

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 -3352

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.04.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.04.2000 15.05.2000
14.09.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0009043 2000/GB0001852
2000/0022644**

(33) Země priority: **GB WO GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/01667**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/077115**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 515/22

A 61 K 35/00

A 61 K 35/56

A 61 P 35/00

/(C 07 D 515/22, C 07 D 317:00, C 07 D
291:00, C 07 D 241:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

PHARMA MAR, S. A., Madrid, ES;

(72) Původce:

Flores Maria, Madrid, ES;

Francesch Andrés, Madrid, ES;

Gallego Pilar, Madrid, ES;

Chicharro José Luis, Madrid, ES;

Zarzuelo Maria, Madrid, ES;

Fernández Carolina, Madrid, ES;

Manzanares Ignacio, Madrid, ES;

(74) Zástupce:

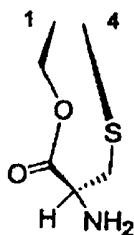
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

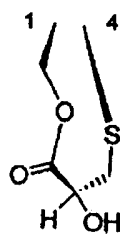
**Ecteinascidin mající pět spojených kruhů s 1,4-
můstkem, farmaceutický prostředek, použití a
způsob**

(57) Anotace:

Jsou popsány sloučeniny mající systém pěti spojených kruhů ecteinascidinu s 1,4-můstkem, který má strukturu obecného vzorce VIa nebo VIb a sloučeniny, ve kterých je -NH₂ nebo -OH skupina na 1,4-můstku derivatizována. Takové sloučeniny jsou použitelné při léčení nádorů.



VIa



VIb

ECTEINASCIDIN MAJÍCÍ PĚT SPOJENÝCH KRUHŮ S 1,4-MŮSTKEM,
FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK, POUŽITÍ A ZPŮSOB

2002-3352

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká protinádorových derivátů ecteinascidinu.

Dosavadní stav techniky

Ecteinascidiny jsou neobyčejně schopné protinádorové látky izolované z mořské sumky *Ecteinascidia turbinata*. Některé ecteinascidiny byly popsány v předchozích patentech a ve vědecké literatuře.

US patent č. 5 256 663 popisuje farmaceutické prostředky obsahující látky extrahované z tropického mořského bezobratlovce, *Ecteinascidia turbinata*, a označuje je jako ecteinascidiny a použití takových prostředků jako antibakteriálních, protivirových a/nebo protinádorových sloučenin u savců.

US patent č. 5 089 273 popisuje nové látky extrahované z tropického mořského bezobratlovce, *Ecteinascidia turbinata*, a označuje je jako ecteinascidiny 729, 743, 745, 759A, 759B a 770. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako antibakteriální a/nebo protinádorová činidla u savců.

US patent č. 5 478 932 popisuje ecteinascidiny izolované z karibské sumky *Ecteinascidia turbinata*, které poskytují *in vivo* ochranu proti P388 lymfomu, B16 melanomu, M5076 vaječnickovému zhoubnému nádoru, Lewisově rakovině plic a štěpům z cizí tkáně LX-1 lidské plíce a MX-1 prsní žlázy.

US patent č. 5 654 426 popisuje několik ecteinascidinů izolovaných z karibské sumky *Ecteinascidia turbinata*, které poskytují *in vivo* ochranu proti P388 lymfomu, B16 melanomu, M5076 vaječnickovému zhoubnému nádoru, Lewisově rakovině plic a štěpům z cizí tkáně LX-1 lidské plíce a MX-1 prsní žlázy.

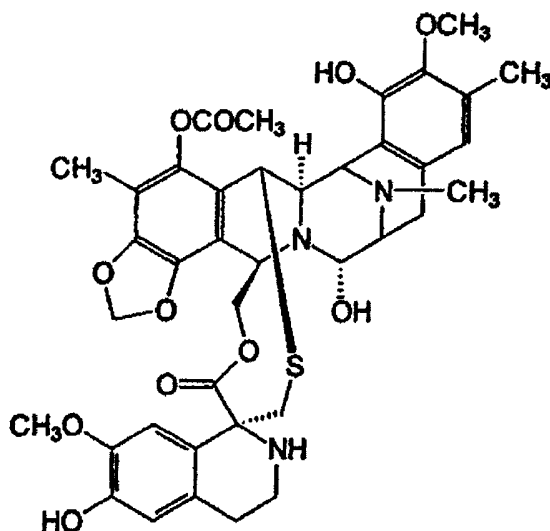
US patent č. 5 721 362 popisuje syntetický proces pro výrobu sloučenin ecteinascidinu a jim podobných struktur.

WO 00/69862, ze kterého si předkládaný vynález nárokuje prvenství, popisuje syntézy sloučenin ecteinascidinu z kyanosafraktinu B.

