ммоль), і суміш перемішують протягом 7 год. при 23°C. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 6:4) з одержанням сполуки 14 (20,6г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,52 (етилацетат: CHCl_3 , 5:2).

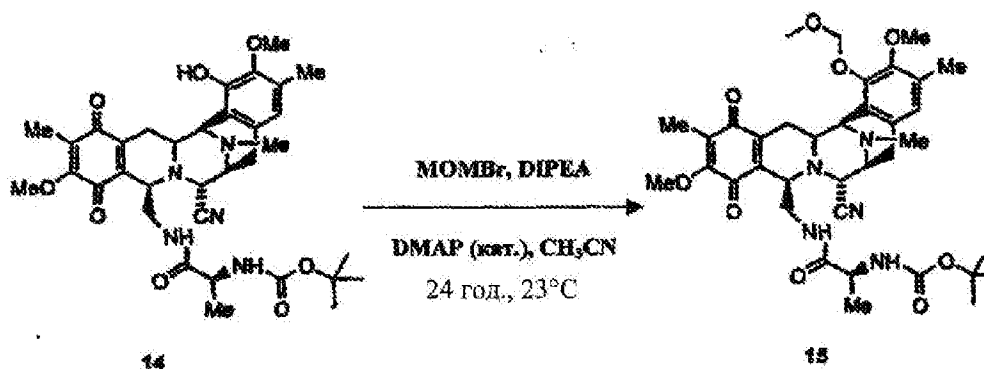
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,49 (с, 1H), 6,32 (шир.с, 1H), 5,26 (шир.с, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,734

(шир.д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,18-3,00 (м, 5H), 2,44 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,80-1,65 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,86 (д, $J=5,7$ Гц, 3H);

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 185,5, 180,8, 172,7, 155,9, 154,5, 147,3, 143,3, 141,5, 135,3, 130,4, 129,2, 127,5, 120,2, 117,4, 116,9, 80,2, 60,7, 60,3, 58,5, 55,9, 55,8, 54,9, 54,4, 50,0, 41,6, 40,3, 28,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6) 8,5.

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 649,7- Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 650,3.

Приклад 2



До розчину сполуки 14 (20,6г, 31,75ммоль), що перемішується, в CH_3CN (159мл) додають діізопропілетиламін (82,96мл, 476,2ммоль), метоксиметиленбромід (25,9мл, 317,5ммоль) і диметиламінопіридин (155мг, 1,27ммоль) при 0°C. Суміш перемішують при 23°C протягом 24 год. Реакцію гасять при 0°C водним 0,1н HCl (750мл) (рН-5) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×400мл). Органічну фазу сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт суміші гексан:

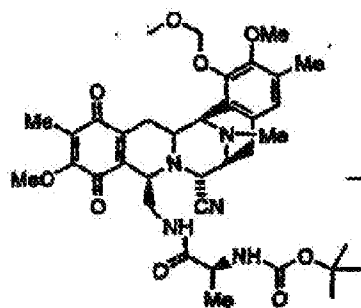
етилацетат, 4:1→гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 15 (17,6г, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,38 (гексан:етилацетат, 3:7).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,73 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,25 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,84 (шир.с, 1H), 3,82-3,65 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 5H), 2,46 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,29 (с, 9H), 0,93

(д, J=5,1Гц, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 185,4, 180,9, 172,4, 155,9, 154,5, 149,0, 148,4, 141,6, 135,1, 131,0, 129,9, 127,6, 124,4, 123,7, 117,3, 99,1, 79,3, 60,7, 59,7, 58,4, 57,5, 56,2, 55,9, 55,0, 54,2, 50,0,

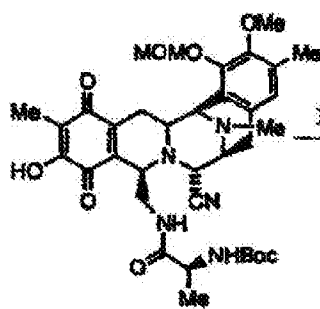


15

У колбу, що містить сполуку 15 (8г, 1,5ммоль) в метанолі (1,6л) додають водний розчин 1М гідроксиду натрію (3,2л) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при тій же температурі, а потім реакцію гасять 6М HCl до pH=5. Суміш екстрагують етилацетатом (3×1л) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт суміші CHCl_3 - CHCl_3 :етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 16 (5,3мг, 68%).

Rf: 0,48 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, 7:3, RF-C18).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,73 (с, 1H), 5,43 (шир.с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,54 (шир.с, 1H), 4,26 (д, J=1,8Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,7Гц, 1H), 3,84 (шир.с,



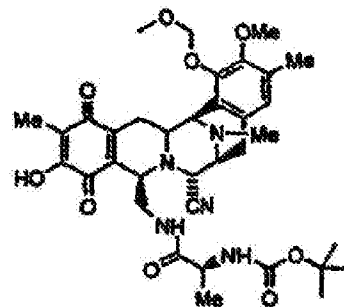
16

До дегазованого розчину сполуки 16 (1,8г, 2,64ммоль) в ДМФ (221мл) додають 10% Pd/C (360мг) і перемішують в атмосфері H_2 (при атмосферному тиску) протягом 45 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через целіт в атмосфері аргону в колбу, що містить безводний Cs_2CO_3 (2,58г, 7,92ммоль). Потім додають бромхлорметан (3,40мл, 52,8ммоль), пробірку герметично закривають і перемішують при 100°C протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через шар целіту і промивають CH_2Cl_2 . Органічний шар концентрують і сушать (над сульфатом натрію), внаслідок чого одержують сполуку 17 у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 693,8. Знайдено (M+H) $^+$: 694,3.

Приклад 3



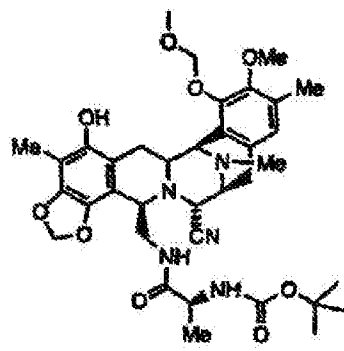
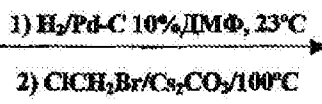
16

1H), 3,80-3,64 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,41-3,39 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 5H), 2,49 (д, J=18,6Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,45-1,33 (м, 1H), 1,19 (с, 9H), 1,00 (шир.д, J=6,6Гц, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 184,9, 180,9, 172,6, 154,7, 151,3, 149,1, 148,6, 144,7, 132,9, 131,3, 129,8, 124,5, 123,7, 117,3, 116,8, 99,1, 79,4, 59,8, 58,6, 57,7, 56,2, 55,6, 54,9, 54,5, 50,1, 41,6, 40,1, 28,0, 25,3, 24,4, 18,1, 15,7, 8,0.

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_9$: 679,7. Знайдено (M+H) $^+$: 680,3.

Приклад 4



17

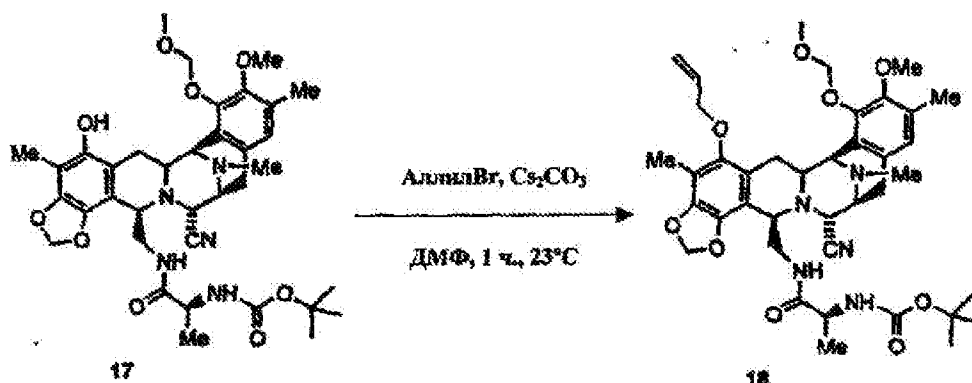
Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5, SiO_2).

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

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 172,1, 162,6, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 130,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,8, 76,6, 59,8, 59,2, 57,7, 57,0, 56,7, 55,8, 55,2, 49,5, 41,6, 40,1, 36,5, 31,9, 31,6, 29,7, 28,2, 26,3, 25,0, 22,6, 18,2, 15,8, 14,1, 8,8.

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{35}H_{47}N_5O_9$:
693,34. Знайдено $(M+H)^+$: 694,3.

Приклад 5



У колбу, що містить сполуку 17 (1,83г, 2,65ммоль) в ДМФ (13мл), додають при 0°C Cs_2CO_3 (2,6г, 7,97ммоль) і алілбромід (1,15мл, 13,28ммоль). Одержану суміш перемішують при 23°C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують через шар целюти і промивають CH_2Cl_2 . Органічний шар сушать і концентрують (сульфатом натрію). Залишок очищають флеш-хроматографією (SiO_2 , $CHCl_3$:етилацетат, 1:4) з одержанням сполуки 18 (1,08мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,36 ($CHCl_3$:етилацетат, 1:3).

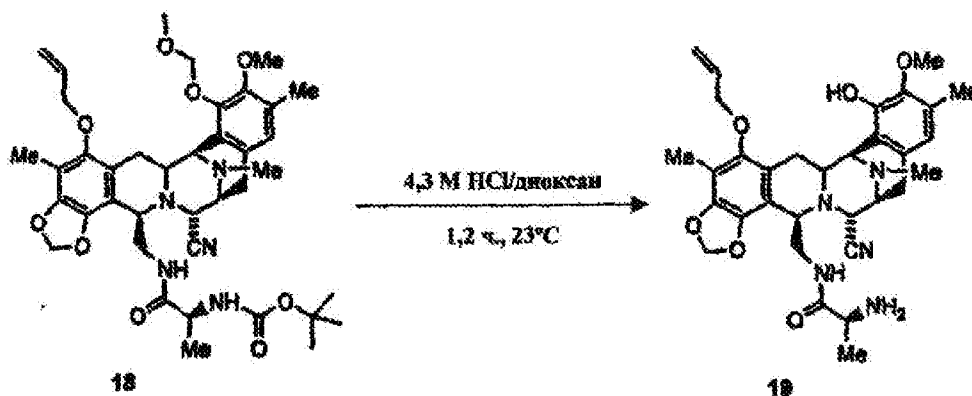
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,70 (с, 1H), 6,27-6,02 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,37 (дд, $J_1=1,01$ Гц, $J_2=16,8$ Гц, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,25 (дд, $J_1=1,0$ Гц, $J_2=10,5$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,91 (шир.с, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,21 (д, $J=2,4$ Гц,

1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 4,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,00 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,56-3,35 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,05-2,96 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,94 (д, $J=6,6$ Гц, 3H);

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

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

Приклад 6



До розчину сполуки 18 (0,1г, 0,137ммоль) в діоксані (2мл) додають 4,2М HCl /діоксан (1,46мл) і суміш перемішують протягом 1,2 год. при 23°C. Потім реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують етилацетатом (2x70мл). Органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 19 (267мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в наступних реакціях без додаткового очищення.

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

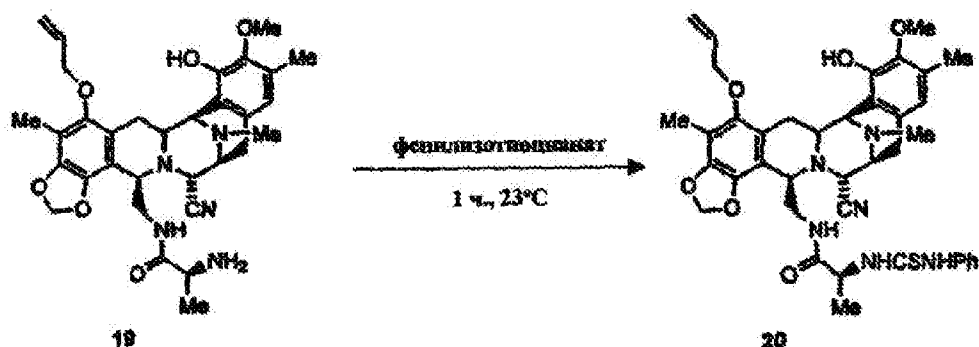
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,49 (с, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,34 (дд, $J=1,0$ Гц, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=1,0$ Гц,

$J=10,2$ Гц, 1H), 4,18-3,76 (м, 5H), 3,74 (с, 3H), 3,71-3,59 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 4H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,60 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 1H), 0,93 (д, $J=8,7$ Гц, 3H);

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

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

Приклад 7



До розчину сполуки 19 (250мг, 0,42ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5ммоль) додають фенілізотіоціанат (0,3мл, 2,51ммоль), і суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт гексан→гексан:етилацетат, 5:1) з одержанням сполуки 20 (270мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,56 (CHCl_3 :етилацетат, 1:4).

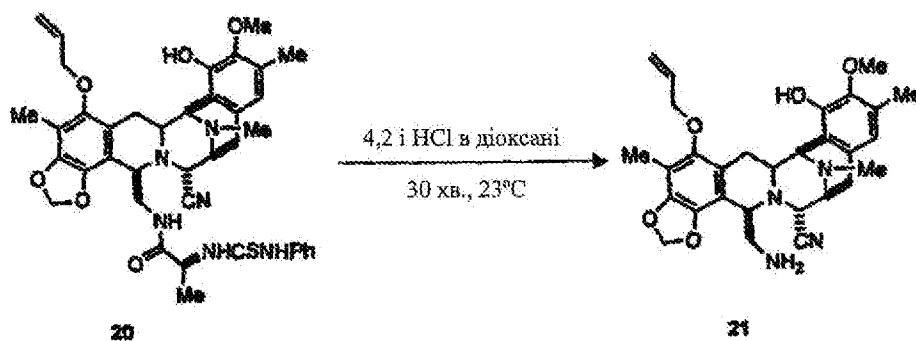
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 8,00 (шир.с, 1H), 7,45-6,97 (м, 4H), 6,10 (с, 1H), 6,08-6,00 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,40 (дд, $J=1,5\text{Гц}$, $J=17,1\text{Гц}$, 1H), 3,38 (шир.с, 1H), 5,23 (дд, $J=1,5\text{Гц}$, $J=10,5\text{Гц}$, 1H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,19-

4,03 (м, 5H), 3,71 (с, 3H), 3,68-3,17 (м, 4H), 2,90 (дд, $J=7,8\text{Гц}$, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,57 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,90 (дд, $J=12,3\text{Гц}$, $J=16,5\text{Гц}$, 1H), 0,81 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,0, 74,0, 60,6, 59,0, 57,0, 56,2, 56,1, 55,0, 53,3, 41,4, 39,7, 26,3, 24,8, 18,3, 15,5, 9,2.

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 724,8, Знайдено ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 725,3

Приклад 8



До розчину сполуки 20 (270мг, 0,37ммоль) в діоксані (1мл) додають 4,2н HCl /діоксан (3,5мл) і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 23°C. Потім додають етилацетат (20мл) і H_2O (20мл), і органічний шар декантують. Водну фазу підлюговують насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) ($\text{pH}=8$) при 0°C, а потім екстрагують CH_2Cl_2 (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , етилацетат:метанол, 5:1) з одержанням сполуки 21 (158мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (етилацетат:метанол, 1:1).

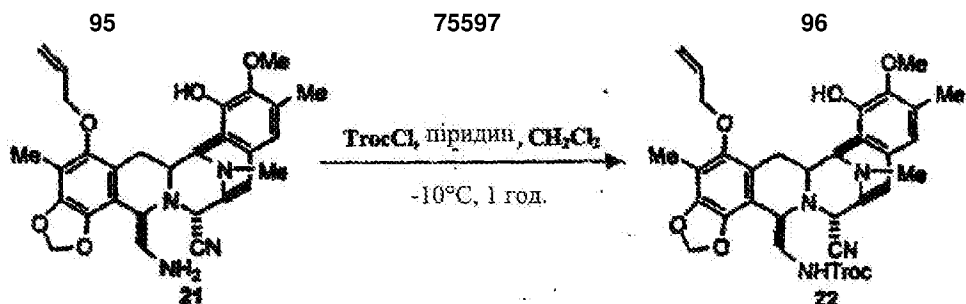
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,45 (с, 1H), 6,12-6,03 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,38 (дд,

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

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

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$: 518,3, Знайдено ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 519,2.

Приклад 9



До розчину сполуки 21 (0,64г, 1,22ммоль) в CH_2Cl_2 (6,13мл) додають піридин (0,104мл, 1,28ммоль) і 2,2,2-трихлоретилхлорформіат (0,177мл, 1,28ммоль) при -10°C . Суміш перемішують при цій температурі протягом 1 год., а потім реакцію гасять додаванням 0,1н HCl (10мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×10 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 22 (0,84г, 98%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

Rf: 0,57 (етилацетат.-метанол, 5:1).

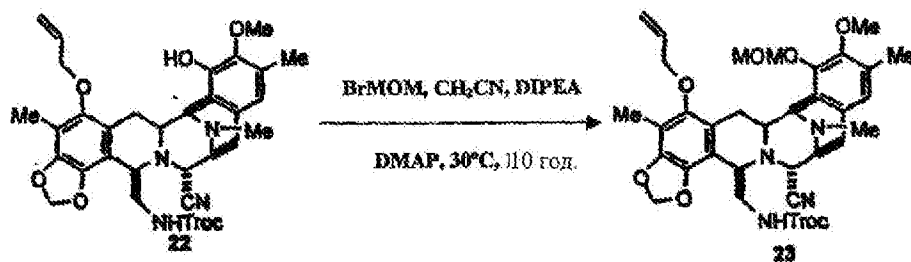
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,50 (с, 1H), 6,10-6,00 (м, 1H), 6,94 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,87 (д,

$J=1,5$ Гц, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,37 (дкв, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,26 (дкв, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=10,2$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=12$ Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 4H), 4,19 (д, $J=12$ Гц, 1H), 4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,37-3,18 (м, 5H), 3,04 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,85 (дд, $J_1=12,3$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H);

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

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

Приклад 10



До розчину сполуки 22 (0,32г, 0,46ммоль) в CH_3CN (2,33мл) додають діізопропілетиламін (1,62мл, 9,34ммоль), бромметилметиловий ефір (0,57мл, 7,0ммоль) і диметиламінопіридин (6мг, 0,046ммоль) при 0°C . Суміш нагрівають при 30°C протягом 10 год. Потім реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (30мл) і виливають у водний розчин HCl при $\text{pH}=5$ (10мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують залишок, який очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 23 (0,304г, 88%) у вигляді білої пінистої твердої речовини.

Rf: 0,62 (гексан:етилацетат, 1:3).

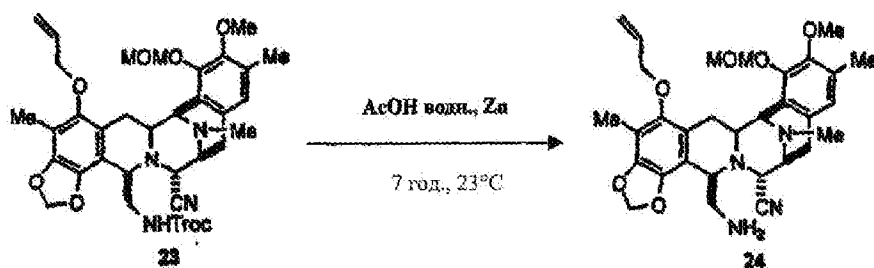
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,73 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,94 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=1,5$ Гц,

1H), 5,39 (дкв, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,26 (дкв, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=10,2$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,61 (д, $J=12$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J=12$ Гц, 1H), 4,22-4,11 (м, 4H), 4,03 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,38-3,21 (м, 5H), 3,05 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,79 (дд, $J_1=12,3$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 154,3, 148,6, 148,4, 144,5, 139,0, 133,6, 130,6, 130,1, 125,07, 124,7, 124,0, 121,1, 117,7, 112,6, 101,2, 99,2, 77,2, 74,4, 74,1, 59,8, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 56,68, 55,3, 43,2, 41,5, 26,4, 25,2, 15,9, 9,3.

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_8$: 738,20. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 739,0.

Приклад 11



До суспензії сполуки 23 (0,304г, 0,41ммоль) у 90% водній оцтовій кислоті (4мл) додають цинковий порошок (0,2г, 6,17ммоль) і реакційну суміш перемішують 7год. при 23°C. Суміш фільтрують через шар целіту, який промивають CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають водним насиченим розчином бікарбонату натрію (pH=9) (15мл) і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 24 (0,191г, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,3 (етилацетат:метанол, 5:1).

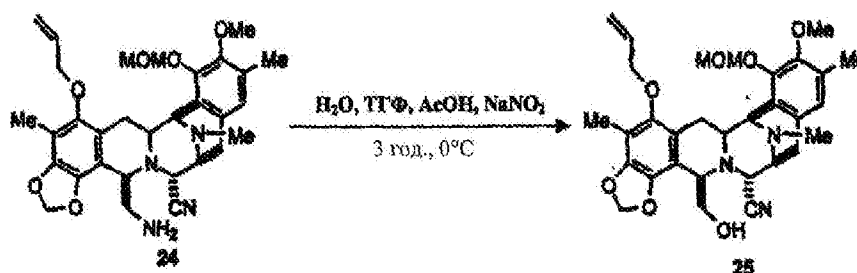
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,68 (с, 1H), 6,09 (м, 1H), 5,90 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,39 (дкв, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,25 (дкв, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=10,2$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,22-4,09 (м,

3H), 3,98 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,37-3,17 (м, 3H), 3,07 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18$ Гц, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,48 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (дд, $J_1=12,3$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 148,5, 148,2, 144,3, 138,7, 133,7, 130,7, 129,9, 125,0, 123,9, 121,3, 117,9, 117,5, 113,6, 112,0, 101,0, 99,2, 74,0, 59,8, 59,7, 58,8, 57,6, 57,0, 56,2, 55,2, 44,2, 41,5, 31,5, 26,4, 25,6, 22,5, 16,7, 14,0, 9,2.

ESI-MS m/z: Обчислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$: 562,66 знайдено (M+H)⁺: 563,1

Приклад 12



До розчину сполуки 24 (20мг, 0,035ммоль) в H_2O (0,7ммоль) і ТГФ (0,7ммоль) додають NaNO_2 (12мг, 0,17ммоль) і 90% водний AcOH (0,06мл) при 0°C і суміш перемішують при 0°C протягом 3год. Після розбавлення CH_2Cl_2 (5мл), органічний шар промивають водою (1мл), сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 25 (9,8мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,34 (гексан:етилацетат, 1:1).

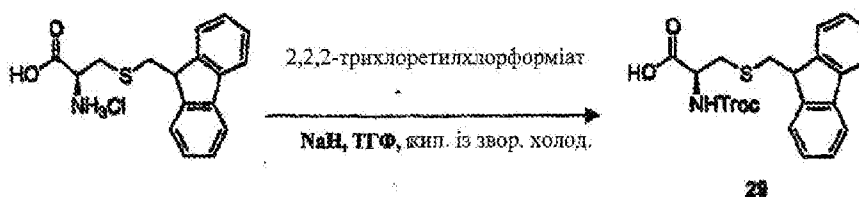
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,71 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 5,92 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,42 (дкв, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,28 (дкв,

$J_1=1,5$ Гц, $J_2=10,2$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,26-4,09 (м, 3H), 4,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,67-3,32 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,24 (дд, $J_1=2,7$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H), 3,12 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,51 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,83 (дд, $J_1=12,3$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 148,7, 148,4, 138,9, 133,7, 131,1, 129,4, 125,1, 123,9, 120,7, 117,6, 117,5, 113,2, 112,3, 101,1, 99,2, 74,0, 63,2, 59,8, 59,7, 57,9, 57,7, 57,0, 56,5, 55,2, 41,6, 29,6, 26,1, 25,6, 22,6, 15,7, 9,2.

ESI-MS m/z: Обчислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$: 563,64 знайдено (M+H)⁺: 564,1

Приклад 13



Вихідну речовину (2,0г, 5,90ммоль) додають до суспензії гідриду натрію (354мг, 8,86ммоль) в ТГФ (40мл) при 23°C, а потім суспензію обробляють алілхлорформіатом (1,135мл, 8,25ммоль) при 23°C, і кип'ятять із зворотним холодильником 3год. Суспензію охолоджують, відфільтровують, тверду речовину промивають етилацетатом (100мл) і фільтрат концентрують. Неочищене масло розтирають з гексаном (100мл) і витримують протягом ночі при 4°C. Потім розчинник декантують, і світло-жовту суспензію обробляють CH_2Cl_2 (20мл), після чого осаджують гексаном (100мл). Через 10 хвилин, розчинник знов декантують. Цю операцію повторюють до утворення білої твердої речовини. Цю білу тверду речовину

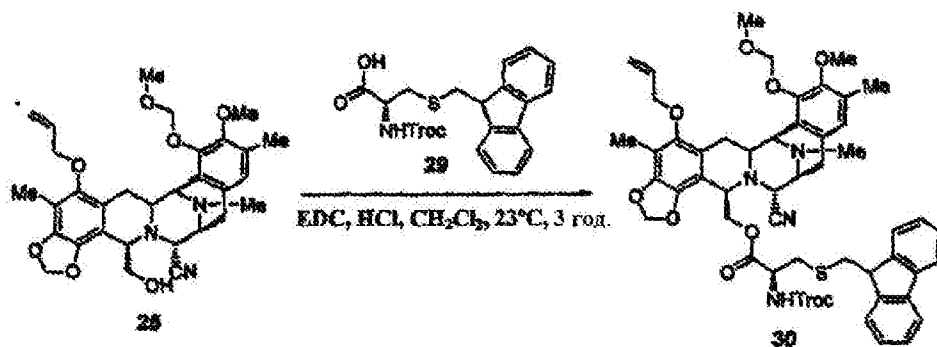
відфільтровують і сушать з одержанням сполуки 29 (1,80г, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,74 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,11 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=6,0$ Гц, $J=2,7$ Гц, 2H), 3,20 (дд, $J=5,4$ Гц, $J=2,1$ Гц, 2H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 173,6, 152,7, 144,0, 139,7, 137,8, 126,0, 125,6, 123,4, 118,3, 73,4, 52,4, 45,5, 35,8, 33,7.

ESI-MS m/z: Обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$: 474,8. Знайдено (M+Na)⁺: 497,8.

Приклад 14



Суміш сполуки 25 (585мг, 1,03ммоль) і сполуки 29 (1,47мг, 3,11ммоль) піддають азеотропній перегонці з безводним толуолом (3×10мл). До розчину сполуки 25 і 29 в безводному CH_2Cl_2 (40мл) додають DMAP (633мг, 5,18ммоль) і EDC·HCl (994мг, 5,18ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 3 годин. Суміш розподіляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і шари розділяють. Водний шар промивають CH_2Cl_2 (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан, 1:3) з одержанням сполуки 30 (1,00г, 95%) у вигляді світлої кремово-жовтої твердої речовини.

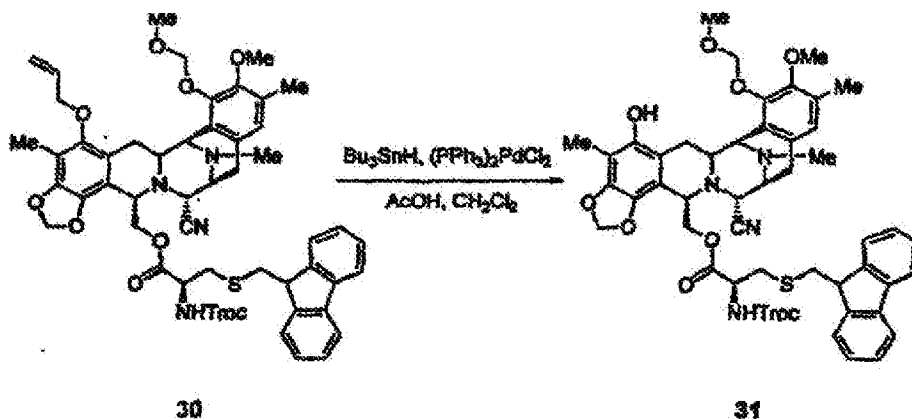
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,72 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,03 (м, 1H), 5,92 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,79 (д,

$J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,39 (м, 1H), 5,29 (дкв, $J=10,3\text{Гц}$, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,73 (д, $J=11,9\text{Гц}$, 1H), 4,66 (д, $J=11,9\text{Гц}$, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,36-3,96 (м, 9H), 3,89 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,94 (м, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,83 (дд, $J=16,0\text{Гц}$, $J=11,9\text{Гц}$, 1H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 169,7, 154,0, 148,8, 148,4, 145,7, 144,5, 140,9, 139,0, 133,7, 130,9, 130,6, 127,6, 127,0, 124,8, 124,6, 124,1, 120,8, 119,9, 118,2, 117,7, 117,3, 112,7, 112,1, 101,3, 99,2, 74,7, 73,9, 64,4, 59,8, 57,7, 57,0, 56,8, 55,4, 53,3, 46,7, 41,4, 36,5, 34,7, 31,5, 26,4, 24,9, 22,6, 15,7, 14,0, 9,1.