Zvídavý čtenář je odkázán na: 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

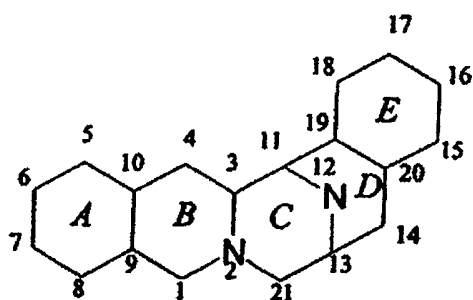
Terrestrial Sources“, vol. 53, pp. 771 - 792; Rinehart et al., Pure and Appl. Chem., 1990, “Biologically active natural products“, vol. 62, pp. 1277 - 1280; Rinehart et al., J. Org. Chem., 1990, “Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B a 770: Potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia turbinata*“, 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 antitumour 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; Barton, 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“, 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. Cromwelin, 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. Amer. Chem. Soc., 111: 2721 - 2722 (1989); Lichter et al., “Food and Drugs from the Sea Proceedings“ (1972), Marine Technology Society, Washington, D. C. 1973, 117 - 127; Sakai et al., J. Amer. Chem. Soc. 1996, 119, 9017; Garcia-Rocha et al., Brit. J. Cancer, 1996, 73: 875 - 883; and Pommier et al., Biochemistry, 1996, 35: 13303 - 13309; Rinehart, K. L., Med. Res. Rev., 2000, 20, 1 - 27 and I. Manzanares et al., Org. Lett., 2000, 2(16), 2545 - 2548.

Nejslibnější ecteinascidin je ecteinascidin 743, který je ve stadiu klinických pokusů pro léčení nádorů. Et 743 tvoří komplex tris(tetrahydroisochinolinfenolové) struktury následujícího obecného vzorce I:

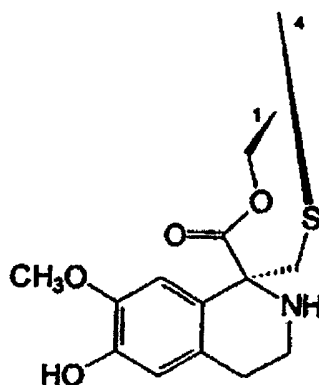


V současné době je připravován izolací z extraktů mořské sumky *Ecteinascidia turbinata*. Výtěžek je nízký a hledají se alternativní procesy přípravy.

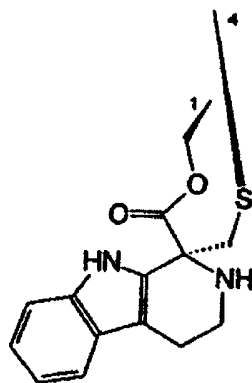
Ecteinascidiny zahrnují systém pěti spojených kruhů (A) až (E), jak je ukázáno na následující struktuře obecného vzorce XIV:



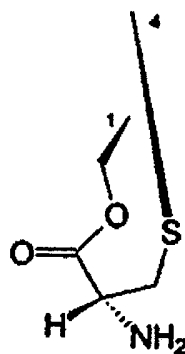
V ecteinascidinu 743 má 1,4-můstek následující strukturu obecného vzorce IV:



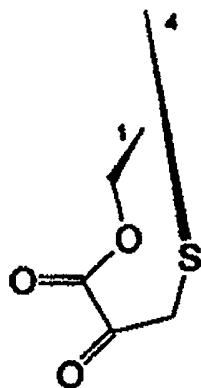
Další známé ecteinascidiny zahrnují sloučeniny s různým můstkovým cyklickým kruhovým systémem, jako se vyskytují v ecteinascidinu 722 a 736, kde má můstek strukturu obecného vzorce V:



v ecteinascidinech 583 a 597, má můstek strukturu obecného vzorce VI:



a v ecteinascidinu 594 a 596 má můstek strukturu obecného vzorce VII:



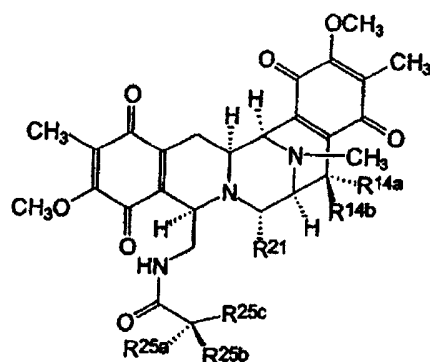
Úplná struktura pro tyto a další podobné sloučeniny je popsána v J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017 - 9023.

Jsou známy další sloučeniny s pěti spojenými kruhovými systémy. Všeobecně jim chybí můstkový kruhový systém, který je přítomen v ecteinascidinech. Zahrnují bis(tetrahydroisochinolinchinon)-protinádorové-antimikrobiální antibiotické safraciny a saframyciny a mořské přírodní produkty typu renieramicinů a xestomycinů izolované z pěstovaných mikroorganismů nebo hub. Všechny mají všeobecnou dimerickou tetrahydroisochinolinovou uhlíkatou kostru. Tyto sloučeniny mohou být klasifikovány do 4 typů, typ I až IV s ohledem na způsob oxidace aromatických kruhů.