ESI-MS m/z : Обчислено для $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 1020,4. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 1021,2.

Приклад 15



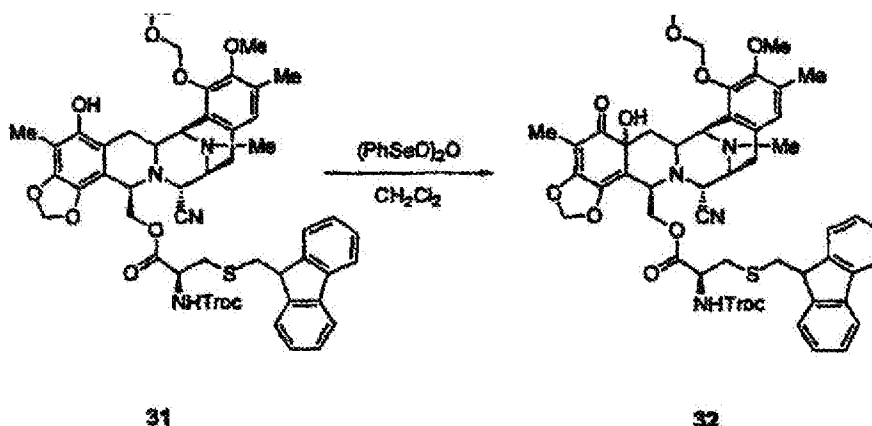
До розчину сполуки 30 (845мг, 0,82ммоль), оцтової кислоти (500мг, 8,28ммоль) і $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (29мг, 0,04ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (20мл) при 23°C краплями додають Bu_3SnH (650мг, 2,23ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 15 хвилин, і при цьому спостерігається виділення пухирців. Неочищену речовину гасять водою (50мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (3×50мл). Органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан в градієнті від 1:5 до 1:3) з одержанням сполуки 31 (730мг, 90%) у вигляді світлої кремово-жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,72 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,36 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 5,32 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 5,20 (д, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 4,75 (д, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,48 (д, $J=11,9\text{Гц}$, 1H), 4,08 (м, 4H), 3,89 (м, 1H), 3,86 (т, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,38 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 4H), 2,67 (с, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,51 (дд, $J=14,3\text{Гц}$, $J=4,5\text{Гц}$, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,83 (м, 1H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 168,2, 152,5, 148,1, 146,2, 144,4, 144,3, 143,3, 139,6, 134,6, 129,7, 129,6, 126,2, 125,6, 123,4, 123,3, 121,6, 118,5, 116,3, 110,7, 110,2, 105,1, 99,4, 98,5, 75,2, 73,3, 61,7, 58,4, 57,9, 56,3, 56,1, 55,1, 54,7, 53,9,

101
51,9, 45,2, 40,1, 35,6, 33,3, 24,8, 23,3, 14,5, 7,3.
ESI-MC m/z: Обчислено для $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{10}S$:

75597
102
980,3. Знайдено (M+H)⁺: 981,2.
Приклад 16



До розчину сполуки 31 (310мг, 0,32ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (15мл) при $-10^\circ C$ через канюлю додають розчин 70% ангідриду бензолселенової кислоти (165мг, 0,32ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (7мл), підтримуючи при цьому температуру при $-10^\circ C$. Реакційну суміш перемішують при $-10^\circ C$ протягом 5 хвилин. Потім, при цій температурі додають насичений розчин бікарбонату натрію (30мл). Водний шар промивають додатково кількістю CH_2Cl_2 (40мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищають колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексан в градієнті від 1:5 до 1:1) з одержанням сполуки 32 (287мг, 91%, ВЕРХ: 91,3%) у вигляді світлого кремово-жовтої твердої речовини і у вигляді суміші двох ізомерів (65:35), яка була використана на наступній стадії.

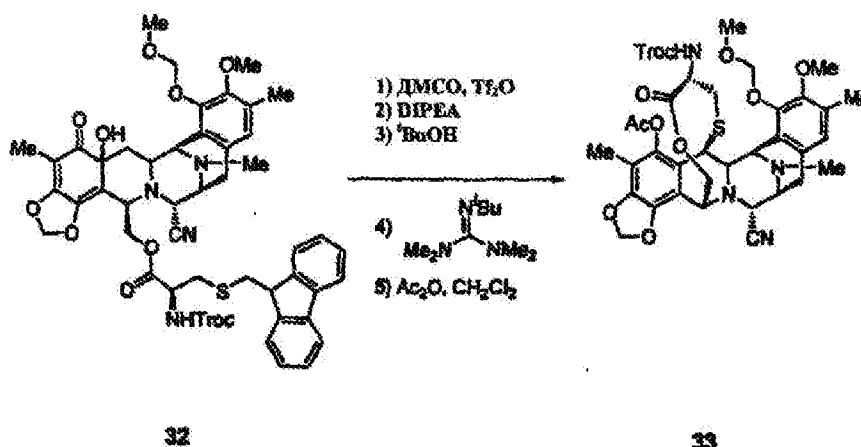
1H -ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ (суміш ізомерів) 7,76 (м, 4H), 7,65 (м, 4H), 7,39 (м, 4H), 7,29 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,79-5,63 (м, 6H), 5,09 (с, 1H), 5,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,99 (д,

$J=6,0$ Гц, 1H), 4,80-4,63 (м, 6H), 4,60 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,38 (д, $J=12,8$ Гц, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=12,8$ Гц, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,16-3,90 (м, 10H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,33-2,83 (м, 14H), 2,45-2,18 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,17 (с, 6H), 1,77 (с, 6H), 1,67 (м, 2H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): δ (суміш ізомерів) 168,6, 159,4, 158,6, 154,8, 152,8, 152,5, 147,3, 147,2, 146,8, 144,1, 144,0, 140,8, 139,7, 137,1, 129,8, 129,3, 128,4, 128,7, 126,5, 125,5, 123,7, 123,6, 123,5, 123,4, 122,2, 121,3, 118,3, 115,8, 115,5, 110,2, 106,9, 103,5, 103,2, 100,1, 99,6, 97,9, 97,7, 93,8, 73,4, 70,9, 69,2, 64,9, 62,5, 59,3, 58,9, 58,4, 56,7, 56,3, 56,2, 55,4, 55,2, 55,1, 54,9, 54,7, 54,3, 54,1, 53,8, 52,8, 45,5, 40,5, 40,0, 39,8, 35,8, 35,5, 33,9, 33,7, 30,1, 28,8, 24,2, 24,1, 21,2, 14,5, 14,4, 12,7, 6,0, 5,7.

ESI-MC m/z: Обчислено для $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{11}S$: 996,3. Знайдено (M+H)⁺: 997,2.

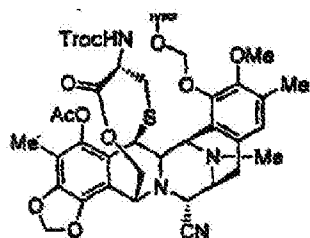
Приклад 17



Реакційну колбу двічі пропікають полум'ям, декілька разів продувають аргоном у вакуумі і витримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (39,1мл, 0,55ммоль, 5 еквівалентів) в безводному CH_2Cl_2 (4,5мл) краплями додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (37,3мкл, 0,22ммоль, 2 еквіваленти)

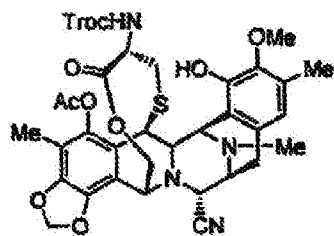
при $-78^\circ C$. Реакційну суміш перемішують при $-78^\circ C$ протягом 20 хвилин, а потім через канюлю додають розчин сполуки 32 (110мг, 0,11ммоль, ВЕРХ: 91,3%) в безводному CH_2Cl_2 (1мл для основного додавання і 0,5мл для промивання) при $-78^\circ C$. В процесі додавання температуру підтримують при $-78^\circ C$ в обох колбах і колір змінюється

з жовтого на коричневий. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. За цей час колір розчину змінюється з жовтого на темно-зелений. Після цього краплями додають Pr_2NEt (153мл, 0,88ммоль, 8 еквівалентів), і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 45 хвилин, при цьому колір розчину змінюється на коричневий. Потім краплями додають трет-бутанол (41,6мл, 0,44ммоль, 4екв.) і 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанідин (132,8мл, 0,77ммоль, 7 еквівалентів) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу краплями додають оцтовий ангідрид (104,3мл, 1,10ммоль, 10 еквівалентів), і реакційну суміш витримують при 23°C протягом ще 1 години. Потім реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (20мл) і промивають водним насиченим розчином NH_4Cl (50мл), бікарбонатом натрію (50мл) і хлоридом натрію (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою



33

До розчину сполуки 33 (12мг, 0,014ммоль) в сухому дихлорметані (1,2мл) і ацетонітрилі ВЕРХ-чистоти (1,2мл) при 23°C додають йодид натрію (21мг, 0,14ммоль) і свіжоперегнаний (над гідридом кальцію при атмосферному тиску) триметилсилілхлорид (15,4мг, 0,14ммоль). Колір реакційної суміші стає оранжевим. Через 15 хвилин, розчин розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають свіжим водним насиченим розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ($3 \times 10\text{мл}$). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. У результаті одержують сполуку 34 (13мг, кількісний вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовують без додаткового очи-



34

До розчину сполуки 34 (13мг, 0,016ммоль) в суміші оцтової кислоти/ H_2O (90:10, 1мл) додають цинковий порошок (5,3мг, 0,081ммоль) при 23°C . Реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом

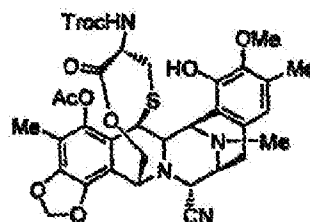
флеш-хроматографією (елюент: градієнт етилацетат/гексан, 1:3 $\rightarrow$ 1:2) з одержанням сполуки 33 (54мг, 58%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,20 (д, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 5,14 (д, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 5,03 (м, 1H), 4,82 (д, $J=12,2$, 1H), 4,63 (д, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,35-4,17 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,03 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 842,1. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 843,1.

Приклад 18



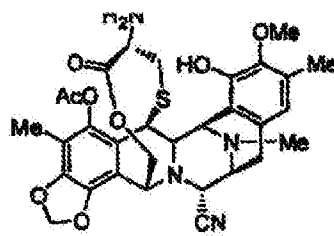
34

щення.

^1H -НМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,85 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,27 (д, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 5,14 (д, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 5,03 (д, $J=11,9\text{Гц}$, 1H), 4,82 (д, $J=12,2$, 1H), 4,63 (д, $J=13,0\text{Гц}$, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,27 (шир.с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 798,1. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 799,1.

Приклад 19



35

6год. Потім суміш охолоджують до 23°C , розбавляють CH_2Cl_2 (20мл) і промивають водним насиченим розчином бікарбонату натрію (15мл) і водним розчином Et_3N (15мл). Органічний шар

сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на двоокисі кремнію-NH₂ (елюент: градієнт етилацетату/гексану, 0:100→50:50) з одержанням сполуки 35 (6,8мг, 77% для двох стадій) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

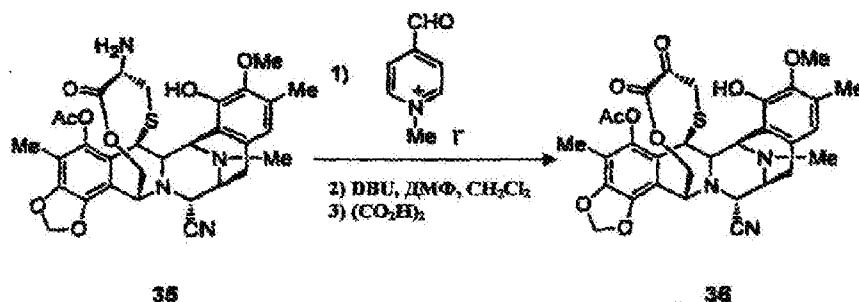
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,51 (с, 1H), 6,03 (дд, J=1,3Гц, J=26,5Гц, 2H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,02 (д, J=11,6Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,25 (м, 2H), 4,18 (д, J=2,5Гц, 1H), 4,12 (дд, J=1,9Гц, J=11,5Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,26 (т, J=6,4Гц, 1H), 2,

88 (м, 2H), 2,30-2,10 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 174,1, 168,4, 147,8, 145,4, 142,9, 140,8, 140,1, 131,7, 130,2, 129,1, 128,3, 120,4, 118,3, 117,9, 113,8, 111,7, 101,7, 61,2, 59,8, 59,2, 58,9, 54,4, 53,8, 54,4, 41,3, 41,5, 34,1, 23,6, 20,3, 15,5, 9,4.

ESI-MC m/z: Обчислено для C₃₁H₃₄N₄O₈S: 622,7 Знайдено (M+H)⁺: 623,2

Приклад 20



Розчин йодиду N-метилпіридин-4-карбоксальдегіду (378мг, 1,5ммоль) в безводному ДМФ (5,8мл) обробляють безводним толуолом (2×10мл) для видалення певної кількості води шляхом азеотропного видалення з толуолом. Потім до цього оранжевого розчину через канюлю при 23°C додають розчин сполуки 35 (134мг, 0,21ммоль), заздалегідь обробленої безводним толуолом (2×10мл) в безводному CH₂Cl₂ (переганим над CaH₂, 7,2мл). Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 4 годин. Потім краплями при 23°C додають DBU (32,2мкл, 0,21ммоль) і перемішують протягом 15 хвилин при 23°C. До реакційної суміші додають свіжий водний насичений розчин щавлевої кислоти (5,8мл) і суміш перемішують протягом 30 хвилин при 23°C. Після цього реакційну суміш охолоджують до 0°C, порціями додають NaHCO₃, а потім додають водний насичений розчин NaHCO₃. Суміш екстрагують Et₂O. До водного шару додають K₂CO₃ і екстрагують Et₂O. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, і розчин-

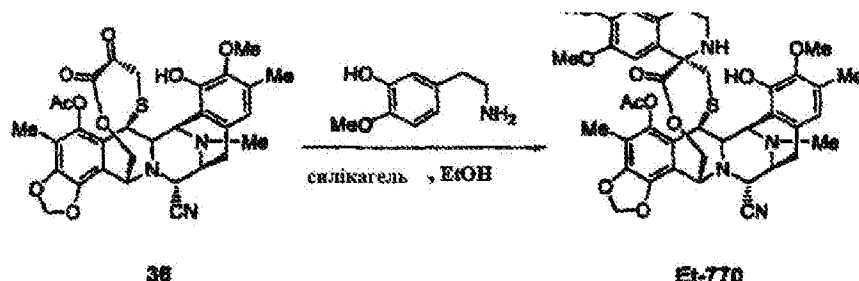
ник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою флеш-хроматографією (AcOEt/гексан, від 1/3 до 1/1) з одержанням сполуки 36 (77мг, 57%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,48 (с, 1H), 6,11 (д, J=1,3Гц, 1H), 6,02 (д, J=1,3Гц, 1H), 5,70 (шир.с, 1H), 5,09 (д, J=11,3Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,27 (д, J=5,6Гц, 1H), 4,21 (д, J=10,5Гц, 1H), 4,16 (д, J=2,6Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,54 (д, J=5,1Гц, 1H), 3,42 (д, J=8,5Гц, 1H), 2,88-2,54 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04 (с, 3H);

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 186,7, 168,5, 160,5, 147,1, 146,4, 142,9, 141,6, 140,7, 130,4, 129,8, 121,7 (2C), 120,0, 117,8, 117,1, 113,5, 102,2, 61,7, 61,4, 60,3, 59,8, 58,9, 54,6, 41,6, 36,9, 29,7, 24,1, 20,3, 15,8, 14,1, 9,6.

ESI-MC m/z: Обчислено для C₃₁H₃₁N₃O₉S: 621,7. Знайдено (M+H)⁺: 622,2.

Приклад 21



До розчину сполуки 36 (49мг, 0,08ммоль) і 2-[3-гідрокси-4-метоксифеніл]етиламіну (46,2мг, 0,27ммоль) в етанолі (2,5мл) додають силікагель (105мг) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 14год. Суміш розбавляють гексаном і виливають на хроматографічну колонку (етилацетат/гексан, від 1/3 до 1/1), внаслідок

чого одержують сполуку Et-770 (55мг, 90%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, CHCl₃): δ 6,60 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,02 (д, J=11,4Гц, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,28 (д, J=5,3Гц, 1H), 4,18 (д, J=2,5Гц, 1H),

107

4,12 (дд, $J=2,1$ Гц, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,50 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,10 (ддд, $J_1=4,0$ Гц, $J_2=10,0$ Гц, $J_3=11,0$ Гц, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,09

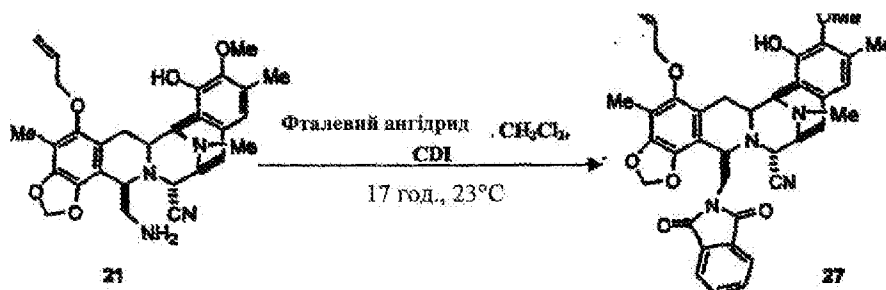
75597

108

(м, 1H), 2,04 (с, 3H).

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{40}H_{42}N_4O_{10}S$: 770,7, Знайдено $(M+H)^+$: 771,2.

Приклад 22



До розчину сполуки 21 (22мг, 0,042ммоль) в CH_2Cl_2 (0,8мл) додають фталевий ангідрид (6,44мг, 0,042ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $23^\circ C$. Потім додають карбонілдіімідазол (1мг, 0,006ммоль) і суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом 7год. Потім знов додають карбонілдіімідазол (5,86мг, 0,035ммоль) і реакційну суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом ще 17год. Розчин розбавляють CH_2Cl_2 (15мл) і промивають 0,1н HCl (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 27 {26/4 мг, 96%} у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,58 (етилацетат).

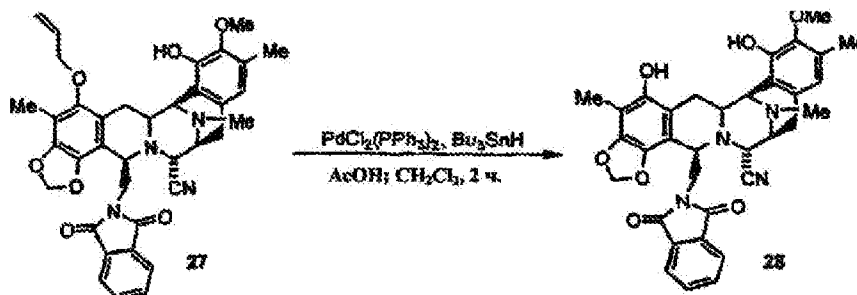
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 7,73-7,64 (м, 4H), 6,40 (с, 1H), 6,12-6,01 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,58

(д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,37 (дд, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=17,4$ Гц), 5,23 (дд, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=10,5$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 3H), 4,08 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,59-3,55 (м, 2H), 3,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,05 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,64 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,80 (дд, $J_1=11,4$ Гц, $J_2=15$ Гц, 1H);

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

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{37}H_{35}N_4O_7$: 648,79. Знайдено $(M+H)^+$: 649,3.

Приклад 23



До розчину сполуки 27 (26мг, 0,041ммоль) в CH_2Cl_2 (11мл) додають оцтову кислоту (11мл), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2,36мг) і Bu_3SnH (26мл, 0,10ммоль) при $23^\circ C$. Після перемішування при цій температурі протягом 2год., реакційну суміш виливають на шар флеш-колонки (SiO_2 , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 28 (24,7мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,33 (гексан:етилацетат, 2:1).

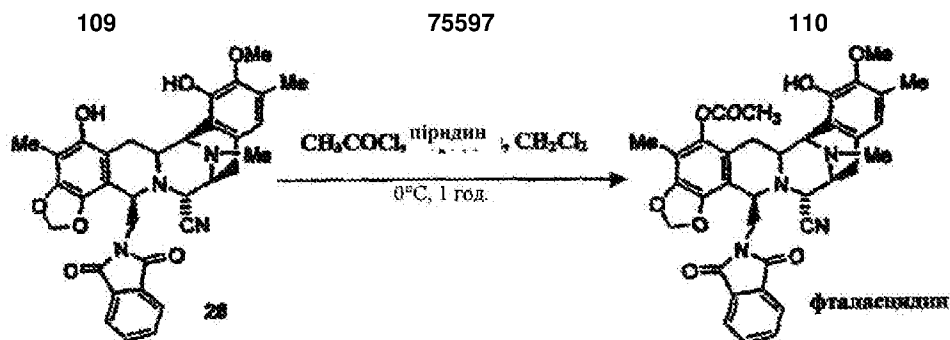
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 7,75-7,70 (м, 2H), 7,69-7,65 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,82 (шир.с, 1H), 5,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,0 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,23-4,19 (м, 2H), 4,10-4,09 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 1H),

3,26-3,20 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 3,98 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,61 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,85 (дд, $J_1=12$ Гц, $J_2=15,3$ Гц);

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

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{34}H_{32}N_4O_7$: 608,6. Знайдено $(M+H)^+$: 609,2.

Приклад 24



До розчину сполуки 28 (357мг, 0,058ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) додають ацетилхлорид (41,58мл, 0,58ммоль) і піридин (47,3мл, 0,58ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (15мл) і промивають 0,1н HCl (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, 60:40) з одержанням фталасцидину (354мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

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

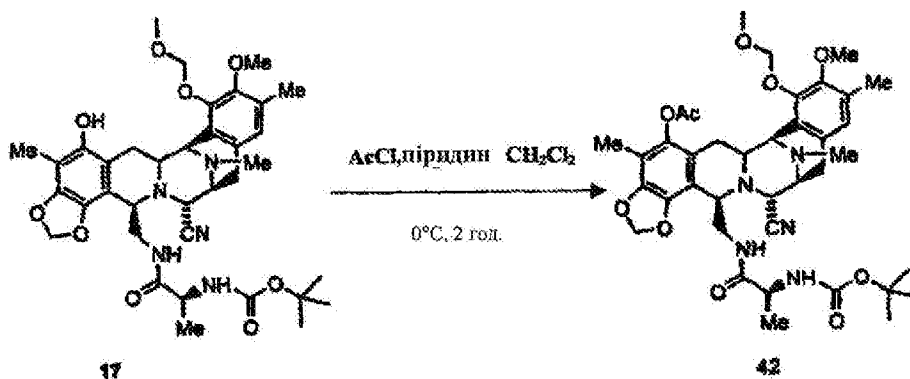
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,72-7,68 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 5,69 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,64 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,25-

4,21 (м, 2H), 4,02 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 3,64-3,62 (м, 5H), 3,33 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 3,21-3,16 (м, 1H), 3,02 (дд, $J_1=8,1\text{Гц}$, $J_2=18\text{Гц}$, 1H), 2,76 (дд, $J_1=1,8\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 2,63 (д, $J=17,7\text{Гц}$, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,73 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,3\text{Гц}$, 1H);

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

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

Приклад 25



До розчину сполуки 17 (300мг, 0,432ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додають ацетилхлорид (30,7мл, 0,432ммоль) і піридин (34,9мл, 0,432ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при цій температурі, а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (15мл) і промивають 0,1н HCl (15мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 42 (318мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в наступних реакціях без додаткового очищення.

Rf: 0,5 (етилацетат:метанол, 5:1).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,66 (с, 1H), 5,93 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,83 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,42 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 5,07 (д, $J=5,7\text{Гц}$, 1H), 4,98 (д,

$J=5,7\text{Гц}$, 1H), 4,16 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 4,11 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,73-3,61 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,33 (д, $J=9,6\text{Гц}$, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,75-2,70 (д, $J=16,8\text{Гц}$, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,70 (дд, $J_1=11,7\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 1,33 (с, 9H), 0,59 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 3H).

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

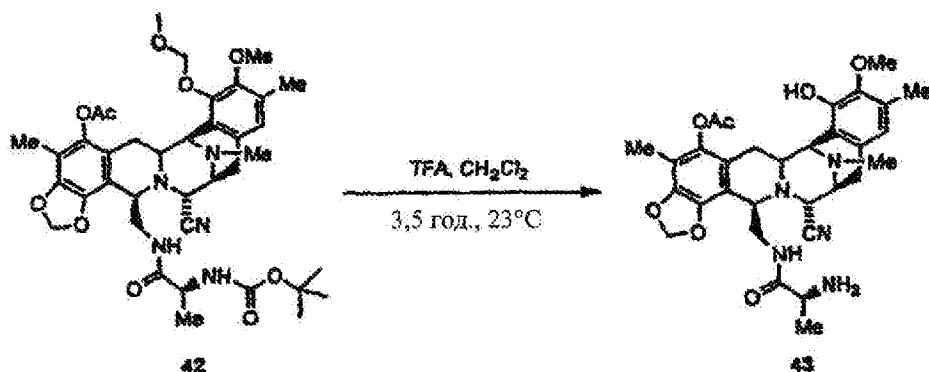
ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 735,82. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 736,3

Приклад 26

111

75597

112



До розчину сполуки 42 (318мг, 0,432ммоль) в CH_2Cl_2 (2,16ммоль) додають трифтороцтову кислоту (1,33мл, 17,30ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 3,5год. при 23°C . Реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують CH_2Cl_2 ($2 \times 70\text{мл}$). Об'єднані органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , етилацетат:метанол, 20:1) з одержанням сполуки 43 (154мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,22 (етилацетат:метанол, 5:1).

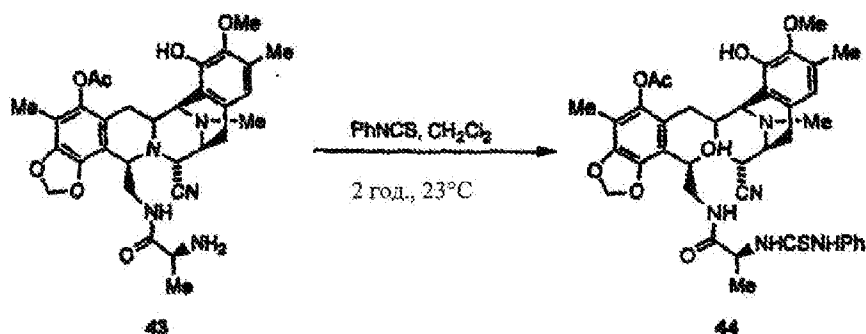
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,47 (с, 1H), 6,22 (шир.с, 1H), 5,95 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,88 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 4,08-4,06 (м, 2H), 4,01 (шир.с, 1H), 3,69 (с,

3H), 3,49 (д, $J=3,6\text{Гц}$, 1H), 3,33 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,95 (дд, $J_1=8,1\text{Гц}$, $J_2=18\text{Гц}$, 1H), 2,80-2,76 (м, 2H), 2,58 (д, $J=18\text{Гц}$, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,77 (дд, $J_1=12,3\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 0,90 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 174,8, 169,0, 146,8, 144,4, 142,8, 140,5, 140,2, 131,1, 128,8, 120,8, 120,5, 117,1, 112,9, 111,6, 101,5, 60,3, 59,0, 56,5, 56,3, 55,6, 55,1, 50,2, 41,6, 39,5, 26,8, 26,3, 24,9, 20,2, 15,4, 9,2.

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7$: 591,65. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 592,3.

Приклад 27



До розчину сполуки 43 (154мг, 0,26ммоль) в CH_2Cl_2 (1,3мл) додають фенілізотіоціанат (186мл, 1,56ммоль) і суміш перемішують при 23°C протягом 2год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт гексан→гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 44 (120мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,41 (етилацетат:метанол, 5:1).

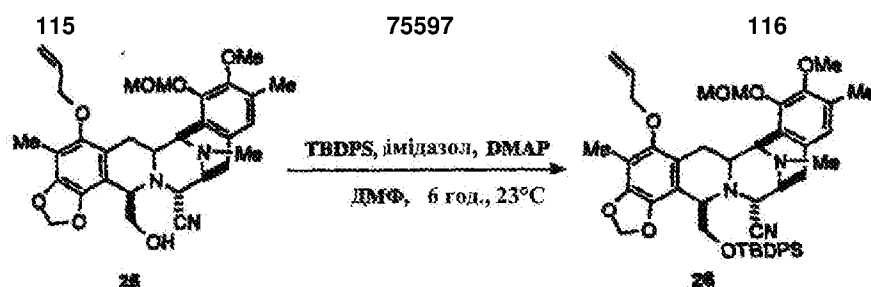
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 8,17 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,05 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 1H), 5,98 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,87 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,52 (шир.с, 1H), 4,54 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 4,15 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,03 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 2H), 3,80 (шир.с,

1H), 3,66 (с, 3H), 3,40 (шир.с, 1H), 3,32 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 3,16 (д, $J=11,7\text{Гц}$, 1H), 2,82-2,61 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,80 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 0,62 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 3H);

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

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 726,-3. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 727,3.

Приклад 28



До розчину сполуки 25 (18мг, 0,032ммоль) в ДМФ (0,05мл) додають кат. DMAP (0,5мг, 0,004ммоль), імідазол (5мг, 0,08ммоль) і трет-бутилдифенілсилілхлорид (12,5мл, 0,048ммоль) при 0°C, і реакційну суміш перемішують протягом 6год. при 23°C. Потім додають воду (10мл) при 0°C, і водну фазу екстрагують сумішшю гексан-хтилацетат, 1:10 (2×10мл). Органічний шар сушать (сульфатом натрію), фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, гексан:етилацетат, 3:1) з одержанням сполуки 26 (27мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,29 (гексан:етилацетат, 3:1).

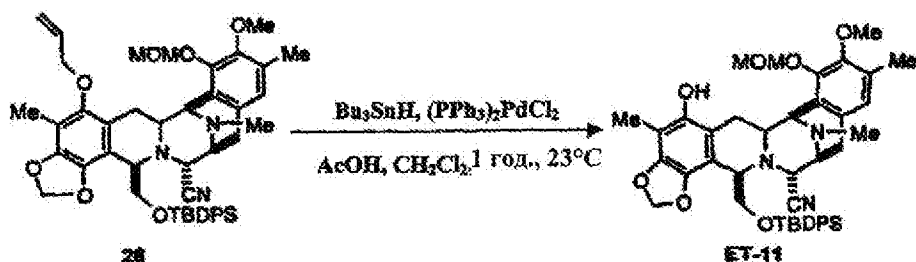
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,61-7,58 (м, 2H), 7,42-7,28 (м, 8H), 6,71 (с, 1H), 6,19-6,02 (м, 1H), 5,78 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,64 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,40 (дд, J₁=1,2Гц, J₂=17,1Гц, 1H), 5,27 (дд, J₁=1,2Гц,

J₂=10,2Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,45 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,24 (д, J=2,1Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,64 (дд, J₁=2,4Гц, J₂=9,9Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,42-3,21 (м, 4H), 3,10 (дд, J₁=8,1Гц, J₂=17,7Гц, 1H), 2,70 (д, J=17,7Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,08-1,89 (м, 1H), 0,87 (с, 9H);

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

ESI-MC m/z: Обчислено для C₄₇H₅₅N₃O₇Si: 801,3. Знайдено (M+H)⁺: 802,3.

Приклад 31



До розчину сполуки 26 (7мг, 0,0087ммоль) в CH₂Cl₂ (0,15мл) додають оцтову кислоту (2,5мл, 0,044ммоль), (PPh₃)₂PdCl₂ (0,5мг, 6,96×10⁻⁴ммоль) і Bu₃SnH (3,5мл, 0,013ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1год. Розчин розбавляють сумішшю гексан:етилацетат, 5:1 (0,5мл) і виливають на шар флеш-колони (SiO₂, градієнт - гексан:етилацетат, 5:1 - 1:1) з одержанням сполуки ET-11 (5мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини.

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

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,56 (м, 2H), 7,41-7,25 (м, 8H), 6,67 (с, 1H), 5,72 (д, J=1,0Гц, 1H), 5,58 (д, J=1,0Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,75Гц, 1H), 5,16 (д, J=5,7Гц, 1H), 4,57 (д,

J=2,9Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,68 (дд, J₁=2,1Гц, J₂=10,4Гц, 1H), 3,38-3,26 (м, 3H), 3,11 (дд, J₁=2,5Гц, J₂=15,7Гц, 1H), 3,01 (дд, J₁=8,9Гц, J₂=17,9Гц, 1H), 2,70 (д, J=17,9Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (дд, J₁=12,1Гц, J₂=15,7Гц, 1H), 0,9 (с, 9H);

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 149,0, 147,4, 145,3, 144,3, 136,3, 135,7, 135,4, 133,2, 130,9, 130,5, 129,6, 129,5, 127,5, 125,0, 118,6, 112,5, 112,1, 105,7, 100,5, 99,8, 68,5, 61,5, 59,7, 58,8, 57,7, 56,9, 56,5, 55,4, 41,7, 26,6, 26,2, 25,5, 18,9, 15,8, 14,2, 8,7.

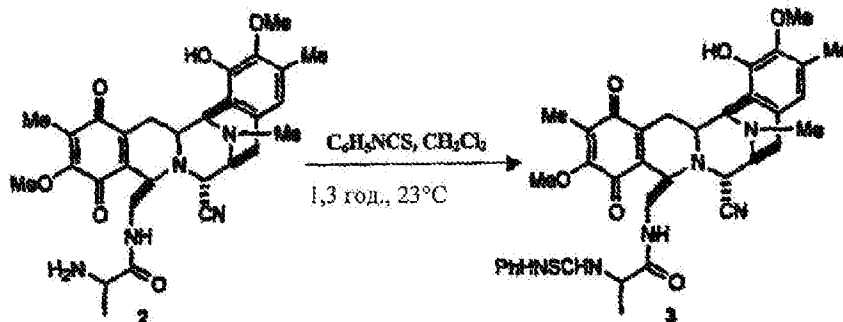
ESI-MC m/z: Обчислено для C₄₄H₅₁N₃O₇Si: 761. Знайдено (M+H)⁺: 762.

Приклад 32

117

75597

118



Розчин сполуки 2 (3,0г, 5,46ммоль) і фенілізотіоціанату (3,92мл, 32,76ммоль) в CH_2Cl_2 (27мл) перемішують при 23°C протягом 1,5год. Реакційну суміш розподіляють між CH_2Cl_2 (10мл) і H_2O (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 2:3) з одержанням сполуки 3 (3,29г, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини.

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

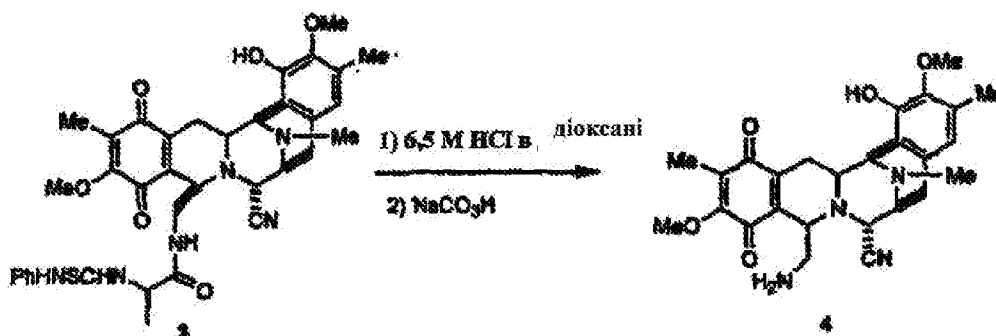
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,77 (шир.с, 1H), 7,42-7,11 (м, 5H), 6,65 (д, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,6-5,5 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,08 (д, 1H), 3,92 (с, 3H),

3,87-3,65 (м, 6H), 3,77 (с, 3H), 3,37-2,98 (м, 8H), 2,50 (д, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,81-1,75 (м, 1H), 0,96 (д, 3H);

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

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

Приклад 33



Розчин сполуки 3 (0,143г, 0,208ммоль) в 6,5M HCl/діоксан (150мл) перемішують при 23°C протягом 6год. Потім до цієї реакційної суміші додають толуол (3мл) і органічний шар декантують. Залишок розподіляють між насиченим водним бікарбонатом натрію (3мл) і CHCl_3 (3×3мл). Органічні шари сушать і концентрують з одержанням потрібної сполуки у вигляді суміші сполук 4 і 6 (4:6, 90:10), яка після відстоювання повільно циклізується в сполуку 6.

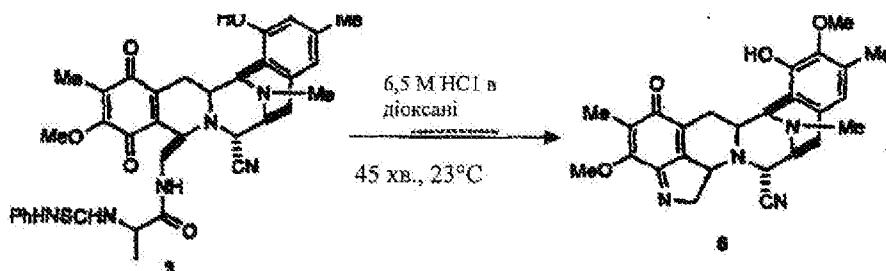
Rf: 0,4 (етилацетат:метанол, 5:1, двоокис

кремнію).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,45 (с, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 3H), 2,87 (д, 1H), 2,75 (д, 1H), 2,43 (д, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,72-1,5 (м, 3H).

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

Приклад 34



Розчин сполуки 3 (0,143г, 0,208ммоль) в 6,5M HCl/діоксан (150мл) перемішують при 23°C про-

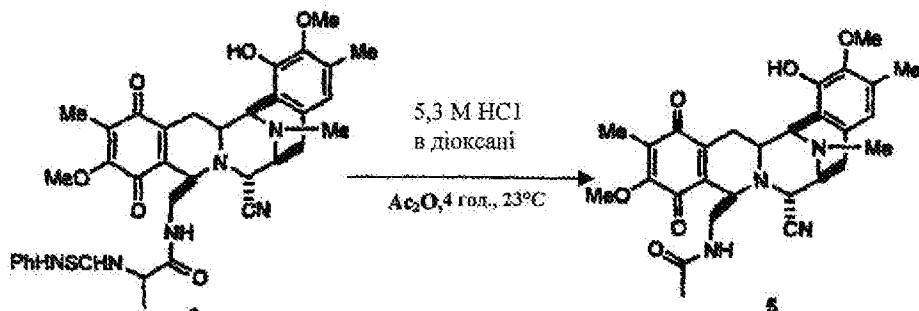
тягом 1год. Після випаровування розчинника одержують залишок, який очищають колонковою флеш-хроматографією (етилаце-

119

тат/метанол/триетиламін, 100:25:0,1) з одержанням сполуки 6 (80мг, 83%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,26 (ACN:H₂O, 3:2, RP-C18).

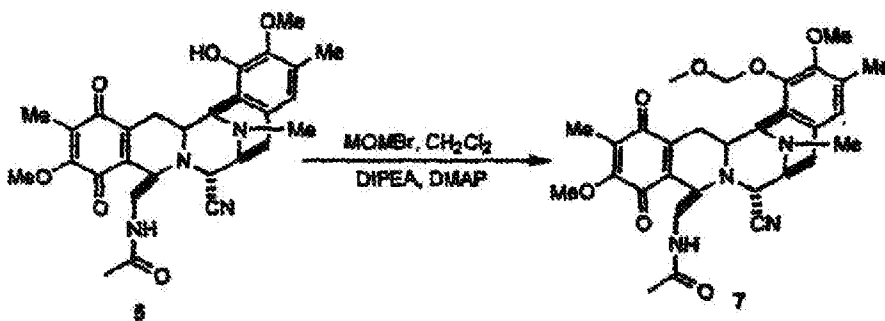
¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 6,46 (с, 1H), 5,9 (шир.с, 1H), 4,67 (дд, J=18,3Гц, J=7,8Гц, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,93 (д, J=2,7Гц, 1H), 3,8 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,08 (дд, J=17,9Гц, J=3,6Гц, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,55 (д, 1H), 2,3 (м, 1H),



До розчину сполуки 3 (2,38г, 3,47ммоль) в діоксані (5мл) додають 5,3М НСl в діоксані (34мл) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 45 хвилин. Потім додають AC₂O (51мл, 539,5ммоль) і суміш перемішують протягом 4год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і розподіляють між водним насиченим Na₂CO₃ (300мл) і етилацетатом (300мл) при цій же температурі. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт CH₂Cl₂-CH₂Cl₂:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 5 (1,75г, 97%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,53 (ACN:H₂O, 3:2, RP-C18).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,51 (с, 1H), 5,98



До розчину сполуки 5 (1,75г, 3,36ммоль) в CH₂Cl₂ (17мл) додають діізопропілетиламін (11,71мл, 67,23ммоль), DMAP (20мг, 0,17ммоль) і бромметилметиловий ефір (4,11мл, 50,42ммоль) при 0°C. Після витримання протягом 6год. при 23°C, реакційну суміш розподіляють між CH₂Cl₂ (50мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію (25мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18, CH₃CN:H₂O, 1:1) з одержанням сполуки 7 (1,32г, 70%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf: 0,34 (ACN:H₂O, 2:3, RP-C18).

75597

120

2,3 (с, 3H), 2, 28 (с, 3H), 1,90 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z: Обчислено для C₂₆H₂₈N₄O₄: 460,5. Знайдено (M+H)⁺: 461,1.

Приклад 35

(шир.с, 1H), 4,84 (дд, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,00 (д, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (шир.с, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (д, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,11 (дд, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,93 (м, 2H), 2,44 (д, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,29 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z: Обчислено для C₂₈H₃₂N₄O₆: 520,6. Знайдено (M+H)⁺: 521,1.

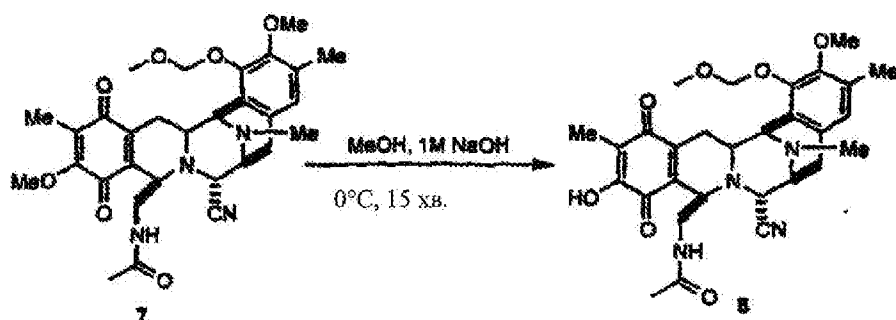
Приклад 36

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,74 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,0 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,4 (м, 1H), 3,2-2,95 (м, 6H), 2,43 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,5-1,4 (м, 2H), 1,31 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z: Обчислено для C₃₀H₃₆N₄O₇: 564,6. Знайдено (M+H)⁺: 565,3.

Приклад 37



До розчину сполуки 7 (0,37г, 0,65ммоль) в метанолі (74мл) при 0°C додають 1М гідроксид натрію (130мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин, а потім гасять при 0°C 6М HCl до pH=5. Суміш екстрагують етилацетатом (3×50мл) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (RP-18, CH₃CN:H₂O, 1:1) з одержанням сполуки 8 (232г, 65%) у вигляді жовтого, масла.

Rf: 0,5 (ACN:H₂O, 3:2, RP-C18).

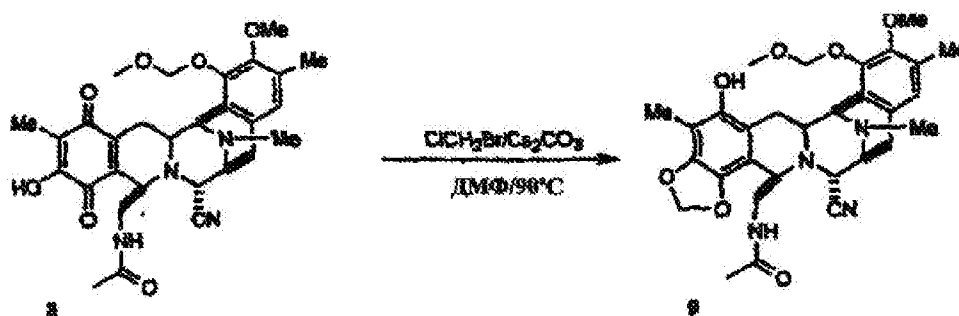
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,75 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,86 (м, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,01 (д, 1H),

3,88-3,81 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,18-3,08 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,47 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,57-1,46 (м, 2H), 1,33 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z: Обчислено для C₂₉H₃₄N₄O₇: 550,6. Знайдено (M+H)⁺: 551,2.

Приклад 38



До дегазованого розчину сполуки 8 (240мг, 0,435ммоль) в ДМФ (30мл) додають 10% Pd/C (48мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері H_2 (при атмосферному тиску) протягом 1год. Реакційну суміш у вигляді безбарвного розчину фільтрують через шар целіту в атмосфері аргону в пробірку Шленка, що містить безводний CS_2CO_3 (240мг, 0,739ммоль). Потім додають бромхлорметан (0,566мл, 8,71ммоль). Пробірку герметично закривають і перемішують при 90°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують через целіт і промивають CH_2Cl_2 . Органічний шар концентрують і сушать (над сульфатом натрію), внаслідок чого одержують сполуку 9 у вигляді коричневого масла, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

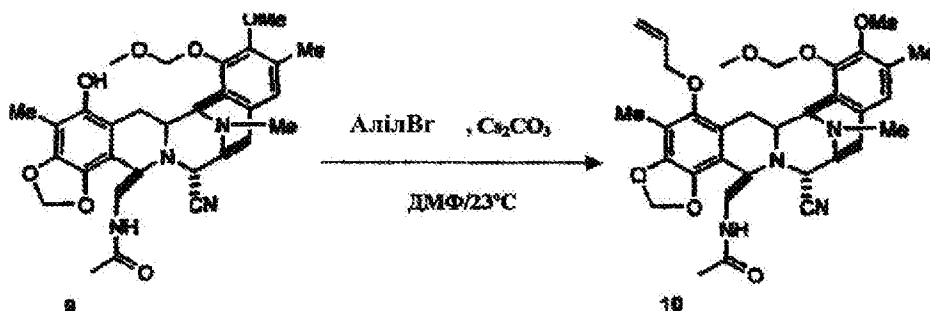
Rf: 0,36 (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:5).

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,71 (с, 3H), 5,89 (д, 1H), 5,81 (д, 1H), 5,63 (шир.с, 1H), 5,33 (д, 1H), 5,17 (д, 1H), 4,97 (м, 3H), 4,20 (д, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,65 (с, 6H), 3,59-3,47 (м, 4H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,62 (д, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,36 (с, 3H);

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

ESI-МС m/z: Обчислено для $C_{30}H_{36}SiN_4O_7$: 564,6, Знайдено $(M+H)^+$: 565,3.

Приклад 39



У колбу, що містить сполуку 9 (245мг, 0,435ммоль) в ДМФ (4мл), додають при 0°C карбонат цезію (425мг, 1,30ммоль) і алілбромід (376мл, 4,35ммоль), і суміш перемішують при 23°C протягом 1год. Реакційну суміш фільтрують через целіт і розподіляють між CH_2Cl_2 (25мл) і H_2O (10мл). Органічну фазу сушать (сульфатом натрію) і концентрують при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $CHCl_3$:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 10 у вигляді жовтого масла (113мг, 43%).

Rf: 0,36 (гексан:етилацетат, 1:5).

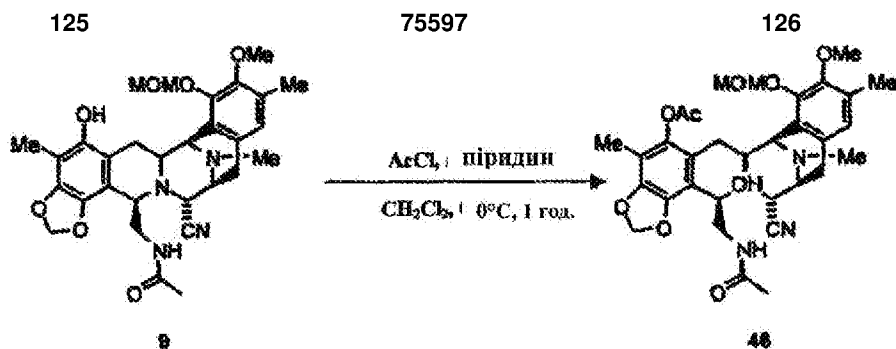
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,74 (с, 1H), 6,3-6,0 (м, 1H), 5,94 (д, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,43-5,36 (м,

2H), 5,22 (с, 2H), 5,00 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,17-4,01 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,62-3,51 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 3H), 3,09 (дд, 1H), 2,56 (д, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 1H), 1,24 (шир.с, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): δ 169,4, 148,8, 148,3, 139,1, 133,7, 130,9, 130,3, 125,2, 120,2, 117,7, 113,1, 112,6, 101,3, 99,3, 74,1, 59,7, 59,3, 57,8, 57,0, 56,1, 56,1, 55,2, 41,6, 41,0, 40,9, 29,7, 26,3, 22,5, 15,6, 9,3.

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

Приклад 40



До розчину сполуки 9 (22мг, 0,039ммоль) в CH_2Cl_2 (0,2мл) додають ацетилхлорид (2,79мл, 0,039ммоль) і піридин (3,2мл, 0,039ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 46 (22мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

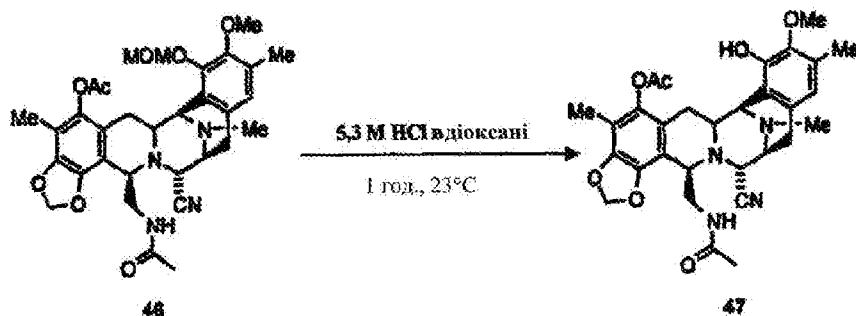
Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,74 (с, 1H), 5,97 (д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 5,12 (д,

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

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

Приклад 41



До розчину сполуки 46 (8мг, 0,013ммоль) в діоксані (0,1мл) додають 5,3н HCl /діоксан (0,5мл), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 1 год. Потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 47 (5мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

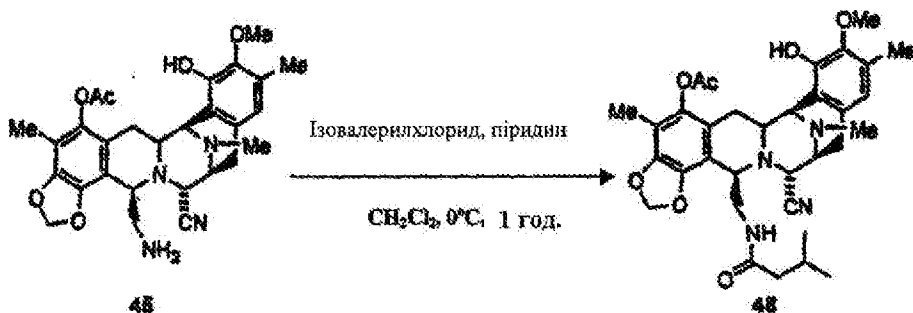
Rf: 0,4 (гексан:етилацетат, 1:5).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,51 (с, 1H), 5,97 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 4,97 (шир.с,

1H), 4,11 (шир.с, 1H), 4,04-4,02 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,65 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 2H), 3,56-3,30 (м, 2H), 3,04 (дд, $J_1=7,5\text{Гц}$, $J_2=18\text{Гц}$, 1H), 2,80 (д, $J=14,4\text{Гц}$, 1H), 2,59 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,76 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

ESI-MS m/z : Обчислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$: 562,61. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 563,3.

Приклад 42



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192ммоль) в

CH_2Cl_2 (0,3мл) додають ізовалерилхлорид

127

(2,34мл, 0,0192ммоль) і піридин (1,55мл, 0,0192ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 48 (11мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,12 (гексан:етилацетат, 1:2).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,50 (с, 1H), 5,98 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,75 (с, 1H),

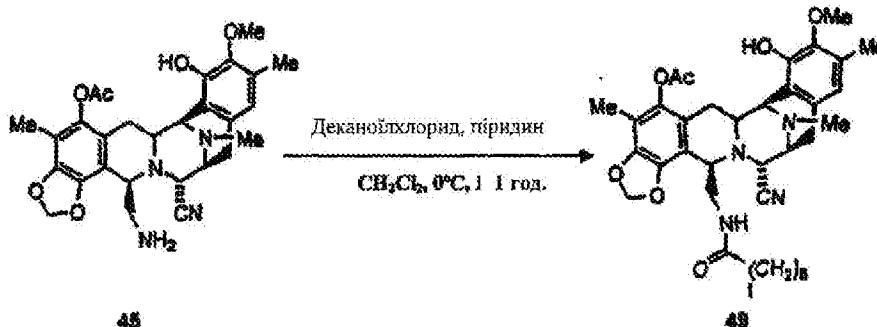
75597

128

5,02 (т, J=5,4Гц, 1H), 4,10 (д, J=1,5Гц, 1H), 4,06 (д, J=2,7Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,7Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,86-3,28 (м, 3H), 3,04 (дд, J₁=8,1Гц, J₂=18,3Гц, 1H), 2,78 (д, J=15,9Гц, 1H), 2,55 (д, J=18Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,84-1,68 (м, 2H), 1,36 (д, J=7,2Гц, 2H), 0,69 (д, J=6,6Гц, 3H), 0,62 (д, J=6,6Гц, 3H).

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$: 604,69. Знайдено (M+H)⁺: 605,3.

Приклад 43



До розчину сполуки 45 (10мг, 0,0192ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають ізовалерилхлорид (3,98мл, 0,0192ммоль) і піридин (1,55мл, 0,0192ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 49 (12,4мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

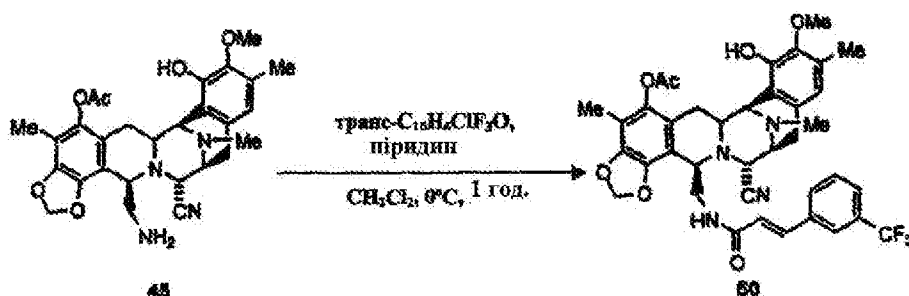
Rf: 0,7 (етилацетат:метанол, 10:1).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,50 (с, 1H), 5,98

(д, J=1,5Гц, 1H), 5,91 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,08 (т, J=5,4Гц, 1H), 4,10 (д, J=1,5Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,40-3,27 (м, 3H), 3,03 (дд, J₁=8,1Гц, J₂=18,6Гц, 1H), 2,78 (д, J=13,2Гц, 1H), 2,57 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,79 (дд, J₁=12,0Гц, J₂=16,5Гц, 1H), 1,73-1,42 (м, 4H), 1,33-1,18 (м, 10H), 1,03 (м, 2H), 0,87 (т, J=6,6Гц, 3H).

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7$: 674,83. Знайдено (M+H)⁺: 675,5.

Приклад 44



До розчину сполуки 45 (14,5мг, 0,0278ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають транс-3-трифторметилцинамоїлхлорид (4,76мл, 0,0278ммоль) і піридин (2,25мл, 0,0278ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 50 (18,7мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

човини.

Rf: 0,64 (етилацетат:метанол, 5:1).

^1H ЯМР (300МГц, CH_3OD): δ 7,74-7,55 (м, 4H), 7,23 (д, J=16,0Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,12 (д, J=16,0Гц, 1H), 6,07 (д, J=0,9Гц, 1H), 5,96 (д, J=0,9Гц, 1H), 4,39 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,07-4,05 (м, 1H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,46-3,51 (м, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,09 (шир.д, J=12,0Гц, 1H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,74 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,84-1,75 (м, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 168,7, 165,3, 146,5, 144,7, 142,6, 140,6, 138,0, 135,9, 131,0,

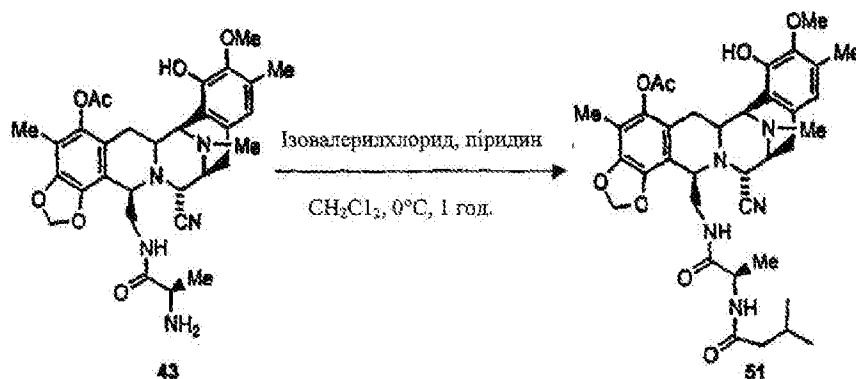
129

130,9, 129,1, 128,6, 125,8, 125,7, 124,5, 124,4, 122,7, 121,2, 117,8, 116,5, 113,0, 112,0, 101,7, 60,4, 59,1, 56,5, 56,4, 55,6, 55,3, 41,8, 40,3, 26,6, 25,1, 20,3, 15,4, 9,3.

75597

130

ESI-MC m/z: Обчислено для $C_{38}H_{37}F_3N_4O_7$: 718,72. Знайдено $(M+H)^+$: 719,3.
Приклад 45



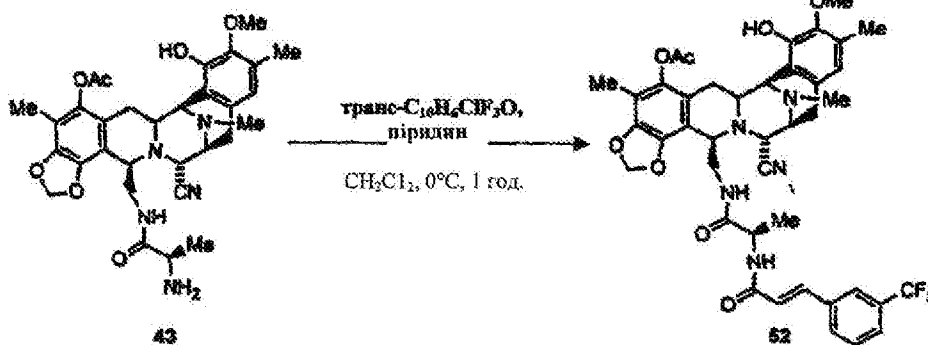
До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) додають ізовалерилхлорид (6,79мл, 0,0557ммоль) і піридин (4,5мл, 0,0557ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 51 (34мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,09 (гексан:етилацетат, 1:2).

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,46 (с, 1H), 6,10 (шир.с, 1H), 5,99 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,30 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 3H), 3,81 (шир.с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (шир.с, 1H), 3,38-3,36 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,00 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 3H), 0,87 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,76 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

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

Приклад 46



До розчину сполуки 43 (33мг, 0,0557ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) додають транс-3-трифторметилцинамоїлхлорид (9,52мл, 0,0557ммоль) і піридин (4,5мл, 0,0557ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, 1:2) з одержанням сполуки 52 (40мг, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,21 (гексан:етилацетат, 1:2).

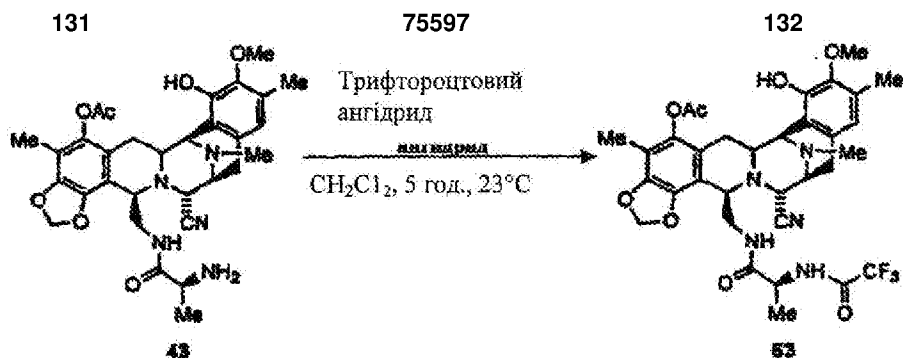
1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 7,74-7,47 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 6,40 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,47 (т, $J=6$ Гц,

1H), 4,12-4,09 (м, 3H), 3,93 (шир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,38 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,29 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,00 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,79-2,78 (м, 1H), 2,65 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,84-1,80 (м, 1H), 0,85-0,84 (м, 3H);

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

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

Приклад 47



До розчину сполуки 43 (10мг, 0,0169ммоль) в CH₂Cl₂ (0,2мл) додають трифтороцтовий ангідрид (2,38мкл, 0,0169ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують протягом 5год., а потім розчин розбавляють CH₂Cl₂ (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 53 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 5:1).

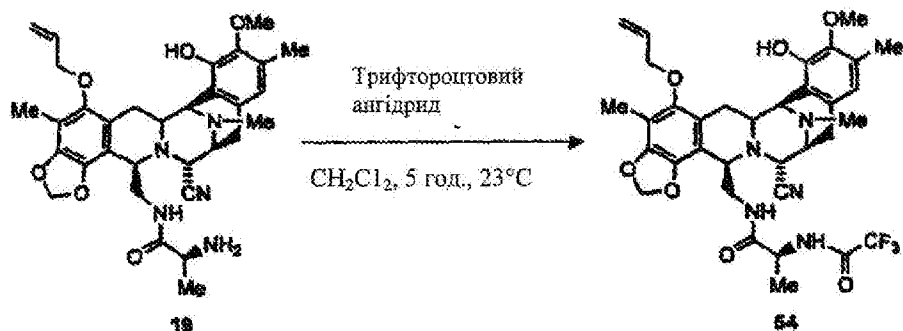
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,45 (с, 1H), 6,00 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,90 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 4,12 (д, J=2,1Гц, 1H), 4,08 (д, J=1,8Гц, 1H), 3,78-3,56 (м, 3H), 3,72 (с, 3H),

3,40 (д, J=8,1Гц, 1H), 3,25 (д, J=9,3Гц, 1H), 3,00 (дд, J₁=8,4Гц, J₂=18,0Гц, 1H), 2,77 (дд, J₁=2,1Гц, J₂=15,9Гц, 1H), 2,68 (д, J=18,6Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,75 (дд, J₁=11,4Гц, J₂=15,9Гц, 1H), 0,69 (д, J=6,3Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 170,1, 168,6, 156,0, 147,0, 144,6, 143,0, 140,6, 140,4, 131,0, 129,4, 120,9, 120,7, 117,6, 116,8, 112,4, 112,1, 101,6, 60,5, 59,0, 57,1, 56,3, 55,6, 55,2, 48,7, 41,6, 39,4, 26,5, 24,9, 20,2, 17,8, 15,4, 9,2.

ESI-MC m/z: Обчислено для C₃₃H₃₆F₃N₅O₈: 687,63. Знайдено (M+H)⁺: 688,66.

Приклад 48



До розчину сполуки 19 (11мг, 0,0169ммоль) в CH₂Cl₂ (0,2мл) додають трифтороцтовий ангідрид (2,38мкл, 0,0169ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішують протягом 5год., а потім розчин розбавляють CH₂Cl₂ (5мл) і промивають 0,1н HCl (3мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, гексан:етилацетат, 3:2) з одержанням сполуки 54 (10,7мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,6 (етилацетат:метанол, 5:1).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,33 (д, J=6,3Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,04 (м, 1H), 5,95 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,84 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,32 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 4,11 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,51

(м, 1H), 3,37 (д, J=7,8Гц, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (дд, 1H, J₁=8,1Гц, J₂=18,3Гц, 1H), 2,60 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (дд, J₁=12Гц, J₂=16,2Гц, 1H), 0,82 (д, J=7,2Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 170,0, 156,0, 148,4, 147,1, 144,3, 143,0, 138,7, 133,8, 130,5, 129,4, 120,6, 120,4, 117,6, 117,5, 117,0, 113,5, 112,5, 112,4, 101,1, 74,1, 66,8, 60,4, 59,3, 56,9, 56,6, 56,3, 55,4, 48,7, 41,6, 40,1, 26,2, 25,0, 17,6, 15,4, 9,1.

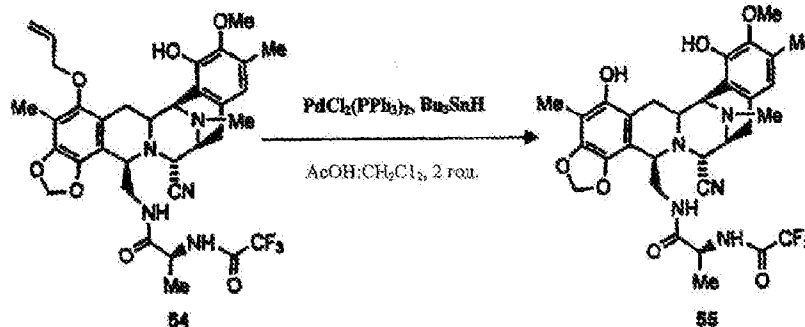
ESI-MC m/z: Обчислено для C₃₅H₃₉F₃N₅O₇: 685,69. Знайдено (M+H)⁺: 686,3.

Приклад 49

133

75597

134



До розчину сполуки 54 (100мг, 0,415ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) додають оцтову кислоту (40мл), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (8,4мг, 0,012ммоль) і Bu_3SnH (157мл, 0,56ммоль) при 23°C . Після перемішування при цій температурі протягом 2год., реакційну суміш виливають на шар флеш-колони (SiO_2 , градієнт гексан-гексан:етилацетат, 2:1) з одержанням сполуки 55 (90мг, 96%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,6 (гексан:етилацетат, 1:2).

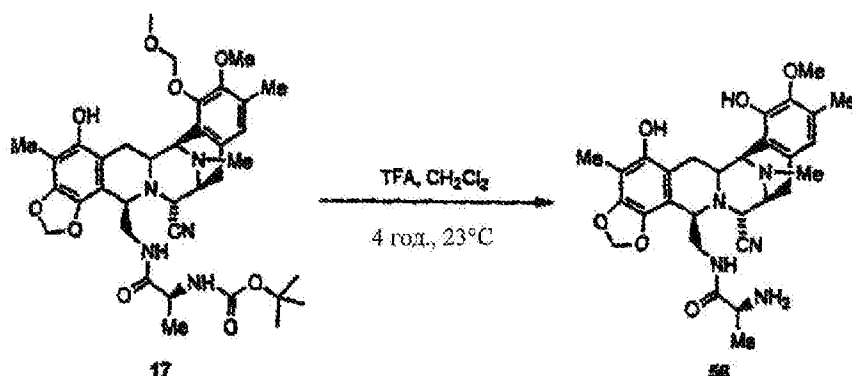
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,55 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,90 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,82 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,37 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 1H), 4,15 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,04 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 3,70 (с, 3H),

3,66-3,53 (м, 2H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,19-3,15 (д, $J=11,7\text{Гц}$, 1H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,56 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,91 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 0,84 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,1, 156,3, 147,3, 144,9, 144,4, 143,3, 136,7, 130,7, 129,3, 120,6, 117,6, 117,4, 114,4, 112,1, 107,7, 101,0, 85,8, 60,5, 59,3, 56,5, 56,4, 56,2, 55,2, 48,9, 41,6, 40,9, 25,7, 25,3, 18,0, 15,6, 8,7.

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

Приклад 50



До розчину сполуки 17 (200мг, 0,288ммоль) в CH_2Cl_2 (1,44мл) додають трифтороцтову кислоту (888мл, 11,53ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 4год. при 23°C . Реакцію гасять при 0°C насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) і екстрагують CH_2Cl_2 ($2 \times 70\text{мл}$). Об'єднані органічні шари сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 56 (147мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують в наступних реакціях без додаткового очищення.

Rf: 0,19 (етилацетат:метанол, 5:1).

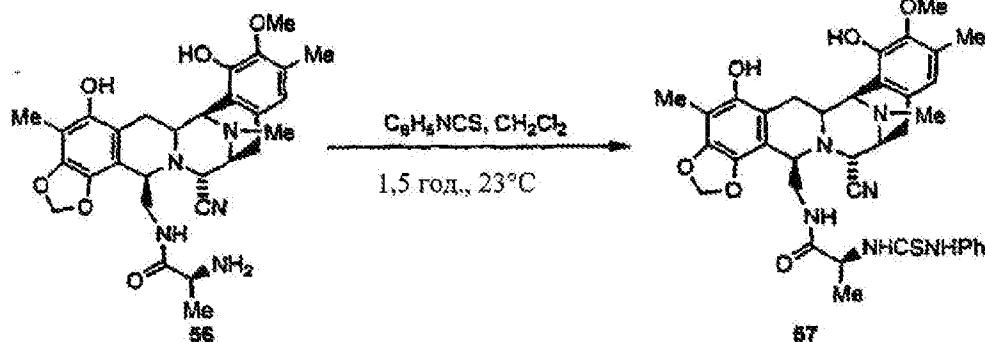
^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 6,48 (с, 1H), 5,88 (д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 5,81 (д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 4,35 (д,

$J=2,4\text{Гц}$, 1H), 4,15 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 3,99-3,98 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,52-2,96 (м, 7H), 2,68 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,85 (дд, $J_1=11,7\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 0,91 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CD_3OD): δ 173,2, 149,1, 145,6, 144,9, 138,0, 132,2, 130,6, 121,4, 119,6, 117,4, 114,3, 109,2, 102,5, 82,3, 60,4, 58,4, 58,3, 57,8, 56,6, 50,1, 42,3, 41,6, 27,8, 26,2, 19,5, 15,5, 9,8.

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: 549,62. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 550,3.

Приклад 51



До розчину сполуки 56 (10мг, 0,018ммоль) в CH_2Cl_2 (0,4мл) додають фенілізотіоціанат (13мл, 0,109ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 1,5год. Суміш концентрують у вакуумі, і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт гексан - гексан:етилацетат, 1:1) з одержанням сполуки 57 (8мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,57 (етилацетат:метанол, 10:1).

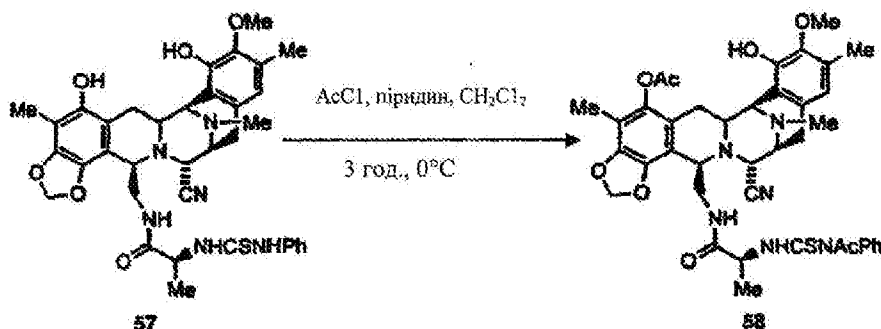
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,88 (шир.с, 1H), 7, 41-7,36 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,02-7,00 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 6,71 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,17 (шир.с, 1H), 5,93 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,83 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H), 4,16 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 4,02 (д,

$J=2,4\text{Гц}$, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,35 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,50 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,15-2,09 (дд, $J_1=11,4\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 1,95 (с, 3H), 0,88 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 3H);

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

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 684,81. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 685,3.

Приклад 52



До розчину сполуки 57 (45мг, 0,065ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5мл) додають ацетилхлорид (4,67мл, 0,065ммоль) і піридин (5,3мл, 0,065ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішують протягом 3год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, 40:60) з одержанням сполуки 58 (14мг, 28%) у вигляді білої твердої речовини.

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 11,90 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 7,4 5-7,40 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,00 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,89 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,37 (т, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 4,48 (м, 1H),

4,23 (шир.с, 1H), 4,07 (шир.с, 2H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,85 (дд, $J_1=11,4\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 1,66 (с, 3H), 0,82 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 3H).

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

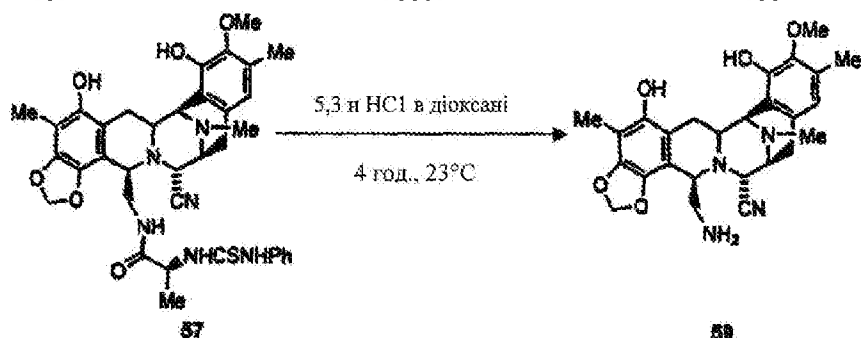
ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: 768,88. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 769,2.

Приклад 53

137

75597

138



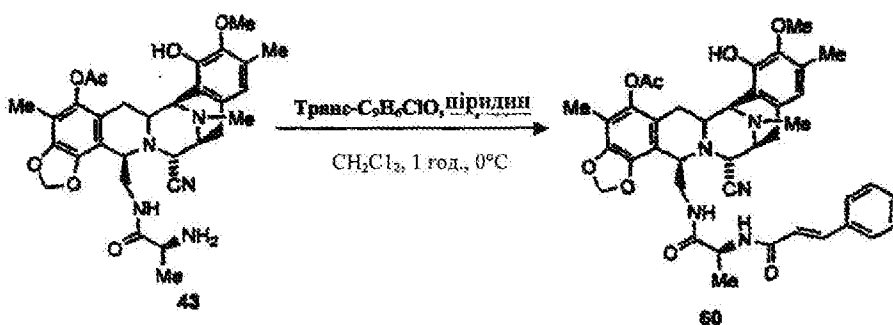
До розчину сполуки 57 (130мг, 0,189ммоль) в діоксані (1мл) додають 5,3н НСl/діоксан (1,87мл), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 4год. Потім до цієї реакційної суміші додають CH_2Cl_2 (15мл) і H_2O (10мл), і органічний шар декантують. Водну фазу підлогувають насиченим водним бікарбонатом натрію (60мл) (рН=8) при 0°C, а потім екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (сульфатом натрію) і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 59 (63мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf: 0,15 (етилацетат:метанол, 5:1).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,67 (с, 1H), 5,99 (д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,10 (шир.с, 1H), 4,32 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 4,25 (дд, $J_1=3,6\text{Гц}$, $J_2=9,3\text{Гц}$, 1H), 3,7 (с, 3H), 3,71-3,64 (м, 2H), 3,50 (дд, $J_1=2,4\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,16 (дд, $J_1=3,6\text{Гц}$, $J_2=12,9\text{Гц}$, 1H), 2,57 (дд, $J_1=9,3\text{Гц}$, $J_2=12,9\text{Гц}$, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,91 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H).

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$: 478,5. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 479,3.

Приклад 54



До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають цинамоїлхлорид (5,63мг, 0,0338ммоль) і піридин (2,73мл, 0,0338ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н НСl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc:MeOH, 20:1) з одержанням сполуки 60 (22мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

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

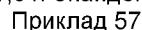
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,51 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,36 (шир.д, $J=15,9\text{Гц}$, 2H), 6,01 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,90 (шир.д, $J=1,5\text{Гц}$, 2H), 5,42 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 1H), 4,12-

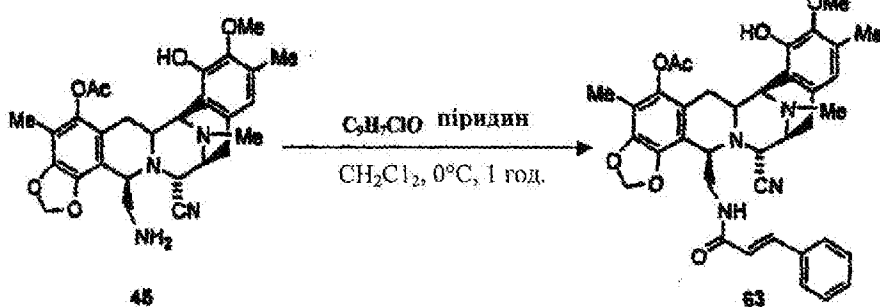
4,07 (м, 3H), 3,96-3,95 (м, 1H), 3,73 (шир.с, 3H), 3,58 (шир.с, 2H), 3,39 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 3,25 (д, $J=11,7\text{Гц}$, 1H), 3,0 (дд, $J_1=7,5\text{Гц}$, $J_2=17,7\text{Гц}$, 1H), 2,78 (д, $J=15,9\text{Гц}$, 1H), 2,67 (д, $J=16,5\text{Гц}$, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,82 (дд, $J_1=11,4\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 0,83 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 172,0, 165,0, 146,9, 144,6, 143,1, 141,0, 140,5, 134,8, 131,0, 129,7, 129,1, 128,8, 127,8, 125,5, 123,8, 123,0, 121,1, 120,5, 117,7, 116,9, 112,8, 112,0, 101,9, 60,6, 59,2, 57,1, 56,4, 55,9, 55,3, 48,8, 41,7, 40,0, 26,5, 25,1, 20,3, 18,5, 15,7, 9,3.

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8$: 721,8. Знайдено $(\text{M}+\text{H})^+$: 722,3.

Приклад 55





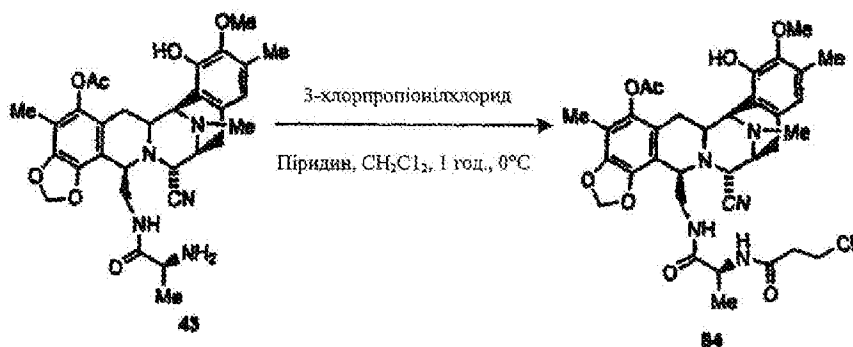
До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають цинамоїлхлорид (6,06мг, 0,0364ммоль) і піридин (2,95мл, 0,0364ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 20:1) з одержанням сполуки 63 (20,1мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,29 (м, 5H), 6,42 (с, 1H), 6,01 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,92 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,24 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 4,12-4,08 (м, 3H), 3,66-3,64 (м, 2H), 3,58 (шир.с, 3H), 3,36 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 3,29 (д, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 2,98 (дд, $J_1=8,1\text{Гц}$, $J_2=18\text{Гц}$, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,29 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,84 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H).

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

Приклад 58

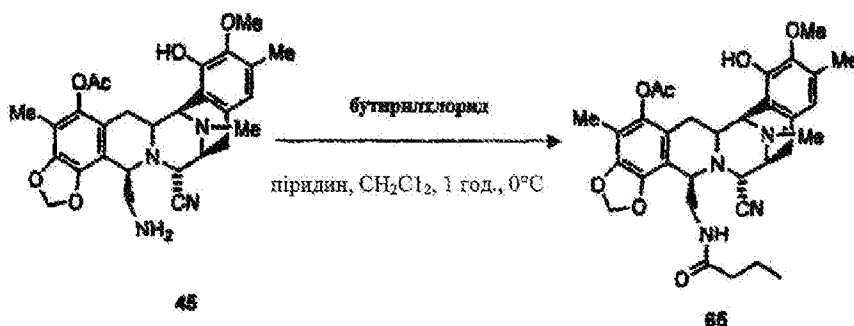


До розчину сполуки 43 (20мг, 0,0338ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають 3-хлорпропіонілхлорид (3,22мл, 0,0338ммоль) і піридин (2,73мл, 0,0338ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок вважають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 20:1) з одержанням сполуки 64 (20,5мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини.

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,48 (с, 3H), 6,28 (м, 1H), 5,99 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,86 (шир.с, 1H), 5,31 (м, 1H), 4,08-4,07 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,72-3,53 (м, 5H), 3,39 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 3,24 (д, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 3,00 (дд, $J_1=8,1\text{Гц}$, $J_2=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,79 (д, $J=13,5\text{Гц}$, 1H), 2,50 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,0 (с, 3H), 1,79 (дд, $J_1=12,3\text{Гц}$, $J_2=14,8\text{Гц}$, 1H), 0,81 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 3H).

Приклад 59



До розчину сполуки 43 (19мг, 0,0364ммоль) в CH_2Cl_2 (0,3мл) додають бутирилхлорид (3,78мл, 0,0364ммоль) і піридин (2,95мл, 0,0364ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., а потім розчин розбавляють CH_2Cl_2 (10мл) і промивають 0,1н HCl (5мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 20:1) з одержанням сполуки 64 (19мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

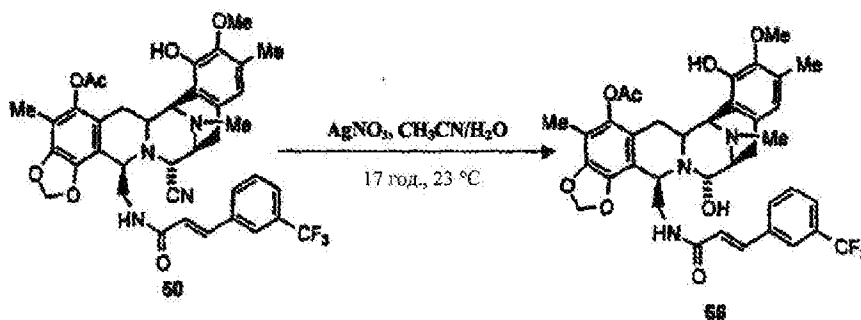
Rf: 0,60 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:1).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,50 (с, 1H), 5,98 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,75 (с, 1H),

5,01 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 4,10-4,03 (м, 1H), 4,06 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,29 (д, $J=12,0\text{Гц}$, 1H), 3,02 (дд, $J_1=7,8\text{Гц}$, $J_2=17,7\text{Гц}$, 1H), 2,79 (д, $J=14,1\text{Гц}$, 1H), 2,56 (д, $J=18,3\text{Гц}$, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,28-1,16 (м, 2H), 0,68 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

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

Приклад 60



До розчину сполуки 50 (31,7мг, 0,044ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5мл/0,5мл) додають AgNO_3 (225мг, 1,32ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 17 год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водну насичену NaHCO_3 (10мл) і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:1) з одержанням сполуки 66 (16мг, 51%) у вигляді білої твердої речовини.

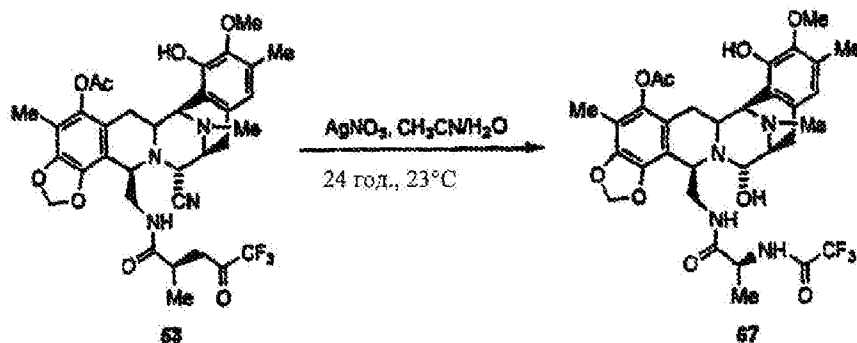
Rf: 0,26 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:1).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,66-7,42 (м, 4H),

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

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

Приклад 61



До розчину сполуки 53 (57мг, 0,0828ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5мл/0,5мл) додають AgNO_3 (650мг, 3,81ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24 год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водну насичену NaHCO_3 (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Зали-

шок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:1) з одержанням сполуки 67 (28мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,47 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 4,51 (шир.с, 1H), 4,41 (шир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,00 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,64 (шир.с, 1H), 3,46

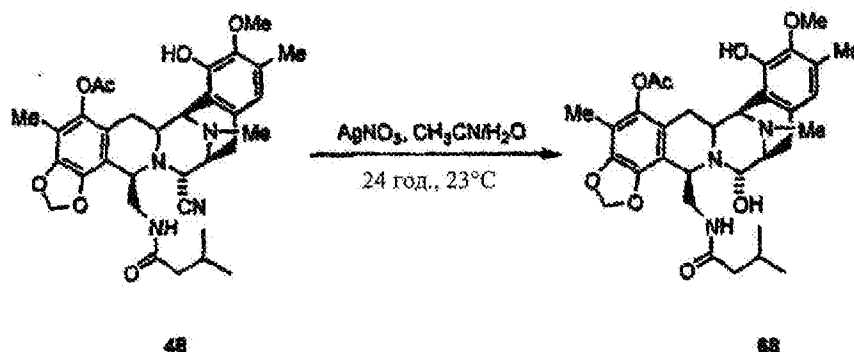
145

(д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,34 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,95 (дд, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,70 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,68

75597

146

(дд, $J_1=12$ Гц, $J_2=15,6$ Гц, 1H), 0,86 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).
ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{32}H_{37}F_3N_4O_9$:
678,66. Знайдено (M^+-17): 661,2.
Приклад 62

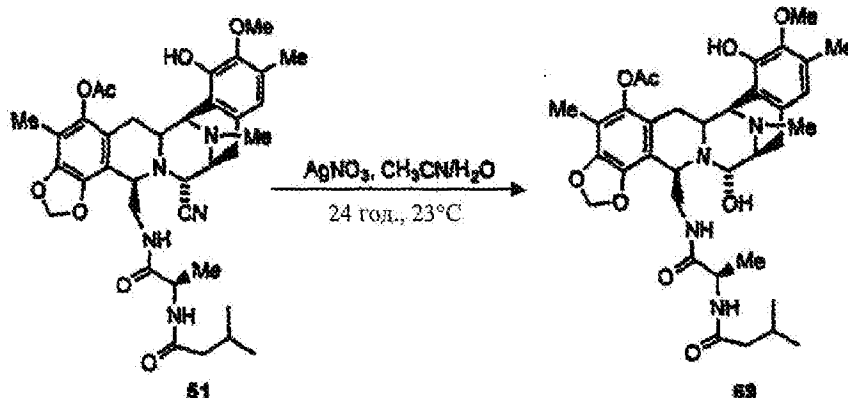


До розчину сполуки 48 (32мг, 0,0529ммоль) в CH_3CN/H_2O (1,5мл/0,5мл) додають $AgNO_3$ (270мг, 1,58ммоль) і реакційну суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водну насичену $NaHCO_3$ (10мл) при $0^\circ C$ і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 68 (18мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини.

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

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,50 (с, 1H), 5,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,01 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,96 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=18,0$ Гц, 1H), 2,70 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 2,40 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,30 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 1H), 0,69 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,58 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Приклад 63



До розчину сполуки 51 (27мг, 0,04ммоль) в CH_3CN/H_2O (1,5мл/0,5мл) додають $AgNO_3$ (204мг, 1,19ммоль) і реакційну суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водну насичену $NaHCO_3$ (10мл) при $0^\circ C$, і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целіту і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc:MeOH, 5:1) з одержанням сполуки 69 (10мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf:0,38 (EtOAc:MeOH, 5:1).

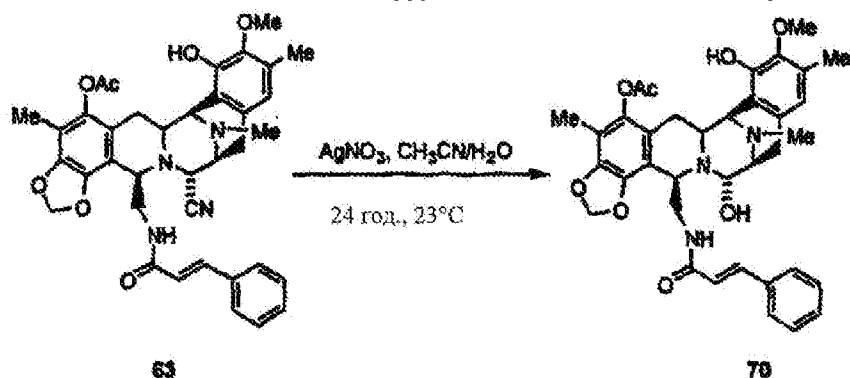
1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 6,42 (с, 1H), 6,16 (шир. с, 1H), 5,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 4,11-4,09 (м, 1H), 4,00 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,41-3,32 (м, 3H), 3,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,94 (дд, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,70 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,00-1,86 (м, 3H), 1,73 (м, 1H), 0,87 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).

Приклад 64

147

75597

148



63

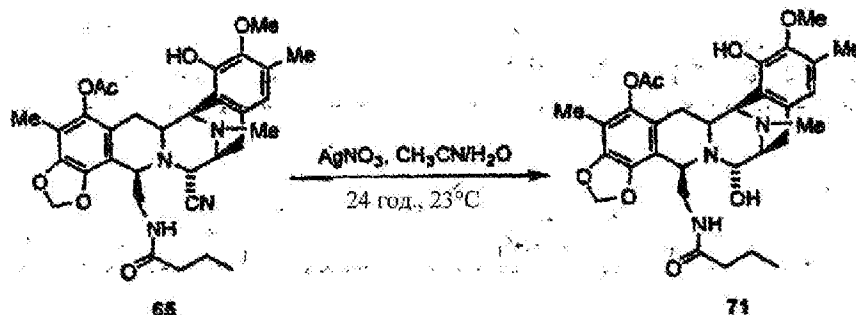
70

До розчину сполуки 63 (15мг, 0,023ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5мл/0,5мл) додають AgNO_3 (118мг, 0,691ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водний насичений NaHCO_3 (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:1) з одержанням сполуки 70 (20,1мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

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

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,38-7,28 (м, 5H), 6,48 (с, 1H), 5,98 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,91 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 5,38 (шир.д, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02 (д, $J=2,7\text{Гц}$, 1H), 3,78-3,65 (м, 5H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,17 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 2,94 (дд, $J_1=7,8\text{Гц}$, $J_2=17,7\text{Гц}$, 1H), 2,73 (д, $J=16,8\text{Гц}$, 1H), 2,45 (д, $J=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,77 (дд, $J_1=12,0\text{Гц}$, $J_2=15,3\text{Гц}$, 1H).

Приклад 65



65

71

До розчину сполуки 65 (25мг, 0,042ммоль) в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5мл/0,5мл) додають AgNO_3 (215,56мг, 1,269ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 24год. Потім додають насичений розчин солі (10мл) і водну насичену NaHCO_3 (10мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 15 хвилин, фільтрують через шар целюти і промивають CH_2Cl_2 (20мл). Розчин декантують і органічний шар сушать і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:2) з одержанням сполуки 71 (16мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf:0,05 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 5:2).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 5,650 (с, 1H), 5,95 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,45 (д, $J=3,3\text{Гц}$, 1H), 4,37 (шир.с, 1H), 4,11 (шир.д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 4,01 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,71-3,69 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 1H), 3,24 (д, $J=13,5\text{Гц}$, 1H), 3,15 (д, $J=9,3\text{Гц}$, 1H), 2,95 (дд, $J_1=8,1\text{Гц}$, $J_2=17,7\text{Гц}$, 1H), 2,70 (д, $J=15,6\text{Гц}$, 1H), 2,40 (д, $J=18,0\text{Гц}$, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,52-1,17 (м, 2H), 0,66 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

Процедури ферментації

Приклад А

Посівне середовище YMP3, що містить 1% глюкози; 0,25% м'ясного екстракту; 0,5% бacto-пептона; 0,25% NaCl ; 0,8% CaCO_3 , інокулювали 0,1% замороженим вегетативним штамом мікроорганізму, штамом A2-2 *Pseudomonas fluorescens*, і інкубували на роторному шейкері (250об./хв.) при 27°C . Після 30-годинного інкубування, посівну культуру переносили у ферментер, що перемішується, що містить продукуюче середовище, що складається з 2% декстрози; 4% маніту, 2% сухих пивних дріжджів (Vitalvor® Biolux, Belgium); 1% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 0,04% K_2HPO_4 ; 0,8 KCl ; 0,001% FeCl_3 ; 0,1% L-Tyr; 0,8% CO_3Ca ; 0,05% ППГ-2000; 0,2% протисліняючого силікону (ASSAF-100, RHODIA UK). Стерилізацію здійснювали протягом 30 хвилин при 122°C . Інокульований об'єм складав 2% (об./об.). Температура складала 27°C (0-16год.), а після 16год. і до завершення процесу (41год.) вона складала 24°C . Тиск розчиненого кисню складав понад 25%. Через 28 годин і до завершення процесу, рН регулювали, підтримуючи при 6,0, додаванням розбавленої сірчаної кислоти. Надмірний тиск становив 0,5бар. Через 16год. і до завершення

процесу додавали 1% маніту або сорбіту (протягом 2 днів) і 2% - протягом трьох днів процесу ферментації.

Через 41 або 64 години, ферментаційний бульйон повинен бути екстрагований для виділення сафракцину В або KCN-обробки освітленого бульйону для виділення сафракцину В-ціано.

Приклад В

Одержання сафракцину В-ціано з неочищеного екстракту

Після освітлення або фільтрації ферментаційного бульйону при рН 6, тверді речовини видалялися. Освітлений бульйон доводили до рН 9,5 розбавленим гідроксидом натрію і двічі екстрагували сумішшю етилацетату і метилхлориду або бутилацетату, 2:1 (об./об.). Екстракцію здійснювали в посудині, що перемішується, протягом 20 хвилин, при цьому, температуру суміші підтримували при 8-10°C. Дві фази розділяли на центрифугу, призначеній для розділення двох рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію або заморожували, а потім фільтрували для видалення льоду. Цю органічну фазу (етилацетатний шар) випаровували до одержання неочищеного масляного екстракту.

Приклад С

Одержання сафракцину В-ціано з освітленого бульйону

Після освітлення або фільтрації ферментаційного бульйону при рН 6, тверді речовини видалялися. Освітлений бульйон доводили до рН 3,9 концентрованою оцтовою кислотою. До освітленого бульйону додавали 0,5 грами на літр KCN і інкубували при 20°C протягом 1 години при помішуванні. Потім, температуру знижували до 15°C, і рН доводили до 9,5 розбавленим гідроксидом натрію і двічі екстрагували етилацетатом 2:1,5 (об./об.). Екстракцію здійснювали в посудині, що перемішується, протягом 20 хвилин, при цьому, температуру суміші підтримували при 8-10°C. Дві фази розділяли на центрифугу, призначеній для розділення двох рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію. Цю органічну фазу (етилацетатний шар) випаровували з одержанням неочищеного масляного екстракту. Одержаний екстракт очищали колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт етилацетат:метанол, 20:1-10:1-5:1) і одержували сполуку 2 з кількісним виходом у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Rf:0,55 (етилацетат:метанол, 5:1); t_R=19,9хв. [ВЕРХ, Delta Pack C4, 5мкм, 300А, 150×3мм, λ=215нм, швидкість потоку = 0,7мл/хв., темп.=50°C, град.: CH₃СМ-вод. NaOAc (10мМ) 85%-70% (20')];

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,54 (дд, J₁=4,4Гц, J₂=8,4Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,12 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,04 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (шир.с, 1H), 3,65 (ддд, J₁=1,5Гц, J₂=8,7Гц, J₃=9,9Гц, 1H), 3,35 (шир.д, J=8,4Гц, 1H), 3,15-2,96 (м, 4H), 2,92 (кв, J=7,2Гц, 1H), 2,47 (д, J=18,3Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (с, 3H) 1,83 (с, 3H), 1,64 (ддд, J₁=2,7Гц, J₂=11,1Гц, J₃=14,1Гц, 1H), 0,79, (д, J=7,2Гц, 3H);

¹³C ЯМР {75МГц, CDCl₃): δ 186,0 (кв), 175,9 (кв), 156,2 (кв), 146,8 (кв), 142,8 (кв), 140,7 (кв), 136,6 (кв), 130,5 (кв), 128,8 (кв), 127,0 (кв), 120,5

(с), 117,4 (кв), 116,5 (кв), 60,8 (т), 60,4 (с), 58,7 (т), 56,2 (с), 55,7 (с), 54,8 (с), 54,8 (с), 54,4 (с), 50,0 (с), 41,6 (т), 39,8 (д), 25,2 (д), 24,4 (д), 21,2 (т), 15,5 (т), 8,4 (т).

ESI-MC m/z: Обчислено для C₂₉H₃₅N₅O₆: 549,6. Знайдено (M+Na)⁺: 572,3.

Приклад D

Середовище (50л), що складається з декстрози (2%), маніту (4%), сухих пивних дріжджів (2%), сульфату амонію (1%), вторинного фосфату калію (0,04%), хлориду калію (0,8%), 6-гідрату хлориду заліза (III) (0,001%), L-тирозину (0,1%), карбонату кальцію (0,8%), поліпропіленгліколю 2000 (0,05%) і протиспінювача ASSAF 1000 (0,2%) виливали в чан ферментера загальною місткістю 75л, і, після стерилізації, інокулювали посівною культурою (2%) штаму A2-2 (PERM BP-14) і здійснювали культивування з аерацією і помішуванням при 27°C-24°C протягом 64 годин (аерація - 75л в хвилину, і перемішування - від 350 до 500об./хв.). рН регулювали шляхом автоматичної подачі розбавленої сірчаної кислоти після 27 годин і до закінчення процесу. Після 16 годин і до закінчення процесу додавали 2% маніт. Одержане таким чином культуральне середовище (45л), після видалення клітин центрифугуванням, доводили до рН 9,5 розбавленим гідроксидом натрію і двічі екстрагували 25 літрами етилацетату. Суміш вміщували в посудину на 20 хвилин з перемішуванням при 8°C. Дві фази розділяли на центрифугу, призначеній для розділення двох рідких фаз. Органічні фази заморожували при -20°C і фільтрували для видалення льоду, лід випаровували, і фази упарювали до одержання 40г темного неочищеного масляного екстракту. Після введення ціанідної групи і очищення одержували 3,0 грамів сафракцину В-ціано.

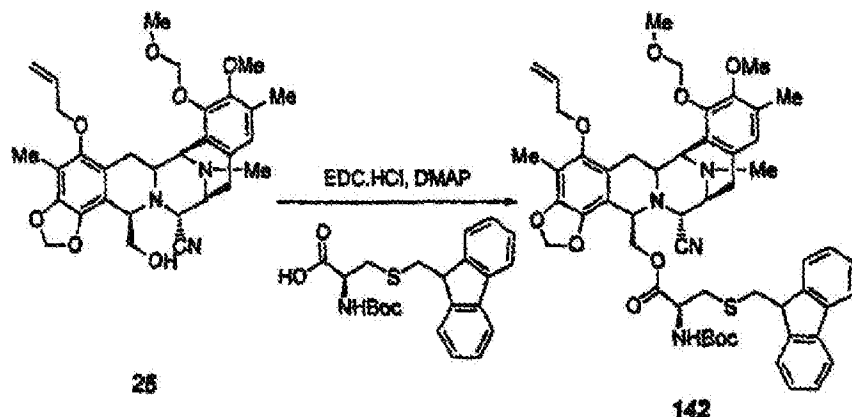
Приклад E

Середовище (50л), що складається з декстрози (2%), маніту (4%), сухих пивних дріжджів (2%), сульфату амонію (1%), вторинного фосфату калію (0,02%), хлориду калію (0,2%), 6-гідрату хлориду заліза (III) (0,001%), L-тирозину (0,1%), карбонату кальцію (0,8%), поліпропіленгліколю 2000 (0,05%) і протиспінювача ASSAF 1000 (0,2%), виливали в чан ферментера загальною місткістю 75л, і інокулювали, після стерилізації, посівною культурою (2%) штаму A2-2 (FERM BP-14) і здійснювали культивування з аерацією і перемішуванням при 27°C-24°C протягом 41 години (аерація 75л в хвилину і перемішування - від 350 до 500об./хв.). рН регулювали шляхом автоматичної подачі розбавленої сірчаної кислоти після 28 годин і до закінчення процесу. Після 16 годин і до закінчення процесу додавали 1% маніт. Одержане таким чином культуральне середовище (45л), після видалення клітин центрифугуванням, доводили до рН 3,9 додаванням 200мл конц. оцтової кислоти. Потім додавали 25 грамів 97% ціаніду калію і, після перемішування протягом 1 години при 20°C, рН доводили до 9,5 додаванням 1500мл 10% розчину гідроксиду натрію. Після цього, суміш екстрагували 35 літрами етилацетату. Суміш вміщували в посудину на 20 хвилин з перемішуванням при 8°C. Дві фази розділяли на центрифугу, призначеній для розділення двох

рідких фаз. Органічну фазу сушили безводним сульфатом натрію і випаровували з одержанням 60г темного неочищеного масляного екстракту.

Після хроматографії одержували 4,9 грами сафракцину В-ціано.

Приклад 66



До розчину, що перемішується, сполуки 25 (7,83г, 0,0139моль) і комерційно доступного похідного Вос-Cys (Fm) (Bachera) (8,33г, 35,04ммоль) в дихлорметані (535мл) в атмосфері аргону при 23°C додають диметиламінопіридин (4,28г, 35,04ммоль) і гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (6,66г, 35,04ммоль). Потім суміш перемішують при 23°C протягом 2,5 години. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (500мл), органічну фазу відділяють і водний шар піддають зворотній екстракції дихлорметаном (250мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують досуха при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:4 до 2:1, з одержанням сполуки 142 (12,21г, 93%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Rf=0,35, гексан:EtOAc, 1:1.

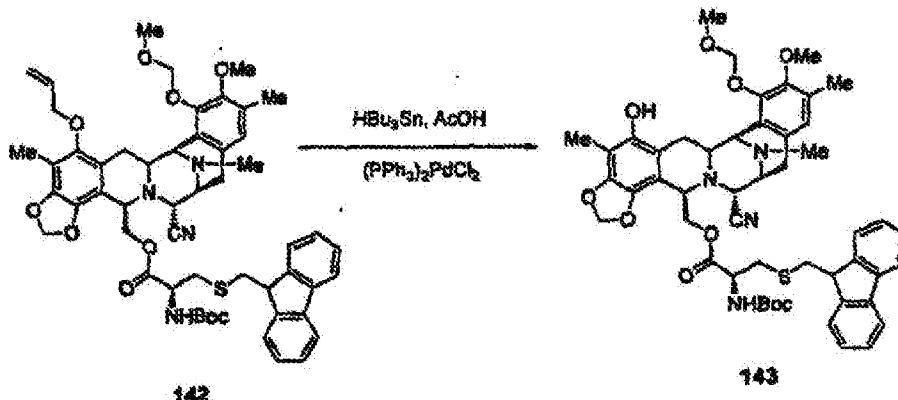
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,72 (д, J=7,3, 2,7Гц 2H), 7,55 (дд, J₁=14,6, J₂=7,6, 2H), 7,40-7,34

(м, 2H), 7,30-7,24 {м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,08-5,99 (м, 1H), 5,91 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,80 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,39 (дд, J₁=17,3, J₂=1,7Гц 1H), 5,24 (дд, J₁=10,5, J₂=1,7Гц, 1H), 5,09 (AB, J=4,48Гц, 2H), 5,07 (т, J=7,8Гц, 1H), 4,34-4,29 (м, 2H), 4,17 (д, J=1,9Гц, 1H), 4,16-4,04 (м, 4H), 4,02-3,96 {м, 2H), 3,93 (т, J=5,3Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,32 (д, J=8,0, 1H), 3,23-3,17 (м, 2H), 3,0-2,89 (м, 3H), 2,65-2,57 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,76 (дд, J₁=16,3, J₂=12,7Гц, 1H), 1,45, 1,44 (с, 9H);

¹³C-ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 170,9, 155,3, 148,9, 148,6, 146,1, 146,0, 144,7, 141,2, 141,1, 139,4, 134,0, 131,0, 130,1, 127,8, 127,2, 125,2, 125,0, 124,3, 121,3, 121,2, 120,1, 118,1, 117,6, 112,9, 101,4, 99,5, 80,3, 74,2, 65,6, 60,4, 60,1, 57,9, 57,4, 57,2, 57,1, 56,9, 55,6, 53,2, 47,0, 41,8, 41,7, 36,7, 35,3, 28,5, 26,6, 25,3, 15,9, 9,4.

ESI-MC m/z: Обчислено для $C_{53}H_{60}N_4O_{10}S$:
945.13. Знайдено $(M+1)^+$: 946.3.

Приклад 67



До розчину, що перемішується, сполуки, 142 (12,01г, 0,0127моль) в дихлорметані (318мл) в атмосфері аргону при 23°C додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,71г, 1,015ммоль) і оцтову кислоту (3,6мл, 0,176моль). Потім краплями додають гідрид трибутилолова

(10,27мл, 0,037моль). Суміш перемішують при 23°C протягом 10 хвилин. Потім реакційну суміш фільтрують через колонку з силікагелем, компактно упаковану гексаном. Після елюювання сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:4, 1:1 до 7:3, одержують сполуку 143 (10,89г, 95%) у

вигляді жовтої твердої речовини.

Rf=0,25 гексан: EtOAc, 2:1.

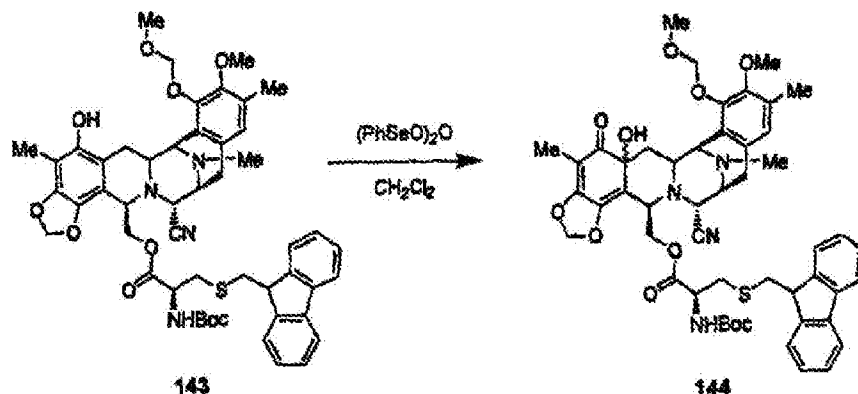
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,72 (д, $J=7,6\text{Гц}$, 1H), 7,61 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 7,52 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 7,37 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,87 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,76 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,58 (шир.с, 1H), 5,31 (д, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 5,17 (д, $J=5,6\text{Гц}$, 1H), 4,91 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,17-4,06 (м, 4-6H), 3,85 (т, $J=5,7\text{Гц}$, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,34 (шир.д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 3,23 (шир.д, $J=11,2\text{Гц}$, 1H), 3,06 (шир.д, $J=12,9\text{Гц}$, 1H), 3,04-2,86 (м, 3H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,80 (дд, $J_1=11,5\text{Гц}$, $J_2=15,8\text{Гц}$, 1H), 1,45 (с,

9H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 175,3, 170,5, 154,9, 149,1, 147,6, 145,9, 145,8, 145,7, 144,5, 140,9, 140,8, 136,1, 130,9, 127,4, 126,9, 124,3, 124,7, 122,9, 119,7, 117,6, 112,3, 111,4, 106,6, 100,7, 99,7, 80,0, 64,2, 60,3, 59,8, 57,6, 57,0, 56,5, 56,4, 55,2, 52,7, 46,7, 46,5, 41,4, 41,3, 36,9, 36,6, 34,9, 28,2, 26,0, 24,9, 20,9, 20,7, 15,7, 14,1, 8,5.

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 905,5. Знайдено $(M+1)^+$: 906,3.

Приклад 68



До розчину сполуки 143 (10г, 0,011моль) в безводному дихлорметані (185мл) при -10°C (температура бані -15°C) додають розчин бензолселенінового ангідриду (5,7г, 0,011моль) в безводному дихлорметані (185мл), відкидаючи при цьому будь-яку білу тверду речовину, присутню в розчині. Суміш перемішують протягом 10 хвилин при тій же температурі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (200мл) і додають, при -10°C , насичений водний розчин бікарбонату натрію (500мл). Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:1, 3:2, 7:3 до 4:1, з одержанням сполуки 144 (9,34г, 92%) у вигляді жовтої твердої речовини. Очищену хроматографією тверду речовину розчиняють в дихлорметані (250мл), додають вугілля (3,3г) і суспензію перемішують при 23°C протягом 1 години. Суміш фільтрують через целіт і цей целіт промивають дихлорметаном (80мл). Розчинник випаровують при зниженому тиску, підтримуючи температуру $25-30^\circ\text{C}$, внаслідок чого одержують сполуку 144 (8,96г, 88%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Rf= 0,30 і 0,25 (суміш ізомерів) гексан: EtOAc, 1:1.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) (суміш ізомерів) δ 7,73-7,61 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,34 (м, 2H), 5,08 (AB сист., $J_{AB}=6,7\text{Гц}$, 1H), 5,00 (AB сист., $J_{AB}=5,9\text{Гц}$, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,38 (дд, $J_1=4,9\text{Гц}$, $J_2=12,9\text{Гц}$, 1H), 4,21 (дд, $J_1=6,3\text{Гц}$, $J_2=12,9\text{Гц}$, 1H), 4,11 (т, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 4,02 (м, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 3,15 (дд, $J_1=1,8\text{Гц}$, $J_2=6,2\text{Гц}$, 2H), 3,07 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 2,94 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,08 (дд, $J_1=2,4\text{Гц}$, $J_2=13,9\text{Гц}$, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,43 (с, 9H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) (суміш ізомерів) δ 200,6, 171,2, 160,4, 155,6, 148,9, 148,8, 148,3, 145,9, 145,8, 141,3, 141,2, 138,7, 130,9, 127,9, 127,4, 127,3, 127,3, 125,3, 125,1, 124,2, 120,1, 117,1, 111,9, 108,5, 105,0, 104,7, 101,7, 101,3, 99,5, 99,4, 80,5, 72,5, 70,8, 60,5, 60,1, 58,4, 58,0, 57,9, 56,9, 56,8, 56,3, 55,9, 55,5, 55,4, 53,8, 53,7, 47,1, 42,0, 41,8, 41,5, 37,4, 37,3, 35,6, 35,5, 28,5, 25,8, 25,7, 16,1, 16,0, 7,7, 7,3.

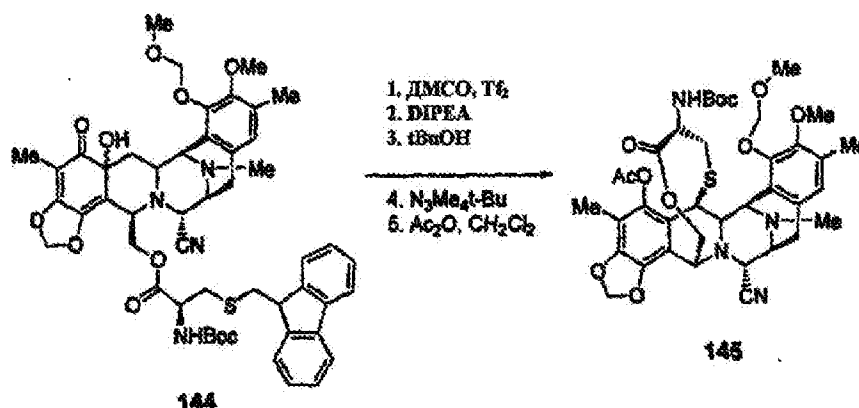
ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 921,3. Знайдено $(M+1)^+$: 922,3.

Приклад 69

155

75597

156



До розчину ДМСО (3,44мл) в безводному дихлорметані (396мл) в атмосфері аргону при -78°C додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (3,27мл, 19,45ммоль) і суміш перемішують при цій температурі протягом 20 хвилин. Потім додають розчин сполуки 144 (8,92г, 9,6ммоль) в безводному дихлорметані (124мл) при -78°C і суміш перемішують в атмосфері аргону при -40°C протягом 35 хвилин. Потім додають діізопропілетиламін (13,5мл, 73,43ммоль) і суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 45 хвилин при 0°C. Після цього додають трет-бутанол (3,65мл, 38,6ммоль) і трет-бутилтетраметилгуанідин (11,6мл, 67,46ммоль), і суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 40 хвилин при 23°C. Потім додають оцтовий ангідрид (9,15мл, 96,78 ммоль) і реакційну суміш перемішують ще 1 годину при 23°C. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (250мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (500мл). Органічний шар відділяють і послідовно промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (500мл). Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску, підтримуючи темпе-

ратуру при 25-30°C. Неочищену тверду речовину очищують колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:4 до 2:3, з одержанням сполуки 145 (4,99г, 68%) у вигляді жовтої твердої речовини.

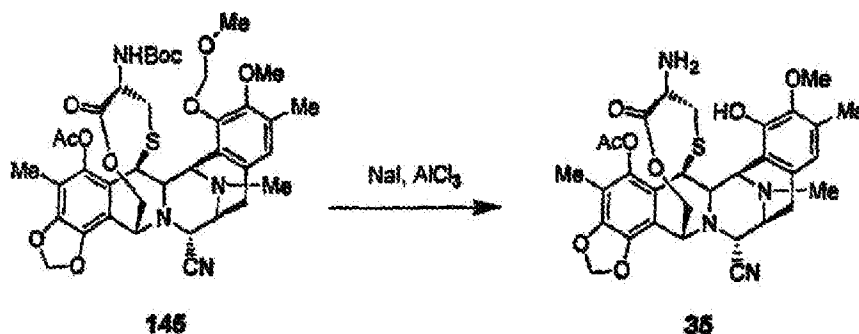
Rf=0,44, гексан: EtOAc, 3:2.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) (суміш ізомерів) δ 6,79 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,20 (д, J=5,4Гц, 1H), 5,14 (д, J=5,6Гц, 1H), 5,02 (д, J=11,7Гц, 1H), 4,63 (д, J=9,0Гц, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,33 (д, J=5,4Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,25 (шир.с, 1H), 4,18 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,17 (дд, J₁=1,3Гц, J₂=11,7Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,42 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 207,3, 170,9, 168,8, 155,4, 149,8, 148,66, 146,0, 141,1, 140,7, 131,7, 130,6, 125,1, 120,6, 118,3, 113,67, 102,2, 99,4, 80,0, 61,6, 60,4, 59,8, 59,4, 59,2, 57,7, 55,60, 54,7, 54,0, 41,9, 41,6, 33,1, 31,8, 28,7, 23,9, 20,6, 16,61, 14,3, 9,8.

ESI-MS m/z: Обчислено для C₃₈H₄₆N₄O₁₁S: 766,86. Знайдено (M+1)⁺: 767,3.

Приклад 70



До розчину сполуки 145 (1,0г, 1,3ммоль) в ацетонітрилі (50мл) і дихлорметані (25мл) при 23°C додають йодид натрію (1,52г, 10,01ммоль). Потім суміш охолоджують до 0°C і порціями додають трихлорид алюмінію (1,33г, 10,01ммоль), підтримуючи температуру при 0°C. Потім, суміш перемішують протягом 2,5 години при 0°C. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (25мл) і додають насичений водний розчин тартрату натрію-калію (100мл). Водну фазу відділяють і екст-

рагують дихлорметаном (2×75мл). До водної фази додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (50мл), після чого її екстрагують дихлорметаном (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують досуха при зниженому тиску, підтримуючи температуру нижче 25°C. Потім неочищену тверду речовину очищують колонковою хроматографією на аміносиликагелі і елюють в градієнті сумішей етилацетату і гексану. У ре-

157

зультати одержують сполуку 35 (487мг, 60%) у вигляді жовтої твердої речовини. Експериментальні дані сполуки 35 описані раніше в РСТ/GB00/01852.

Сполуки 36, ET-770 і ET-743 одержують від-

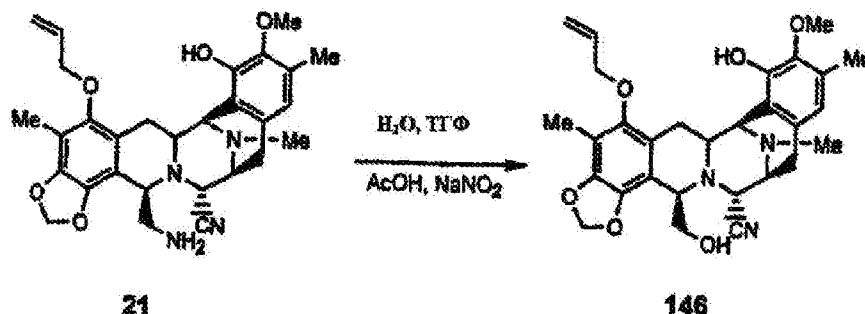
75597

158

повідно до процедур, описаних раніше в РСТ/GB00/01852.

Шлях 2

Приклад 71



Розчин сполуки 21 (9,84г, 18,97ммоль) в ТГФ (569мл) і H_2O (285мл) охолоджують при $0^\circ C$ в крижаній бані. Потім додають $NaNO_2$ (1,96г, 28,45ммоль) і 90% водн. $AcOH$ (18,97мл, 0,33ммоль) при $0^\circ C$ і суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом 18год. Після охолодження реакційної суміші до $0^\circ C$ додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (300мл, основний рН) і дихлорметан (500мл). Після екстракції, водну фазу знов екстрагують дихлорметаном (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і випаровують досуха при зниженому тиску. Неочищену тверду речовину розчиняють в $MeOH$ (379мл) і 1М $NaOH$ (38мл) при $0^\circ C$. Суміш перемішують при $23^\circ C$ протягом 4год. Після розбавлення $EtOAc$ (600мл) при $0^\circ C$, органічний шар промивають сумішшю води (400мл) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (100мл, основний рН). Після екстракції, водну фазу знов екстрагують $EtOAc$ (3×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан: $EtOAc$, градієнт від 3:1 до 2:1) з одержанням

сполуки 146 (4,55г, 46%) у вигляді білої твердої речовини.

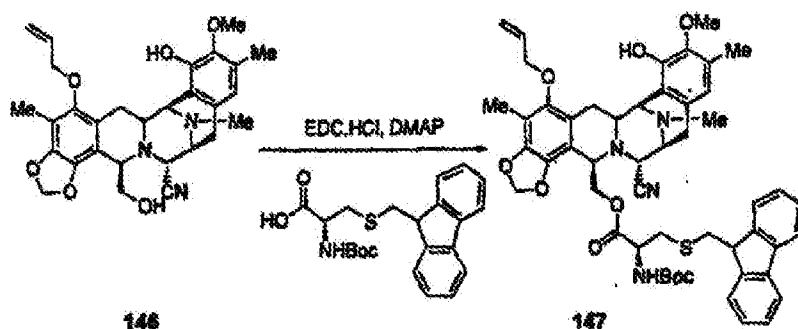
$R_f=0,33$ (гексан: $EtOAc$, 1:1).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6,48 (с, 1H), 6,15-6,02 (м, 1H), 5,92 (дб $J=1,5$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,39 (дд, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=10,5$ Гц, 1H), 4,24-4,15 (м, 3H), 4,04 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,64 (дт, $J_1=3,3$ Гц, $J_2=11,1$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J_1=3,3$ Гц, $J_2=10,5$ Гц, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,31 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,22 (дд, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=15,6$ Гц, 1H), 3,10 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=18,3$ Гц, 1H), 2,49 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,88 (дд, $J_1=12$ Гц, $J_2=15,9$ Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): δ 148,6, 146,7, 144,4, 143,0, 138,9, 133,9, 130,2, 129,1, 121,1, 120,9, 117,7, 117,4, 116,8, 113,3, 112,3, 101,1, 74,3, 63,7, 60,6, 60,1, 58,1, 56,9, 56,7, 55,4, 41,7, 26,2, 25,7, 15,7, 9,3.

ESI-MC m/z : Обчислено для $C_{29}H_{33}N_3O_6$: 519,59. Знайдено $(M+1)^+$: 520,5.

Приклад 72



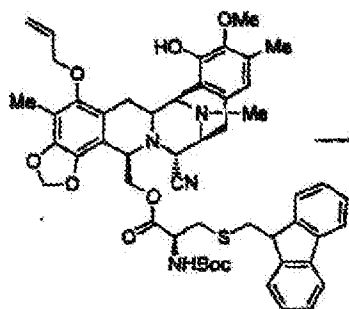
До розчину, що перемішується, сполуки 146 (47,35г, 0,091ммоль) і комерційно доступного похідного Вос-Cys (Fm) (54,6г, 0,137ммоль) в дихлорметані (2,8л) в атмосфері аргону при $23^\circ C$ краплями протягом 1,5год. додають диметиламінопіридин (5,6г, 0,046ммоль) і гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (43,6г, 0,227ммоль). Потім суміш перемішують при $23^\circ C$ ще 1год. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину бікар-

бонату натрію (1л) і органічну фазу відділяють. Водний шар піддають зворотній екстракції дихлорметаном (2×500 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і випаровують досуха при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:4 до 3:1, з одержанням сполуки 147 (74,3г, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

159

Rf=0,5, гексан: EtOAc, 1:1.

^1H ЯМР {300МГц, CDCl_3): δ 7,73 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,07-5,97 (м, 1H), 5,92 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,80 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,34 (дд, $J_1=1,8\text{Гц}$, $J_2=17,4\text{Гц}$, 1H), 5,23 (дд, $J_1=1,8\text{Гц}$, $J_2=10,5\text{Гц}$, 1H), 5,04 (д, $J=9,3\text{Гц}$, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,13-3,91 (м, 9H), 3,72 (с, 3H), 3,31 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 3H), 2,68-2,54 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,83 (дд, $J_1=12,6\text{Гц}$, $J_2=15,9\text{Гц}$, 1H), 1,45 (с, 9H);

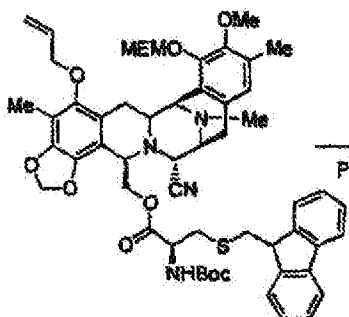


147

До розчину сполуки 147 (0,562г, 0,624моль) в CH_3CN (3,12мл) додають при 0°C MEMCl (1,07мл, 9,36ммоль), DIPEA (2,17мл, 12,48ммоль) і OMAP (0,0076г, 0,06ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5,5 год. при 23°C . Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (50мл) і екстрагують 0,1н HCl (50мл). Водну фазу знов екстрагують CH_2Cl_2 (50мл). Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням залишку, який очищують колонковою флеш-хроматографією ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$, 10:1, 5:1) з одержанням сполуки 148 (539мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 6:1).

^1H ЯМР {300МГц, CDCl_3): δ 7,73-7,71 (м, 2H), 7,57 (дд, $J_1=7,2\text{Гц}$, $J_2=15,3\text{Гц}$, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,08-5,99 (м, 1H), 5,91 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,79 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,35 (дд, $J_1=1,2\text{Гц}$, $J_2=17,1\text{Гц}$, 1H), 5,23 (д,



148

До розчину, що переміщується, сполуки 148 (38,32г, 0,039моль) в дихлорметані (1л) в атмосфері аргону при 23°C додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (2,17г, 0,0031моль) і оцтову кислоту (11,1мл,

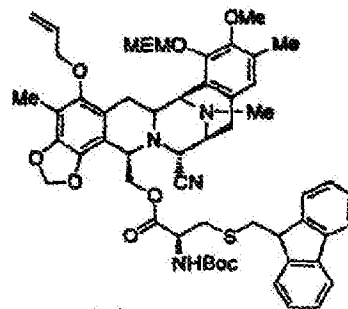
75597

160

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,9, 155,4, 149,0, 147,1, 146,2, 146,0, 144,7, 143,0, 141,1, 139,4, 134,1, 131,5, 129,1, 127,8, 127,2, 125,0, 121,3, 120,9, 120,1, 118,2, 117,6, 117,2, 112,9, 112,4, 101,4, 80,3, 76,6, 74,4, 65,3, 61,0, 60,4, 57,4, 56,9, 56,7, 55,6, 53,0, 46,9, 41,8, 36,7, 35,3, 31,8, 28,5, 26,6, 25,2, 22,9, 16,0, 14,4, 9,5.

ESI-MS m/z : Обчислено для $\text{C}_{51}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 900,3. Знайдено $(M+1)^+$: 901,3.

Приклад 73



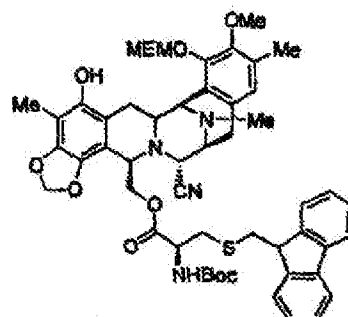
148

$J=6,3\text{Гц}$, 1H), 5,21 (шир.с, 1H), 5,13 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 5,04 (шир.д, $J=9\text{Гц}$, 1H), 4,33-4,29 (м, 2H), 4,16-3,90 (м, 8H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,31 (шир.д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 3,21-3,17 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 3H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,75 (дд, $J_1=11,7\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H), 1,47 (с, 9H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,5, 155,0, 148,6, 148,5, 148,2, 145,77, 145,6, 144,4, 140,8, 140,7, 139,0, 133,6, 130,7, 130,5, 127,4, 126,9, 124,8, 124,6, 123,8, 120,8, 119,7, 117,8, 117,2, 122,5, 111,9, 101,0, 98,1, 80,0, 77,4, 77,0, 76,6, 73,8, 71,6, 69,2, 65,0, 60,2, 60,0, 59,8, 59,0, 56,8, 56,7, 56,6, 55,2, 52,7, 46,6, 41,3, 36,2, 34,9, 29,6, 28,2, 26,3, 24,9, 15,6, 14,1, 9,0.

ESI-MS m/z : Обчислено для $\text{C}_{55}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 988,4. Знайдено $(M+1)^+$: 989,3.

Приклад 74



149

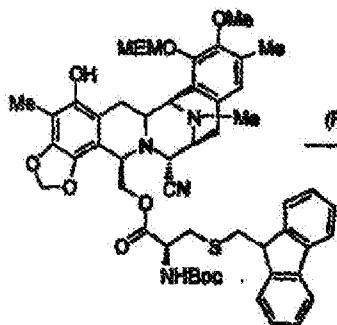
0,195моль). Потім краплями додають гідрід трибутилолова (36,5мл, 0,0136моль). Суміш перемішують при 23°C протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш фільтрують через колонку з силікагелем, компактно упаковану гексаном. Піс-

161

ля елювання сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 0:100, 1:4, 1:3, 2:5, 2:3, 1:1, 2:1, 3:1 до 100:0, одержують сполуку 149 (35,07г, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,25 гексан:EtOAc, 2:1.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,74 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,87 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,69 (шир.с, 1H), 5,37 (д, J=6Гц, 1H), 5,23 (д, J=5,7Гц, 1H), 4,96 (д, J=8,1Гц, 1H), 4,44 (шир.д, J=8,7Гц, 1H), 4,18-3,70 (м, 11H), 3,69 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,34-3,18 (м, 3H), 2,99-2,88 (м, 3H), 2,63-2,58 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,78



149

До розчину сполуки 149 (15г, 0,0158моль) в безводному дихлорметані (265мл) при -10°C (температура бані -15°C) краплями протягом 30хв. додають розчин бензолселенінового ангідриду (7,4г, 0,0143моль) в безводному дихлорметані (265мл) при цьому, відкидаючи будь-яку білу тверду речовину, присутню в розчині. Суміш перемішують ще 10 хвилин при тій же температурі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (200мл) і додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (500мл) при -10°C . Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:2 до 100:0, з одержанням сполуки 150 (14,20г, 89%) у вигляді жовтої твердої речовини. Очищену хроматографією тверду речовину розчиняють в дихлорметані (250мл) і додають вугілля (4,95г). Суспензію перемішують при 23°C протягом 1 години. Суміш фільтрують через шар целіту, і цей целіт промивають дихлорметаном (80мл). Розчинник випаровують при зниженому тиску з одержанням сполуки 150 (13,72г, 86%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,37 гексан:EtOAc, 1:2.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) (суміш ізомерів): δ

75597

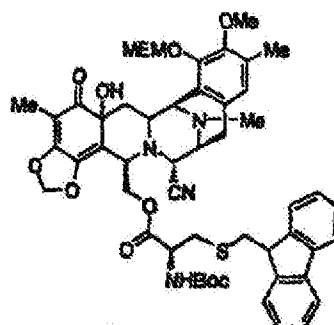
162

(дд, $J_1=12,9\text{Гц}$, $J_2=15,6,3\text{Гц}$, 1H), 1,41 (с, 9H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,8, 155,2, 149,0, 148,0, 146,2, 146,0, 144,8, 141,1, 136,4, 131,3, 131,2, 127,8, 127,2, 125,1, 125,0, 123,2, 120,0, 118,1, 112,6, 111,6, 107,2, 101,0, 98,9, 98,8, 80,3, 71,8, 69,8, 64,9, 60,6, 60,2, 59,2, 57,1, 56,9, 55,5, 53,6, 47,0, 46,9, 41,8, 37,0, 35,3, 28,5, 26,2, 25,2, 21,9, 21,3, 16,1, 14,4, 9,0.

ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 948,4. Знайдено ($\text{M}+1$) $^+$: 949,3.

Приклад 75



150

7,73 (т, J=6,7Гц, 4H), 7,63 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 4H), 7,31-7,27 (м, 4H), 6,62 (с, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,35 (д, J=5,9Гц, 1H), 5,30 (д, J=8,4Гц, 1H), 5,23 (д, J=5,9Гц, 1H), 5,22 (д, J=5,9Гц, 1H), 5,13 (д, J=5,9Гц, 1H), 4,97 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,20-4,01 (м, 8H), 3,97-3,86 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,66-3,64 (м, 4H), 3,54 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,34-2,90 (м, 8H), 2,60-2,31 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,94-1,81 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,41 (с, 9H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) (суміш ізомерів): δ 200,2, 198,3, 170,7, 170,5, 160,0, 155,2, 154,9, 148,5, 148,4, 145,5, 142,1, 140,9, 138,3, 130,9, 130,5, 130,0, 129,8, 127,5, 126,9, 125,0, 124,9, 124,7, 123,8, 122,5, 119,8, 117,2, 116,7, 111,5, 108,1, 104,6, 104,3, 101,3, 100,9, 98,0, 80,1, 72,1, 71,5, 70,5, 69,2, 69,0, 66,4, 63,5, 60,7, 60,1, 59,6, 58,9, 58,8, 58,0, 56,7, 56,4, 56,2, 55,9, 55,5, 55,0, 53,5, 46,7, 41,7, 41,3, 41,1, 36,9, 35,2, 35,1, 31,4, 28,1, 25,4, 25,3, 22,5, 15,7, 15,6, 14,0, 7,2.

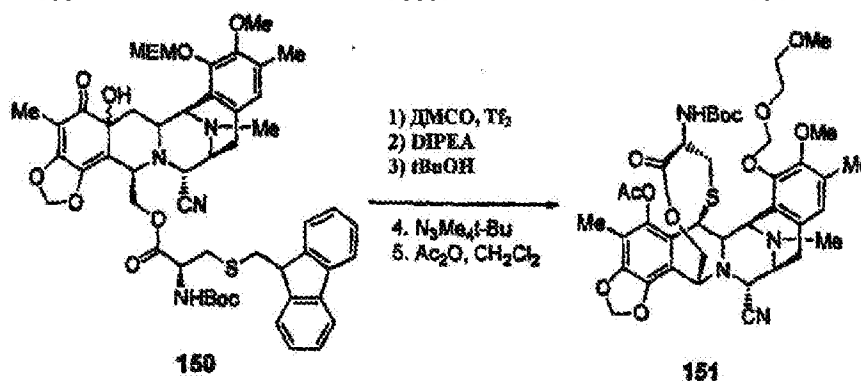
ESI-МС m/z: Обчислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 964,4- Знайдено: 965,3 ($\text{M}+1$) $^+$, 987,3 ($\text{M}+23$) $^+$.

Приклад 76

163

75597

164



Реакційну колбу двічі пропікають полум'ям, декілька разів продувають аргон у вакуумі і витримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (385,0мкл) в безводному CH₂Cl₂ (42мл) краплями додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (366,5мкл, 2,16ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20 хвилин. Потім через канюлю додають сполуку 150 (1г, 1,03ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (10мл для основного додавання і 5мл для промивання) (час додавання 5 хвилин) при -78°C. Під час додавання температуру в обох колбах підтримують при -78°C, при цьому колір змінюється з жовтого на коричневий. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. За цей час колір розчину змінюється з жовтого на темно-зелений. Після цього краплями додають ¹Pr₂NEt (1,51мл, 9,55ммоль), і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 45 хвилин, при цьому колір розчину змінюється на коричневий. Потім краплями додають трет-BuOH (409,5мкл, 4,33ммоль) і трет-бутилтетраметилгуанідин (1,31мл, 7,61ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу краплями додають оцтовий ангідрид (1,03мл, 10,89ммоль), і реакційну суміш витримують при 23°C ще 1 год. Потім реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (25мл) і промивають водним насиченим розчином

NH₄Cl (50мл), NaHCO₃ (50мл) і NaCl (50мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (внутрішній діаметр: 2,0см, висота двоокису кремнію: 9см; елюент: етилацетат/гексан, в градієнті від 20:80, 30:70 до 40:60) з одержанням сполуки 151 (832,6мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

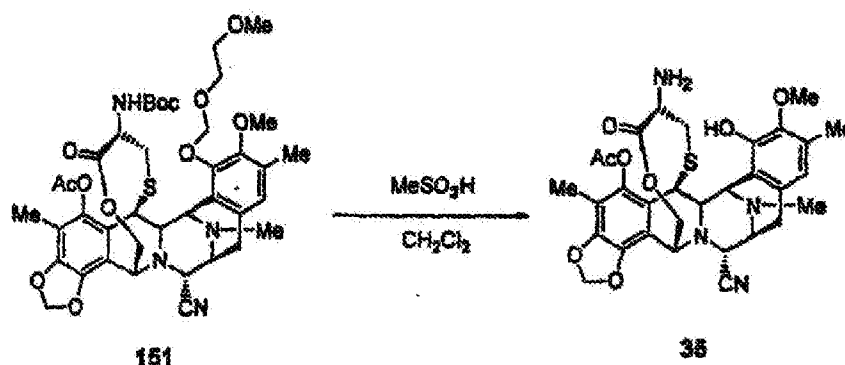
R_f=0,48 гексан:EtOAc, 3:2.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 6,78 (с, 1H), 6,09 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,99 (д, J=1,2Гц, 1H), 5,32 (д, J=5,8Гц, 1H), 5,19 {д, J=5,6Гц, 1H), 5,01 (д, J=11,7Гц, 1H), 4,62 (д, J=9,8Гц, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,34 (д, J=5,1Гц, 1H), 4,28 (дд, J₁=2,4Гц, J₂=6,8Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,76 {с, 3H), 3,58 (т, J=4,8Гц, 2H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,91 (м, 2H), 2,36-2,08 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 170,9, 168,9, 168,0, 155,4, 149,8, 148,6, 146,0, 141,1, 140,6, 131,6, 131,1, 130,6, 129,0, 125,1, 120,6, 118,3, 102,2, 98,4, 79,9, 71,9, 69,4, 61,6, 60,4, 59,8, 59,4, 59,2, 54,9, 54,7, 54,0, 41,6, 30,6, 29,1, 28,7, 23,9, 23,2, 20,6, 16,1, 14,2, 11,2, 9,8.

ESI-MC m/z: Обчислено для C₄₀H₅₀N₄O₁₂S: 810,91, Знайдено (M+1)⁺: 811,3.

Приклад 77



До розчину сполуки 151 (2,9г, 3,57ммоль) у CH₂Cl₂ (120мл) додають при 23°C MeSO₃H (1,4мл, 21,4 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин при 23°C додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (200мл) при 0°C. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 0:1 до 1:0 з одержанням сполуки 35 (1,43г, 64%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Експериментальні дані сполуки 35 описані

165

75597

166

раніше в РСТ/ГВОО/01852.

Сполуки 36, ЕТ-770 і ЕТ-743 одержують відповідно до процедур, описаних раніше в РСТ/ГВОО/01852.

Шлях 3



До розчину комерційно доступного HO.Cys(Fm)-H.HCl (Bachem) (40г, 0,119ммоль) в ацетоні (500мл) і воді (500мл) при 0°C додають 1М розчин Na₂CO₃ (238мл) і BnCO₂Cl (18,7мл, 0,131ммоль). Після перемішування реакційної суміші при 60°C протягом 30 хвилин, суміш гасять 1н HCl (рН 0,1) і екстрагують ефіром (3×400мл). Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску. Неочищений твердий продукт розчиняють в суміші EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1, осаджують гексаном і витримують при 4°C протягом ночі. Потім суспензію відфільтровують, тверду речовину промивають гексаном (200мл) і фільт-

Перша стадія цього шляху синтезу (перетворення сполуки 21 в сполуку 146) описана вище в прикладі 71.

Приклад 78

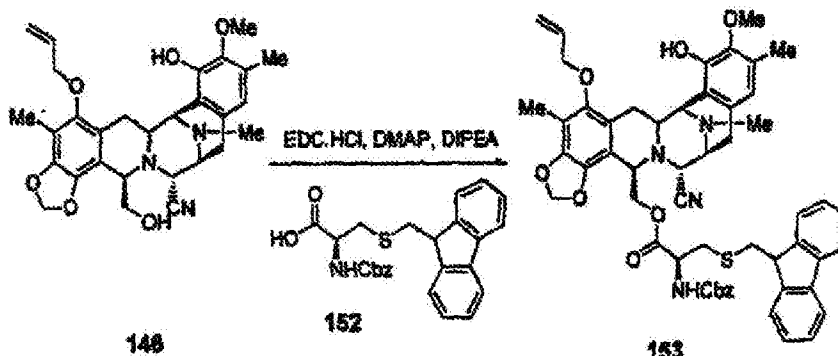
рат сушать у вакуумі з одержанням сполуки 152 (50,16г, 97%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 10,66 (шир.с, 1H), 7,74 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,62-7,29 (м, 9H), 5,67 (д, J=7,5Гц, 1H), 5,14 (шир.с, 2H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 2H);

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 175,2, 155,9, 145,5, 141,0, 135,8, 128,5, 128,2, 128,1, 127,5, 127,0, 124,7, 119,8, 84,8, 67,3, 46,8, 37,0.

ESI-MS m/z: Обчислено для C₂₅H₂₃NO₄S: 433,52, Знайдено (M+1)⁺: 434,4.

Приклад 79



До розчину, що перемішується, сполуки 146 (10г, 19,2ммоль) і сполуки 152 (12,5г, 28,8ммоль) в дихлорметані (800мл) в атмосфері аргону при 0°C протягом 1год. краплями додають диметиламінопіридин (705мг, 5,77ммоль), гідрохлорид-3-(диметиламіно)пропіл-3-етилкарбодііміду (9,2г, 48,1ммоль) і діізопропілетиламін (7,4мл, 42,3ммоль). Суміш перемішують при 23°C ще 1,5год. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (600мл). Органічну фазу відділяють і знов промивають насиченим водним розчином хлориду амонію (500мл) і насиченим розчином хлориду натрію (500мл). Органічний екстракт сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують досуха при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою флеш-хроматографією (RP-18, CH₃CN:H₂O, 4:1) з одержанням сполуки 153 (13,89г, 77%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

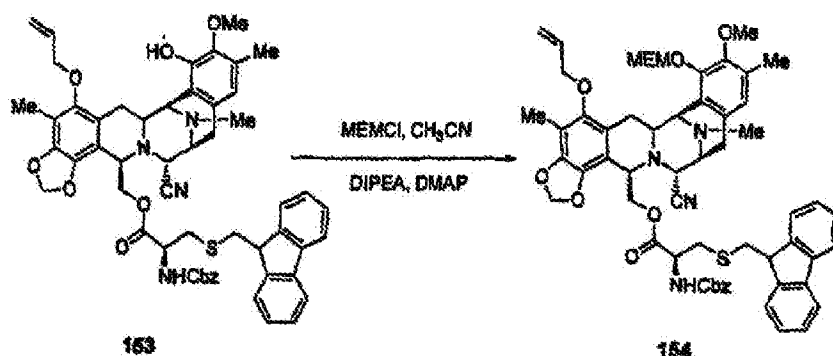
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,74-7,72 (м, 2H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,37-7,24 (м, 9H), 6,39 (с, 1H),

6,09-5,96 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,34 (дд, J₁=1,5Гц, J₂=17,4Гц, 1H), 5,32 (шир.с, 1H), 5,24 (дд, J₁=1,5Гц, J₂=10,2Гц, 1H), 5,17-5,07 (м, 2H), 4,40 (дд, J₁=3,6Гц, J₂=10,8Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,18-4,01 (м, 6H), 3,92 (шир.т, J=6,3Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 3H), 2,99-2,85 (м, 3H), 2,65 (дд, J₁=4,5Гц, J₂=14,4Гц, 1H), 2,55 (д, J=48,3Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,86 (дд, J₁=11,7Гц, J₂=15,9Гц, 1H);

¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 170,2, 155,6, 148,6, 146,8, 145,7, 145,6, 144,3, 142,6, 140,7, 139,0, 133,7, 131,1, 128,8, 128,4, 128,1, 128,0, 127,4, 126,9, 124,7, 124,6, 121,0, 120,5, 119,7, 117,8, 117,3, 116,8, 112,5, 112,0, 101,0, 74,1, 67,0, 64,7, 60,7, 59,9, 57,0, 56,6, 56,3, 55,2, 53,1, 46,5, 41,4, 36,4, 34,8, 26,2, 24,8, 15,6, 9,2.

ESI-MS m/z: Обчислено для C₅₄H₅₄N₄O₉S: 934,36. Знайдено (M+1)⁺: 935,4.

Приклад 80



До розчину сполуки 153 (13,89г, 14,85ммоль) в CH_3CN (74,3мл) додають при 0°C MEMCl (25,4мл, 223ммоль), DIPEA (52мл, 297ммоль) і DMAP (0,181г, 0,15ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 23°C . Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (400мл) і екстрагують 0,1н HCl (300мл) і 3н HCl (рН=3).

Водну фазу знов екстрагують CH_2Cl_2 (2×50мл). Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі з одержання залишку, який очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc, 10:1, 5:1) з одержанням сполуки 154 (13,47г, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,27, CH_2Cl_2 :AcOEt, 6:1.

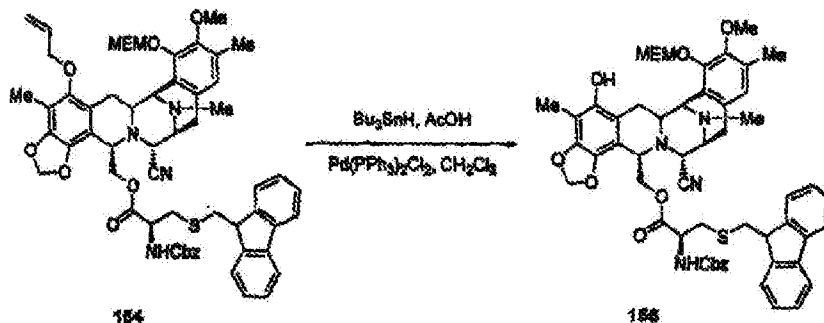
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,73-7,70 (м, 2H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,33-7,22 (м, 9H), 6,59 (с, 1H), 6,08-5,98 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,35 (д, $J=17,1\text{Гц}$, 1H), 5,31-5,28 (м, 1H), 5,23 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 1H), 5,13 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 1H), 5,12-5,05 (м, 2H), 4,37-

4,29 (м, 2H), 4,15-3,77 (м, 9H), 3,68 (с, 3H), 3,58-3,55 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 4H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,55 (д, $J=18\text{Гц}$, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,75 (дд, $J_1=12,3\text{Гц}$, $J_2=16,2\text{Гц}$, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 171,9, 170,2, 155,5, 148,7, 148,6, 148,3, 145,8, 145,7, 144,5, 142,1, 140,9, 139,1, 136,1, 133,8, 130,8, 130,5, 128,5, 128,3, 128,1, 127,6, 127,0, 124,9, 124,7, 123,9, 122,2, 120,9, 119,8, 117,8, 117,3, 112,6, 112,0, 101,1, 98,2, 74,0, 71,7, 69,3, 67,1, 65,1, 60,1, 59,8, 59,0, 56,9, 56,8, 56,7, 55,3, 53,3, 46,7, 41,4, 36,5, 35,0, 31,6, 29,7, 26,4, 25,0, 22,6, 15,7, 14,1, 9,2.

ESI-MC m/z: Обчислено для $\text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 1023,2. Знайдено ($M+23$) $^+$: 1046,3.

Приклад 81



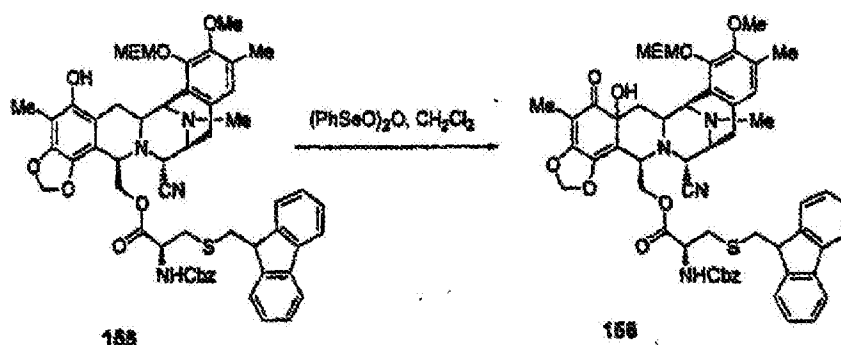
До розчину, що перемішується, сполуки 154 (20,84г, 0,02моль) в дихлорметані (530мл) в атмосфері аргону при 23°C додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (1,14г, 1,63ммоль) і оцтову кислоту (11,64мл, 0,2моль). Потім краплями додають гідрид трибутиллова (27,44мл, 0,1моль). Суміш перемішують при 23°C протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш фільтрують через колонку з силікагелем, компактно упаковану гексаном. Після елюювання сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:4, 1:1, 3:2 до 7:3, одержують сполуку 155 (18,78г, 94%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,71 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 7,59 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,53 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,41-7,23 (м, 9H), 6,60 (с, 1H), 5,87 (шир.с, 2H),

5,74 (с, 1H), 5,40 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 5,33 (д, $J=5,8\text{Гц}$, 1H), 5,18 (д, $J=9\text{Гц}$, 1H), 5,09 (д, $J=12\text{Гц}$, 1H), 4,97 (д, $J=12\text{Гц}$, 1H), 4,56 (дд, $J_1=3\text{Гц}$, $J_2=11,1\text{Гц}$, 1H), 4,19 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,16-3,87 (м, 9H), 3,66 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,32-3,20 (м, 3H), 2,96-2,87 (м, 3H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (дд, $J_1=13,2\text{Гц}$, $J_2=15,6\text{Гц}$, 1H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,0, 155,4, 149,0, 147,5, 145,7, 145,6, 144,4, 140,8, 135,9, 130,9, 128,4, 128,1, 128,0, 127,4, 126,9, 124,7, 124,6, 122,7, 119,7, 117,7, 112,4, 111,4, 100,6, 98,7, 71,5, 69,4, 67,0, 64,9, 63,9, 59,7, 59,6, 58,8, 57,0, 56,5, 56,4, 55,1, 54,9, 53,1, 52,5, 46,5, 41,4, 36,8, 34,9, 25,8, 24,7, 15,7, 8,7.

Приклад 82



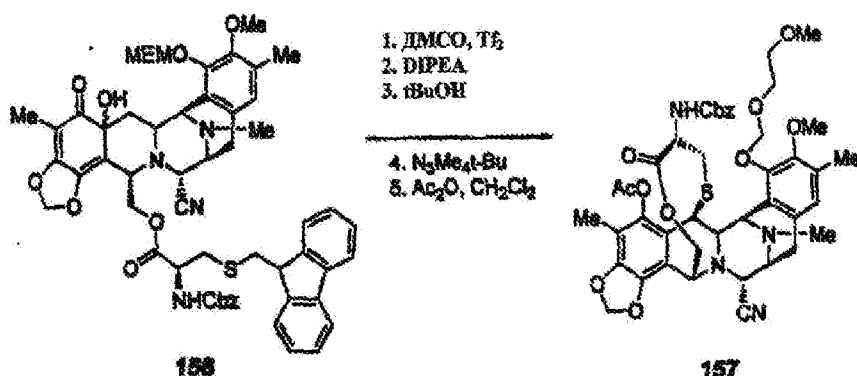
До розчину сполуки 155 (18,5г, 18,82ммоль) в безводному дихлорметані (530мл) при -10°C (температура бані -15°C) краплями додають розчин бензолселенінового ангідриду (9,68г, 18,82ммоль) в безводному дихлорметані (290мл), при цьому відкидаючи будь-яку білу тверду речовину, присутню в розчині. Суміш перемішують ще 10 хвилин при тій же температурі. Реакцію гасять насиченим водним розчином бікарбонату натрію (600мл). Органічну фазу відділяють, а водну фазу екстрагують CH₂Cl₂ (2×300мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:1, 3:2, 7:3 до 4:1 з одержанням

сполуки 156 (17,62г, 88%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР {300МГц, CDCl₃} (суміш ізомерів): δ 7,73 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,63 (д, J=7,5Гц, 2H), 7,40-7,29 (м, 9H), 6,59 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,23 (д, J=6Гц, 1H), 5,15-5,05 (м, 4H), 4,76-4,68 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 4,15-3,68 (м, 8H), 3,60 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,25-2,78 (м, 7H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,58 (с, 3H).

ESI-MS m/z: Обчислено для C₅₅H₅₈N₄O₁₂S: 999,13. Знайдено (M+1)⁺: 1000,0.

Приклад 83



Реакційну колбу двічі пропікають полум'ям, декілька разів продувають аргоном у вакуумі і витримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (178мл) в безводному CH₂Cl₂ (20мл) краплями додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (169мл, 1ммоль) при -78°C. Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20 хвилин. Потім через канюлю додають розчин сполуки 156 (0,5г, 0,5ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (4мл для основного додавання і 1,5мл для промивки) (час додавання 5 хвилин) при -78°C. Під час додавання температуру в обох колбах підтримують при -78°C, при цьому колір змінюється з жовтого на коричневий. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. За цей час колір розчину змінюється з жовтого на темно-зелений. Після цього краплями додають ^tPr₂NEt (0,7мл, 4,42ммоль), і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 45 хвилин,

при цьому колір розчину змінюється на коричневий. Потім краплями додають трет-БуОН (189мл, 2ммоль) і трет-бутилтетраметилгуанідин (0,6мл, 3,49ммоль), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу краплями додають оцтову ангідрид (0,47мл, 4,97ммоль), і реакційну суміш витримують при 23°C ще 1 година. Потім реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (15мл) і промивають водним насиченим розчином NH₄Cl (25мл), NaHCO₃ (25мл) і NaCl (25мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (внутрішній діаметр: 2,0см, висота двоокису кремнію: 9см; елюент: етилацетат/гексан, в градієнті від 1:4, 1:3, 1:2 до 1:1) з одержанням сполуки 157 (128мг, 30%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Rf=0,37 гексан:EtOAc, 3:2.

171

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,37 (шир. с, 5H), 6,66 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,30 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 5,17 (д, $J=6\text{Гц}$, 1H), 5,06 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,83 (д, $J=9,3\text{Гц}$, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,34-4,17 (м, 7H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,89-2,90 (м, 2H),

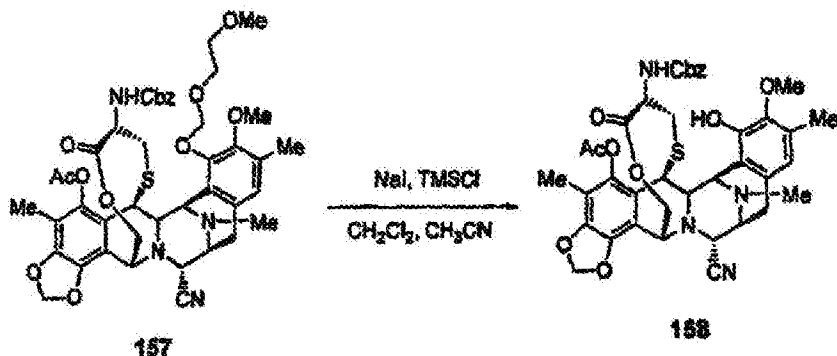
75597

172

2,28 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 844,93. Знайдено $(M+1)^+$: 845,8.

Приклад 84



До розчину сполуки 157 (100мг, 0,118ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) і CH_3CN (2мл) додають NaI (71мг, 0,472ммоль) і TMSCl (60мкл, 0,472ммоль) при 0°C . Після перемішування реакційною сумішшю при 23°C протягом 50 хвилин, суміш гасять водою (30мл) і екстрагують CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{мл}$). Об'єднані органічні фази послідовно промивають насиченим розчином NaCl (20мл) і насиченим розчином дитіоніту натрію (20мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (елюент: етилацетат/гексан, градієнт від 1:4, 1:2 до 1:1) з одержанням сполуки 158 (62мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

$R_f=0,21$, гексан:EtOAc, 1:1.

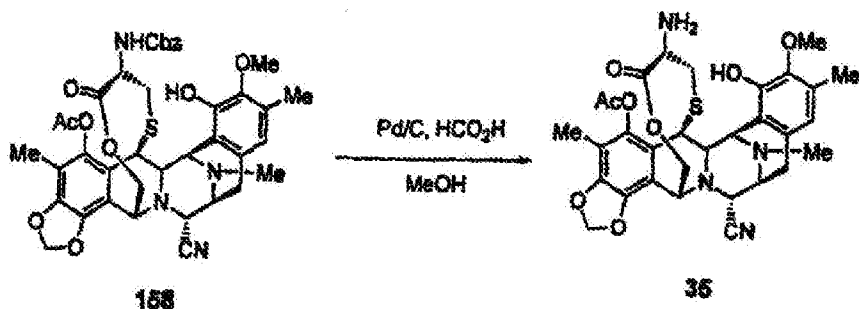
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,36 (шир. с, 5H), 6,44 (с, 1H), 6,07 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,97 (д, $J=1,2\text{Гц}$,

1H), 5,81 (шир.с, 1H), 5,10-5,00 (м, 3H), 4,82 (д, $J=9,3\text{Гц}$, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 4,16-4,14 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,88-2,35 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,24-2,03 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,00 (с, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 170,5, 168,8, 155,9, 148,3, 146,0, 143,1, 141,2, 140,6, 136,6, 130,6, 130,0, 128,8, 128,7, 128,5, 121,0, 120,3, 118,3, 118,2, 113,7, 113,6, 102,2, 67,2, 61,5, 60,8, 60,3, 59,6, 59,5, 54,8, 54,7, 54,1, 41,9, 41,6, 32,9, 23,9, 2C8, 15,5, 9,8.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 756,82. Знайдено $(M+1)^+$: 757,3.

Приклад 85



До розчину сполуки 158 (100мг, 0,132ммоль) в MeOH (6,8мл) додають при 23°C HCO_2H (360мкл) і 10% Pd/C (140мг, 0,132ммоль), і суміш перемішують 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додають толуол (7мл) і розчинник випаровують при зниженому тиску. Азеотропну перегонку з толуолом повторюють 3 рази. Потім залишок розбавляють дихлорметаном (15мл) і додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (15мл). Водну фазу відділяють і екстрагують дихлорметаном ($2 \times 10\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують досуха при зниженому тиску. Потім залишок очищають колонковою флеш-

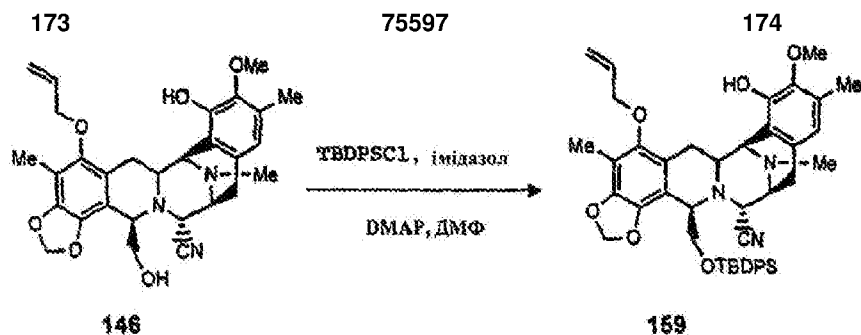
хроматографією на аminosилікагелі, елюючи сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:2, 1:1 до 2:1 з одержанням сполуки 35 (57мг, 70%) у вигляді жовтої твердої речовини. Експериментальні дані сполуки описані раніше в PCT/GB00/01852.

Сполуки 36, ET-770 і ET-743 одержують відповідно до процедур, описаних раніше в PCT/GB00/01852.

Шлях 4

Перша стадія цього шляху синтезу (перетворення сполуки 21 в сполуку 146) описана вище в прикладі 71.

Приклад 86



До розчину сполуки 146 (18мг, 0,032ммоль), каталітичної кількості DMAP і імідазолу (5мг, 0,08ммоль) в ДМФ (0,05мл) додають при 0°C трет-бутилдифенілсилілхлорид (12,5мкл, 0,048ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при 23°C. Потім додають воду (30мл) при 0°C, і суміш екстрагують сумішшю гексан: EtOAc, 1:10 (2×40мл). Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO₂, гексан:EtOAc, 3:1) з одержанням сполуки 159 (27мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,29, гексан:EtOAc, 3:1.

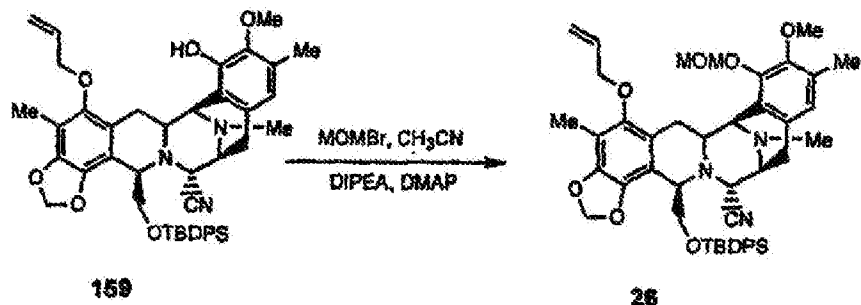
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 7,72-7,41 (м, 2H), 7,40-7,20 (м, 8H), 6,46 (с, 1H), 6,16-6,00 (м, 1H), 5,77 (д, J=1,5Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,63 (д, J=1,5Гц,

1H), 5,24 (дд, J₁=1,2Гц, J₂=17,1Гц, 1H), 5,23 (дд, J₁=1,2Гц, J₂=10,2Гц, 1H), 4,18 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,63 (дд, J₁=2,4Гц, J₂=7,5Гц, 1H), 3,39-3,19 (м, 4H), 2,99 (дд, J₁=8,1Гц, J₂=18,0Гц, 1H), 2,68 (д, J=17,7Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (дд, J₁=12,6Гц, J₂=16,3Гц, 1H), 0,89 (с, 9H);

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 148,3, 146,6, 144,0, 142,5, 139,0, 135,7, 135,4, 133,9, 133,6, 132,2, 131,2, 129,5, 129,4, 128,3, 127,5, 127,4, 121,8, 120,9, 118,7, 117,3, 117,2, 112,9, 111,7, 100,8, 74,2, 68,0, 61,6, 60,6, 60,3, 59,0, 57,4, 56,7, 55,4, 41,7, 29,6, 26,6, 26,5, 25,5, 18,9, 15,8, 9,3.

ESI-MC m/z: Обчислено для C₄₅H₅₁N₃O₆Si: 757,9. Знайдено (M+)⁺: 758,4.

Приклад 87

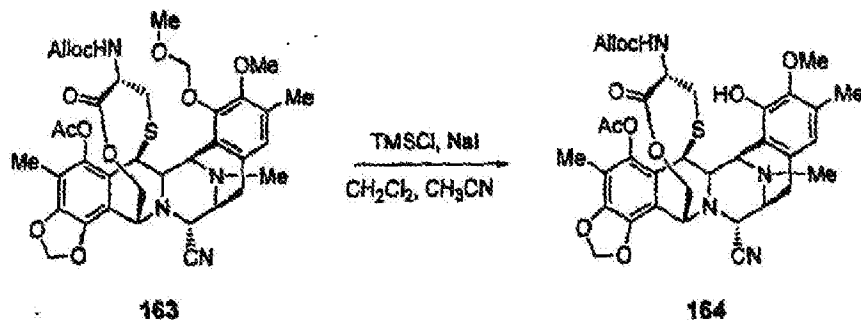


До розчину сполуки 159 (2,4г, 3,17ммоль) в CH₃CN (16мл) додають при 0°C MOMBr (2,6мл, 31,75ммоль), DIPEA (8,3мл, 47,6ммоль) і DMAP (16мг, 0,127ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 6год. при 23°C. Реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (50мл) і екстрагують 0,1N HCl (50мл). Водну фазу знов екстрагують CH₂Cl₂ (50мл). Об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням залишку, який очищають колонко-

вою флеш-хроматографією (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc, 15:1, 5:1), і одержують сполуку 26 (1,78г, 70%) у вигляді білої твердої речовини. Експериментальні дані сполуки 26 описані раніше в РСТ/GB00/01852.

Експериментальні процедури одержання проміжних сполук 11, 160, 161, 162 і 163 описані раніше в патенті США №5721362.

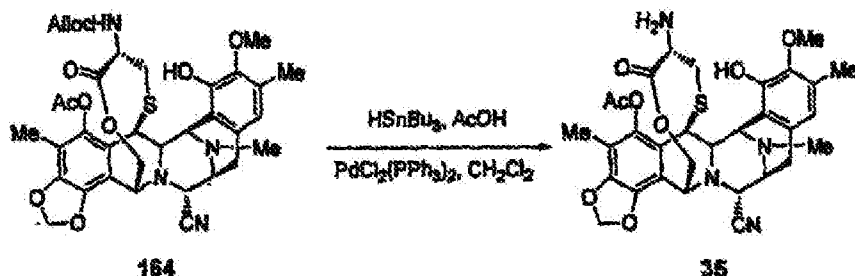
Приклад 88



До розчину сполуки 163 (15,8г, 0,02моль) в безводному CH_2Cl_2 (250мл) і ацетонітрилі (300мл) додають NaI (31,5г, 0,21моль) і CITMS (свіжоперегнаний над CaH_2 , 26,7мл, 0,21моль) при 23°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішують 40 хвилин. Реакційну суміш розподіляють між CH_2Cl_2 (200мл) і водою (300мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl (2×300мл). Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 фільтрують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт очищають колонковою флеш-хроматографією з використанням як елюент суміші етилацетат/гексан, 2:3, внаслідок чого одержують сполуку 164 (10,74г, 76%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Rf=0,25, гексан:EtOAc, 3:2.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3); δ 6,57 (с, 1H), 6,08



До розчину, що перемішується, сполуки 164 (2г, 2,85ммоль) в дихлорметані (142мл) в атмосфері аргону при 23°C додають дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,2г, 0,28ммоль) і оцтову кислоту (0,65мл, 11,4ммоль). Потім краплями протягом 25 хвилин додають гідрид трибутилова (4,51мл, 17,02ммоль). Після додавання HSnBu_3 , суміш перемішують при 23°C ще 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через колонку з силікагелем, компактно упаковану гексаном. Після послідовного елюювання сумішами етилацетату і гексану в градієнті від 1:2 до 15:1 одержу-

(д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,98 (д, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 5,96-5,85 (м, 1H), 5,76 (шир.с, 1H), 5,30 (дд, $J_1=1,5$, $J_2=17,3\text{Гц}$, 1H), 5,23 (дд, $J_1=1,5$, $J_2=10,2\text{Гц}$, 1H), 5,00 (д, $J=12,1\text{Гц}$, 1H), 4,81 (д, $J=9,8\text{Гц}$, 1H), 4,58-4,45 (м, 3H), 4,34-4,28 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 4,17-4,00 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,40-3,38 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,24-2,23 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H);

^{13}C ЯМР {75МГц, CDCl_3 }; δ 170,1, 168,4, 155,2, 148,0, 145,5, 142,8, 140,7, 140,1, 132,7, 130,2, 129,6, 120,7, 119,9, 117,8, 113,3, 101,9, 65,6, 61,0, 60,4, 59,9, 59,2, 59,0, 54,3, 53,6, 41,5, 41,2, 32,6, 29,5, 23,5, 20,4, 15,6, 9,4.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 706,76. Знайдено $(M+1)^+$: 707,2.

Приклад 89

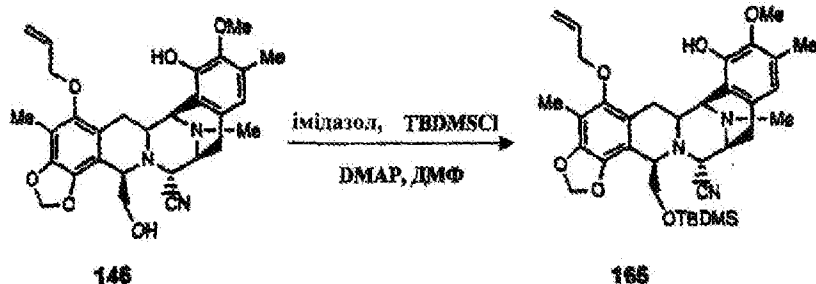
ють сполуку 35 (1,38г, 78%). Експериментальні дані сполуки 35 описані раніше в РСТ/GB00/01852.

Сполуки 36, ET-770 і ET-743 одержують відповідно до процедур, описаних раніше в РСТ/GB00/01852.

Шлях 5

Перша стадія цього шляху синтезу (перетворення сполуки 21 в сполуку 146) описана вище в прикладі 71.

Приклад 90



До розчину сполуки 146 (8,72г, 16,78ммоль) в ДМФ (20,1мл) додають при 0°C імідазол (3,43г, 50,34ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (7,58мл, 50,34ммоль) і DMAP (0,2г, 1,7ммоль). Після перемішування при 23°C протягом 3,5год. реакцію гасять водою (100 мл) і екстрагують сумішшю EtOAc:гексан, 1:3 (2×75мл). Об'єднані органічні фази промивають 0,1М HCl (50мл), а водну фазу знов екстрагують сумішшю EtOAc:гексан, 1:3 (40мл). Об'єднані органічні

фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (гексан:EtOAc, 10:1, 3:1) з одержанням сполуки 165 (9,85г, 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Rf=0,39, гексан:AcOEt, 2:1.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3); δ 6,43 (с, 1H), 6,15-6,03 (м, 1H), 5,92 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,84 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,41 (дд, $J_1=1,5$, $J_2=17,1\text{Гц}$, 1H), 5,26 (дд, $J_1=1,5$, $J_2=10,5\text{Гц}$, 1H),

177

4,44 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,20-4,08 (м, 3H), 3,97 (дд, $J_1=2,7$, $J_2=8,1$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,61 (дд, $J_1=2,71$, $J_2=9,9$ Гц, 1H), 3,18 (шир.д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,22-3,16 (м, 2H), 2,99 (дд, $J_1=8,1$, $J_2=17,4$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,89 (дд, $J_1=12$, $J_2=15,6$ Гц, 1H), 0,8 (с, 9H), -0,05 (с, 3H), -0,09 (с, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 148,2, 146,5,

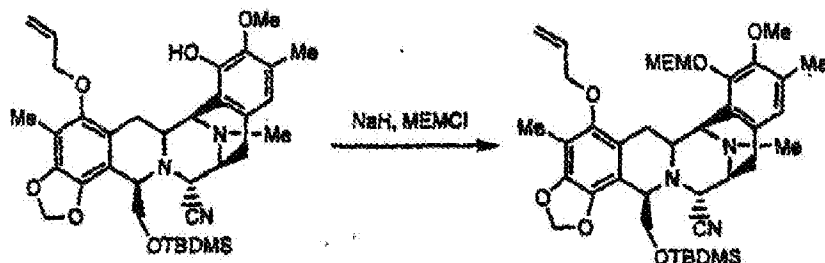
75597

178

143,8, 142,4, 138,9, 133,8, 131,0, 128,0, 121,5, 120,4, 118,4, 117,1, 112,8, 111,6, 100,7, 74,0, 68,2, 61,5, 60,2, 58,6, 57,1, 56,5, 55,2, 41,3, 26,2, 25,4, 25,2, 20,6, 17,8, 15,3, 13,8, 9,0, -3,9, -6,0.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$: 633,85. Знайдено $(M+1)^+$: 634,2.

Приклад 91



165

166

До розчину сполуки 165 (7,62г, 12,02ммоль) в ТГФ (87,64мл) і води (0,24мл) при -6°C додають MEMC1 (2,33мл, 20,43ммоль). Після додавання порціями протягом 45 хвилин 60% NaH (0,72г, 18,03ммоль), суміш перемішують протягом 1,5 год. при тій же температурі. Реакцію гасять водою (150мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням сполуки 166 (8,69г, 100%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують на наступних стадіях без додаткового очищення.

$R_f=0,24$, гексан:AcOEt, 2:1.

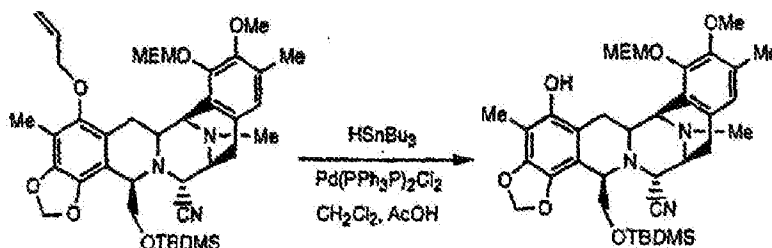
^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,64 (с, 1H), 6,16-6,05 (м, 1H), 5,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,41 (дд, $J_1=1,51$, $J_2=17,1$ Гц, 1H), 5,29-5,24 (м, 2H), 5,14 (д, $J=6$ Гц, 1H), 4,42 (д,

$J=2,7$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 3H), 4,01-3,95 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64-3,57 (м, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,29 (шир.д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,00 (дд, $J_1=8,1$, $J_2=17,4$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=18$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,82 (дд, $J_1=12$, $J_2=15,6$ Гц, 1H), 0,79 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,11 (с, 3H);

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ 148,4, 148,1, 144,1, 139,2, 133,9, 130,9, 130,8, 130,2, 128,8, 125,1, 124,2, 121,5, 118,8, 117,45, 113,0, 111,9, 101,0, 98,2, 74,1, 71,7, 69,3, 68,3, 61,7, 59,6, 59,0, 58,9, 57,3, 57,1, 55,5, 41,6, 29,7, 26,4, 25,8, 25,5, 25,4, 15,7, 9,2, -5,6, -5,6.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}$: 721,3. Знайдено $(M+1)^+$: 722,3.

Приклад 92



166

167

До розчину сполуки 166 (10,76г, 14,90ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (275мл) додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (837мг, 1,19ммоль), оцтову кислоту (4,26мл, 74,5ммоль) і гідрид трибутилолова (11,85мл, 44,7ммоль) в атмосфері аргону при 23°C . Реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 15 хвилин. (ТШХ, AcOEt/гексан, 1:1, вказувала на відсутність вихідної речовини). Після цього додають гексан (100мл) і суміш виливають у флеш-хроматографічну колонку (SiO_2 , EtOAc:гексан у градієнті від 0:100, 1:4, 2:3 до 1:1) з одержанням сполуки 167 (9,95г, 98%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$R_f=0,42$ (гексан:етилацетат, 3:7).

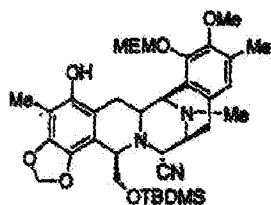
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 6,63 (с, 1H), 5,89

(д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,79 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,76 (м, 1H), 5,38 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J_1=1,95$ Гц, $J_2=6,05$ Гц, 1H), 4,11 (дд, $J_1=7,0$ Гц, $J_2=12,5$ Гц, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,67 (м, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,29 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 3H), 2,99 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=17,5$ Гц, 1H), 2,67 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,80 (дд, $J_1=11,2$ Гц, $J_2=14,9$ Гц, 1H), 0,82 (с, 9H), -0,03 (с, 3H), -0,07 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 148,4, 147,3, 145,5, 144,1, 136,2, 134,9, 134,8, 130,9, 130,2, 124,8, 123,1, 118,6, 112,8, 112,1, 106,2, 100,4, 98,4, 71,5, 69,2, 68,9, 61,7, 59,6, 58,7, 58,6, 56,9, 56,6, 55,3, 41,5, 29,5, 25,7, 25,3, 17,9, 15,5, 8,7, -

5,7, -5,8.

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{36}H_{51}N_3O_8Si$: 681,89. Знайдено $(M+1)^+$: 682,3. ВЕРХ: Умови: Колонка: симетрична, C18, рухома фаза: АсN-фосфатний буфер 25мМ, рН=5, ізократний АсN

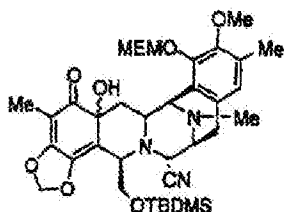


167

До розчину сполуки 167 (9,95г, 14,6ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (300мл) при $-15^\circ C$ в атмосфері аргону краплями додають розчин бензолселенінового ангідриду (7,51г, 14,6ммоль, чистота реактиву 70%) в безводному CH_2Cl_2 (120мл) (відкидаючи білу тверду речовину, що залишилася). Потім суміш перемішують при $-15^\circ C$ протягом 15 хвилин (ТШХ, EtOAc/гексан, 2:3, вказувала на відсутність вихідної речовини). До реакційної суміші при цій температурі додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (500мл). Органічну фазу відділяють, а водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 (500мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт реакції очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc:гексан в градієнті від 2:3, до 3:1) з одержанням сполуки 168 (9,86г, 97%) у вигляді жовтої твердої речовини.

$R_f=0,33$, гексан:EtOAc, 3:7.

1H -ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) (співвідношення ізомерів: $\approx 3:2$): δ 6,59 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,19 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,07 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=2,44$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,86-3,75 (м,

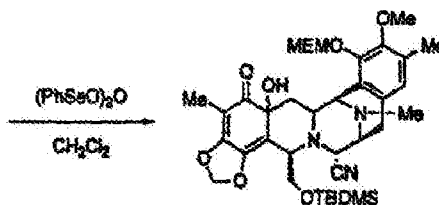


168

До розчину сполуки 168 (16,38г, 23,47ммоль) в безводному ТГФ (727мл, 0,03М), краплями, при $23^\circ C$, додають розчин TBAF в 1М ТГФ (59мл, 59ммоль). Реакційну суміш перемішують 45 хвилин при $23^\circ C$. Потім суміш розподіляють між насиченим водним розчином NaCl (850мл) і CH_2Cl_2 (950мл). Обидва шари відділяють, і органічний шар сушать над безводним Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc/гексан, в градієнті від 40:60, 50:50,

(65%), 5 хвилин, і градієнт АсN 65-92%, 31 хвилина, $\phi=0,6$ мл/хв., $t^a=40^\circ C$. Час утримання: 27,89хв. ВЕРХ-чистота за площею: 89,62%.

Приклад 93



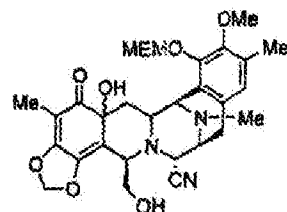
169

2H), 3,81 (с, 3H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,50 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,29 (с, 3H); 3,24 (м, 1H), 3,09 (дт, $J=3$, 2Гц, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,92 (м, 2H), 2,48 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,77 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,02 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): δ 200,5, 197,2, 159,8, 157,7, 148,4, 148,2, 147,7, 140,0, 137,6, 130,5, 130,2, 129,9, 129,4, 124,9, 124,7, 124,0, 122,7, 117,1, 116,9, 113,4, 110,8, 103,9, 103,8, 101,0, 100,4, 97,8, 72,8, 71,3, 69,7, 68,9, 68,8, 65,4, 64,1, 60,2, 59,9, 59,3, 59,1, 59,0, 58,6, 58,5, 56,8, 56,5, 56,2, 55,5, 54,9, 54,8, 42,5, 41,1, 40,9, 35,8, 25,6, 25,5, 25,4, 25,3, 20,6, 17,9, 17,8, 15,5, 15,3, 13,8, 7,0, 6,7, -5,7, -6,0, -6,1.

ESI-МС m/z : Обчислено для $C_{36}H_{51}N_3O_9Si$: 697,89. Знайдено $(M+1)^+$: 698,8. ВЕРХ: Умови: Колонка: симетрична, C18, рухома фаза: АсN-фосфатний буфер 25мМ, рН=5, градієнт в АсN 30-100%, 50 хвилин, $\phi=1,2$ мл/хв., $t^a=40^\circ C$, Час утримання: 30,70 хвилин і 30,95 хвилин (два ізомери). ВЕРХ-чистота за площею: 60,77% і 31,99%.

Приклад 94



169

70:30, 90:10 до 100:0) з одержанням сполуки 169 (12,17г, 89%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

$R_f=0,1$, гексан:EtOAc, 3:7.

1H -ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) (співвідношення ізомерів: 3:2): δ 6,63 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 5,18 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,00 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,87-3,64 (м, 6H), 3,55 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 2H), 3,30 (с,

181

3H), 3,29 (с, 3H), 3,26 (м, 1H), 3,18 (дт, $J_1=2,9$ Гц, $J_2=7,3$ Гц, 1H), 2,94 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,02 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,72 (с, 3H), 1,69 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 200,2, 200,1, 159,6, 158,5, 148,5, 148,4, 148,1, 147,9, 140,5, 137,4, 130,9, 130,4, 130,1, 130,0, 125,1, 124,9, 123,8, 122,7, 116,9, 116,6, 113,3, 110,7, 104,5,

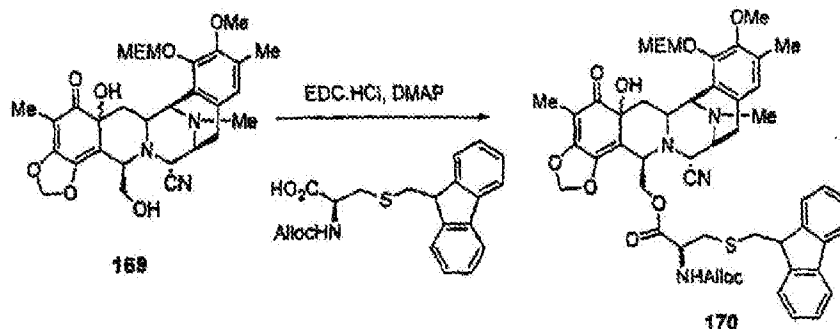
75597

182

103,9, 101,4, 100,7, 98,1, 97,9, 71,9, 71,5, 71,4, 70,1, 69,0, 69,0, 62,0, 60,1, 59,5, 58,7, 58,5, 58,1, 57,4, 56,9, 56,8, 56,4, 55,9, 55,1, 55,0, 41,3, 41,0, 36,1, 31,3, 25,3, 25,2, 22,4, 15,6, 15,5, 13,8, 7,0, 6,8.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_9$: 583,63. Знайдено $(M+1)^+$: 584,2.

Приклад 95



До розчину сполуки 169 (11,49г, 19,69ммоль) і Alloc-Cys-(Fm) (11,32г, 29,53ммоль) [для його одержання див. Kruse, C.H.; Holden, K.G., J. Org. Chem., 1985, 50, pp.2792-2794] в безводному CH_2Cl_2 (688мл), додають, при 23°C, OMAP (2,4г, 19,69ммоль) і EDC-HCl (9,44г, 49,22ммоль). Потім при 0°C додають DIPEA (5,14мл, 29,53ммоль) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 3 годин. Суміш послідовно промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (500мл), NaCl (400мл) і NH_4Cl (2×300мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , AcOEt :гексан, в градієнті від 1:1, 6:4 до 7:3) з одержанням сполуки 170 (14,76г, 79%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Rf=0,31 і 0,40, гексан:EtOAc, 3:7 (суміш ізомерів).

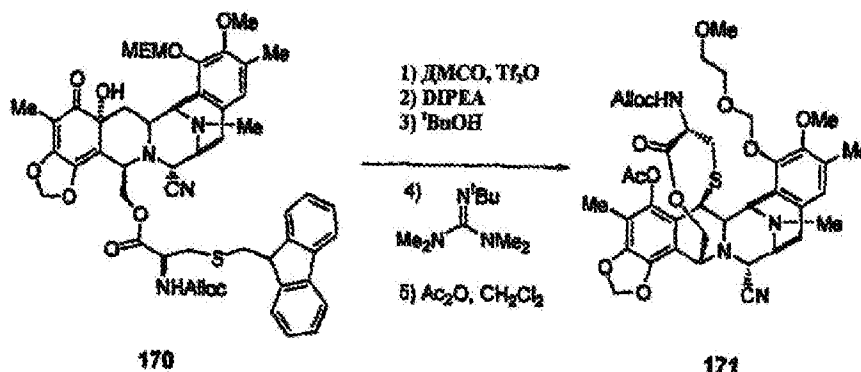
^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 7,74 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,63 (дд, $J=7,0$ Гц, $J=15,3$ Гц, 4H), 7,38 (т, $J=7,3$ Гц, 4H), 7,29 (м, 4H), 6,61 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,89 (м, 2H), 5,73 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,55 (м, 1H), 5,32 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 5,23 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 5,14 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,07

(д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,56 (м, 4H), 4,51 (м, 2H), 4,38 (дд, $J_1=4,5$ Гц, $J_2=12,6$ Гц, 1H), 4,22 (дд, $J_1=6,2$ Гц, $J_2=11,1$ Гц, 1H), 4,14-3,88 (м, 12H), 3,83 (с, 3H), 3,79-3,69 (м, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,56 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,07 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,46-2,34 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,07 (м, 1H), 1,83 (дд, $J_1=9,5$ Гц, $J_2=15,1$ Гц, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,77 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (75МГц, CDCl_3): δ 200,-3, 198,4, 170,3, 160,0, 158,1, 148,7, 148,7, 148,5, 148,2, 145,6, 145,6, 145,5, 142,2, 141,1, 141,0, 141,0, 138,5, 132,4, 132,3, 131,1, 130,6, 130,1, 129,8, 128,8, 127,6, 127,1, 127,1, 125,1, 125,0, 124,8, 124,7, 124,7, 124,0, 122,7, 119,9, 118,1, 118,0, 117,2, 116,8, 111,6, 108,3, 104,8, 104,5, 101,5, 101,0, 98,2, 98,2, 72,3, 71,7, 71,7, 70,6, 69,3, 69,2, 66,4, 66,0, 66,0, 65,5, 63,8, 60,8, 60,2, 59,8, 59,0, 58,9, 58,1, 56,8, 56,6, 56,5, 56,3, 56,1, 55,7, 55,3, 55,2, 53,9, 46,9, 41,9, 41,4, 41,2, 37,2, 36,9, 35,4, 31,5, 29,6, 25,6, 25,4, 22,6, 15,8, 15,7, 14,1, 7,3, 7,0.

ESI-MC m/z : Обчислено для $\text{C}_{51}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 948,36. Знайдено $(M+1)^+$: 949,3.

Приклад 96



Реакційну колбу двічі пропікають полум'ям, декілька раз продувають аргоном у вакуумі і ви-

тримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (5,4мл) в безводному

CH_2Cl_2 (554мл) краплями додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (5,11мл, 30,4ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20 хвилин. Потім через канюлю додають розчин сполуки 170 (14,43г, 15,2ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (188мл) при -78°C . Під час додавання температуру в обох колбах підтримують при -78°C , при цьому колір реакційної суміші стає жовтим. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. За цей час колір розчину змінюється з жовтого на темно-зелений. Після цього краплями додають Pr^2NEt (21,2мл, 121,6ммоль), і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 45 хвилин. За цей час колір розчину змінюється на світло-коричневий. Потім краплями додають трет- BuOH (5,8мл, 60,8ммоль) і трет-бутилтетраметилгуанідин (18,3мл, 106,4ммоль), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу краплями додають оцтовий ангідрид (14,34мл, 152ммоль), і реакційну суміш витримують при 23°C ще 1 год. Потім реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (38мл) і промивають водним насиченим розчином NH_4Cl (500мл), NaHCO_3 (500мл) і NaCl (500мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc :гексан в градієнті від 3:7 до 4:6) з одержанням сполуки 171 (6,24г,

52%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

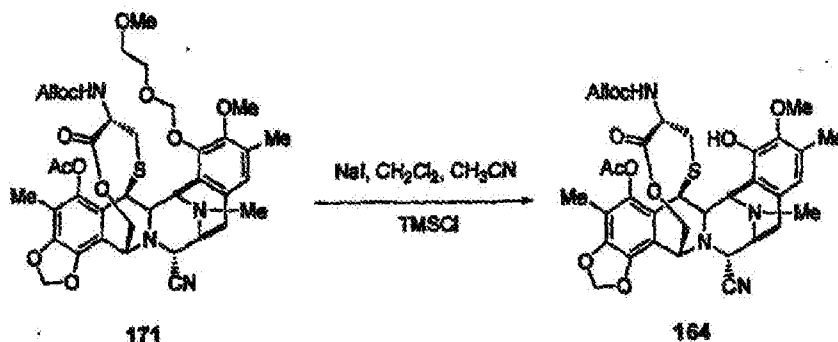
$R_f=0,38$, гексан: EtOAc , 1:1.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 6,78 (с, 1H), 6,07 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,98 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,32 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 1H), 5,31 (дд, $J_1=1,5\text{Гц}$, $J_2=17,1\text{Гц}$, 1H), 5,23 (дд, $J_1=1,5\text{Гц}$, $J_2=10,4\text{Гц}$, 1H), 5,19 (д, $J=5,6\text{Гц}$, 1H), 5,01 (д, $J=11,5\text{Гц}$, 1H), 4,81 (д, $J=9,8\text{Гц}$, 1H), 4,53-4,51 (м, 3H), 4,35-4,27 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,18-4,13 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (т, $J=4,7\text{Гц}$, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,91 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,36-2,06 (м, 2H), 2,02 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 170,23, 168,49, 155,26, 149,62, 148,26, 145,63, 140,85, 140,24, 132,74, 131,60, 130,11, 124,89, 124,70, 120,14, 117,89, 117,84, 113,21, 101,89, 98,03, 92,67, 71,60, 69,04, 65,70, 61,20, 60,35, 59,36, 59,01, 58,89, 54,71, 54,42, 53,79, 41,53, 41,19, 32,68, 29,53, 23,57, 20,26, 15,62, 9,45.

ESI-MS m/z : Обчислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 794,87. Знайдено: 796 ($M+1$)⁺, 817 ($M+23$)⁺. ВЕРХ: Умови: Колонка: симетрична, C18, рухома фаза: AcN -фосфатний буфер ($\text{pH}=5$) в градієнті 45-65%, 15 хвилин, і 65-90%, 36 хвилин, $\phi=0,8\text{мл/хв.}$, $t^a=40^\circ\text{C}$. Час утримання: 19,734 хвилин. ВЕРХ-чистота за площею: 83,17%.

Приклад 97



До розчину сполуки 171 (2,26г, 2,85ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (74мл) і ацетонітрилі (74мл) додають NaI (3,42г, 22,8ммоль) і TMSCl (свіжо-перегнаний над CaH_2) (2,6мл, 22,8ммоль) при 0°C , і реакційну суміш перемішують 35 хвилин. Потім при цій температурі до реакційної суміші додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (150мл). Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують CH_2Cl_2 ($2 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, внаслідок чого одержують сполуку

164 (2,4г, 100%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку використовують в наступних реакціях без додаткового очищення. Експериментальні дані сполуки 164 описані вище в прикладі 88.

Перетворення сполуки 164 в сполуку 35 описане вище в прикладі 89.

Проміжні сполуки 35, 36, ET-770 і ET-743 одержують відповідно до процедур, описаних раніше в РСТ/GB00/01852.

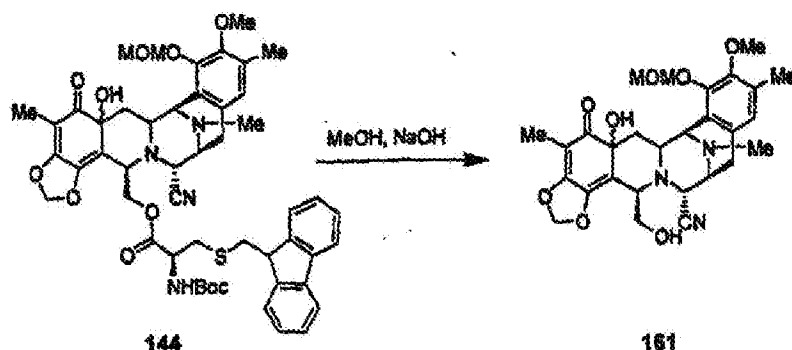
Шлях 6

Приклад 98

185

75597

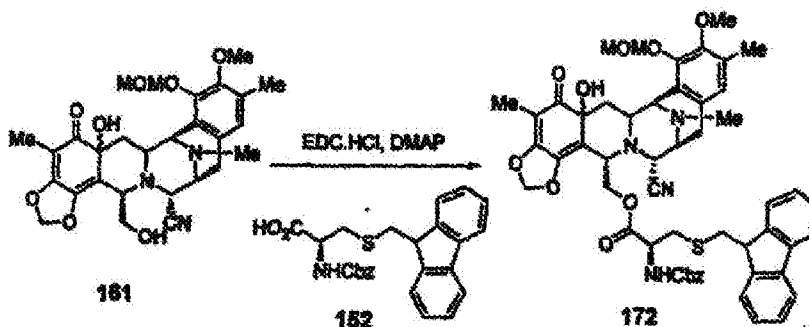
186



До розчину сполуки 144 (7г, 7,6ммоль) в MeOH (140мл) додають 1М NaOH (15,1мл) і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 10 хвилин. Потім до реакційної суміші додають насичений водний розчин NH_4Cl (100мл). Органічну фазу відділяють і промивають 5% HCl доти, поки розчин не стане жовтим. Органічний екстракт сушать над сульфатом натрію, фільтрують і

розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:етилацетат, в градієнті від 0:1, 1:3, 1:2, 1:1 до 3:1) з одержанням сполуки 161 (3,76г, 85%). Експериментальні дані сполуки 161 описані раніше в патенті США №5721362.

Приклад 99



До розчину сполуки 161 (200мг, 0,37ммоль) і цистеїну 152 (240мг, 0,55ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (20мл) додають DMAP (110мг, 0,925ммоль) і EDC-HCl (170мг, 0,925ммоль) при 23°C, і реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1,5год. Суміш послідовно промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (15мл), NaCl (15мл) і NH_4Cl (2×10мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , AcOEt:гексан, в градієнті від 1:4 до 1:2) з одержанням сполуки 172 (285мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

$R_f=0,3$, гексан:EtOAc, 2:1.

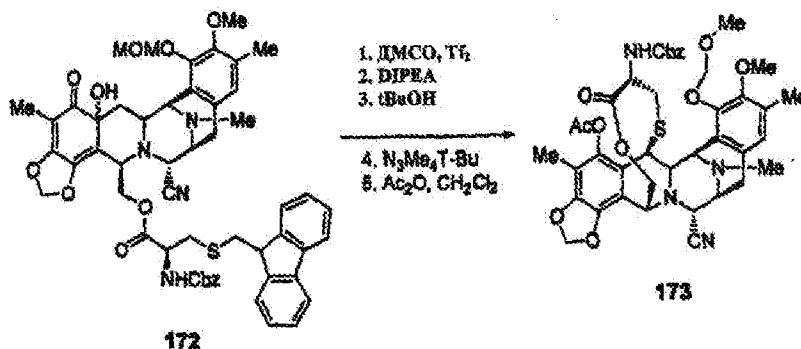
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,73 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,40-7,28 (м, 9H), 6,60 (с, 1H), 5,69 (с,

1H), 5,65 (с, 1H), 5,54 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 5,11-5,08 (м, 4H), 4,52-4,49 (м, 1H), 4,21-3,90 (м, 6H), 3,83 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,21 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 3,09-2,90 (м, 6H), 2,41 (д, $J=18\text{Гц}$, 1H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,77 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 198,7, 170,5, 158,4, 155,9, 148,9, 148,8, 145,8, 142,5, 141,3, 136,2, 131,4, 130,0, 128,8, 128,6, 128,4, 127,9, 127,3, 125,3, 125,0, 124,9, 123,0, 120,1, 117,5, 108,5, 104,3, 101,7, 99,5, 70,8, 67,4, 60,5, 57,8, 57,0, 56,5, 56,0, 55,5, 47,1, 41,6, 37,4, 37,1, 31,8, 25,8, 22,8, 15,9, 14,3, 7,6.

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 954,35. Знайдено ($M+23$) $^+$: 977,8.

Приклад 100



Реакційну колбу двічі пропікають полум'ям, декілька разів продувають аргон у вакуумі і витримують в атмосфері аргону для проходження реакції. До розчину ДМСО (977мл) в безводному CH_2Cl_2 (118мл) краплями додають ангідрид трифторметансульфонові кислоти (930мл, 5,5ммоль) при -78°C . Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 20 хвилин. Потім через канюлю додають розчин сполуки 172 (2,63г, 2,75ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (26мл, для повного додавання і 13мл для промивання) при -78°C . Під час додавання температуру в обох колбах підтримують при -78°C , при цьому колір реакційної суміші змінюється з жовтого на коричневий. Реакційну суміш перемішують при -40°C протягом 35 хвилин. За цей час колір розчину змінюється з жовтого на темно-зелений. Після цього краплями додають Pr^2NEt (3,48мл, 22ммоль), і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 45 хвилин, при цьому колір розчину змінюється на коричневий. Потім краплями додають трет- BuOH (1,04мл, 11ммоль) і трет-бутилтетраметилгуанідин (3,31мл, 19,25ммоль), і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 40 хвилин. Після закінчення цього часу краплями додають оцтовий ангідрид (2,6мл, 27,5ммоль), і реакційну суміш витримують при 23°C ще 1 год. Потім реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2

(70мл) і послідовно промивають водним насиченим розчином NH_4Cl (180мл), NaHCO_3 (180мл) і NaCl (180мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , гексан:EtOAc в градієнті від 4:1, 3:1 до 2:1) з одержанням сполуки 173 (1,145г, 52%) у вигляді білої твердої речовини.

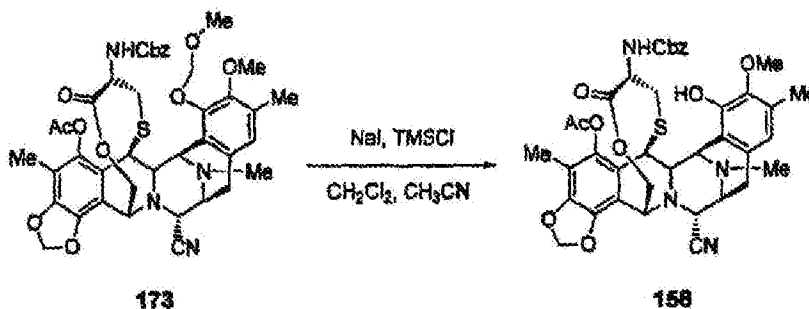
$R_f=0,31$, гексан:EtOAc, 3:2.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,37 (шир.с, 5H), 6,67 (с, 1H), 6,08 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,99 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 5,19-5,00 (м, 4H), 4,82 (д, $J=9,3\text{Гц}$, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 4,32-4,15 (м, 5H), 3,67 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,44 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 3,39 (д, $J=6\text{Гц}$, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,15-2,07 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,00 (с, 3H);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 170,6, 168,8, 155,8, 149,9, 148,5, 146,0, 141,2, 140,6, 136,6, 132,0, 130,4, 128,8, 128,7, 128,5, 125,2, 124,9, 120,5, 118,2, 113,7, 113,6, 102,2, 99,4, 67,2, 61,6, 60,7, 59,7, 59,3, 57,6, 55,1, 54,8, 54,2, 41,9, 41,6, 33,0, 29,9, 23,9, 20,6, 15,6, 9,8.

ESI-МС m/z : Обчислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 800,87. Знайдено $(M+23)^+$: 823,7.

Приклад 101



До розчину сполуки 173 (100мг, 0,125ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) і CH_3CN (2мл) додають NaI (75мг, 0,5ммоль) і TMSCl (63мкл, 0,5ммоль) при 0°C . Після перемішування реакційною суміші при 23°C протягом 50 хвилин, суміш гасять водою (30мл) і екстрагують CH_2Cl_2 (2×20мл). Об'єднані органічні фази послідовно промивають насиченим водним розчином NaCl (20мл) і насиченим розчином дітїоніту натрію (20мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією (SiO_2 , EtOAc.гексан, в градієнті від 1:4, 1:2 до 1:1) з одержанням сполуки 158 (66мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

$R_f=0,21$, гексан:EtOAc, 1:1.

Експериментальні дані сполуки 158 описані вище в прикладі 84.

Перетворення сполуки 158 в сполуку 35 описане вище в прикладі 85.

Проміжні сполуки 36, ET-770 і ET-743 одержують відповідно до процедур, описаних раніше в PCT/GB00/01852.

Посилання

1. European Patent 309,477. US Patent 5,721,362.

2. Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipse, M.V.S., and Rinehart, K.L.J. Am. Chem. Soc. (1996) 118,9017-9023.
3. Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L. and Corey, E.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999,96,3496-3501.
4. Japanese Kokai JP-A2 59/225189. Japanese Kokai JP-A2 60/084288.
5. Arai, T.; Kubo, A. In The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology, Brossi, A. Ed.; Academic; New York, 1983, Vol.21; pp.56-110.
6. Remers, In The Chemistry of Amitumor Antibiotics; Vol.2; Wiley; New York, 1988, pp.93-118.
7. Gulavita N. K.; Scheuer, Desilva, E. D. Abst Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb. 23-27, 1989, p.28.
8. Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. J. Antibiot. 1977,30,1015-1018.
9. Arai T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. Experientia 1980, 36, 1025-1028.
10. Mikami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, C; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot.

- 1988, 41, 734-740.
 11. Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazavra, K. J. Antibiot. 1980, 33, 951-960.
 12. Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. J. Antibiot. 1986, 39, 1639-1650.
 13. Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. Antimicrob. Agent Chemother. 1985, 25, 5-11.
 14. Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikanu, Y.; Arai, T.; Kubo, A. J. Antibiot. 1982, 55, 196-201.
 15. Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Am, T. J. Antibiot. 1982, 35, 915-917.
 16. Frincke, J.M.; Faulkner, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 265-269.
 17. He, H. - Y.; Faulkner, D. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 5822-5824.
 18. Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T. Chem Pharm. Bull. 1987, 55, 440-442.
 19. Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Rekhenback, H.; Wray, V.; Hofle, G. Liebigs Ann, Chem. 1988,

- 475-481.
 20. Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. J. Antibiot. 1983, 36, 1279-1283.
 21. Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Aiai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot. 1982, 35, 1708-1710.
 22. Lown, J.W.; Hanstock, C.C.; Joshua, A.V.; Arai, T.; Takahashi, K. J. Antibiot 1983, 36, 1184-1194.
 23. Munakata et al. United States Patent 4,400,752, 1984.
 24. Y. Ikeda et al. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVI, №10, 1284, 1983.
 25. R. Cooper, S. Unger. The Journal of Antibiotics. VOL XXXVIII, №1, 1985.
 26. Corey et al. United States Patent 5,721,362, 1998.
 27. Corey et al J. Am. Chem. Soc. vol.118 pp.9202-92034, 1996.
 28. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.96, pp.3496-3501, 1999.