Typ I, dimerní isochinolinchinony, je systém obecného vzorce VIII, který se nejobvykleji vyskytuje v této třídě sloučenin, viz následující tabulka I.

Tabulka I

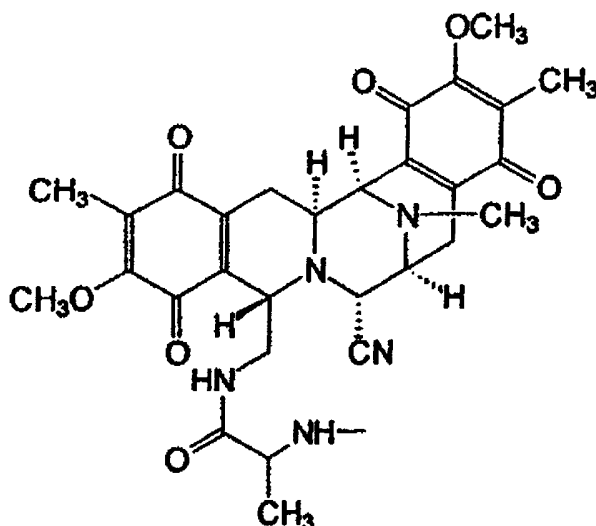
Struktura typu I antibiotika saframycinu



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

^a přiřazení jsou zaměnitelná

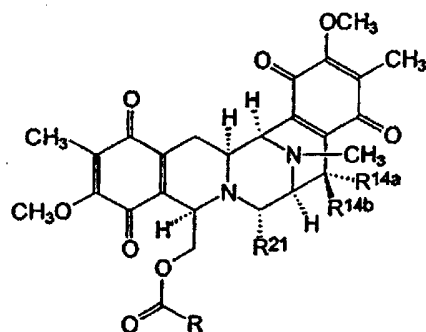
^b kde skupina Q je obecného vzorce:



Typ I aromatických kruhů se nachází u saframycinů A, B a C; G a H; a S izolovaných ze *Streptomyces lavendulae* jako minoritní komponenty. Kyano derivát saframycinu A, nazývaný kyanochinonamin, je známý z japonského patentu JP-A2 59/225189 a 60/084288. Saframyciny Y₃, Yd₁, Ad₁ a Yd₂ byly produkovány *S. lavendulae* přímou biosyntézou s vhodným doplněním kultivačního média. Diméry saframycinů Y_{2b} a Y_{2b-d} tvořené spojením dusíku na C-25 jedné sloučeniny a C-14 další sloučeniny byly také produkovány v doplněném kultivačním médiu *S. lavendulae*. Saframycin AR₁ (=AH₂), vzniklý mikrobiální redukcí saframycinu A na C-25 pomocí *Rhodococcus amidophilus*, byl také připraven nestereoselektivní chemickou redukcí saframycinu A borohydridem sodným jako směs epimerů 1:1, po čemž následuje chromatografická separace (druhý izomer AH₁ je méně polární). Stejnou mikrobiální konverzí byl produkován další redukční produkt saframycinu AR₃, 21-dekyano-25-dihydro-saframycin A, (=25-dihydrosaframycin B). Další možností mikrobiální konverze saframycinu A je použití druhu *Nocardia* produkujícího saframycin B a dále redukce pomocí druhů *Mycobacterium*, které produkují saframycin AH¹Ac. Pro biologické studie byly také chemicky připraveny 25-O-acetáty saframycinu AH₂ a AH₁.

Sloučeniny typu I obecného vzorce X byly také izolovány z mořských hub. viz tabulka II.

Tabulka II
Struktury sloučenin typu I z mořských hub



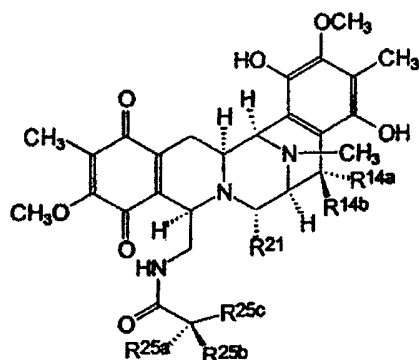
	Substituenty			
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
renieramycin A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
xestomycin	OCH ₃	H	H	-CH ₃

Renieramyciny A až D byly izolovány z antimikrobiálního extraktu hub, druhu *Reniera* sebraných v Mexiku, spolu s biogeneticky odpovídajícím monomerním isochinolinovým renieronem a podobnými sloučeninami. Struktura renieramycinu A byla původně přiřazena opačná stereochemie na C-3, C-11 a C-13, avšak pečlivá analýza ¹H NMR dat pro nové podobné sloučeniny renieramycinu E a F izolovaných ze stejné houby sebrané u Palau odhalila, že spojení kruhů u renieramycinu bylo identické se saframycinem. Tento výsledek vedl k závěru, že dříve přiřazená stereochemie renieramycinů A až D musí být ta samá, jako u saframycinů.

Xestomycin byl nalezen v houbě, druhu *Xestospongia* sebrané z vod u Sri Lanky.

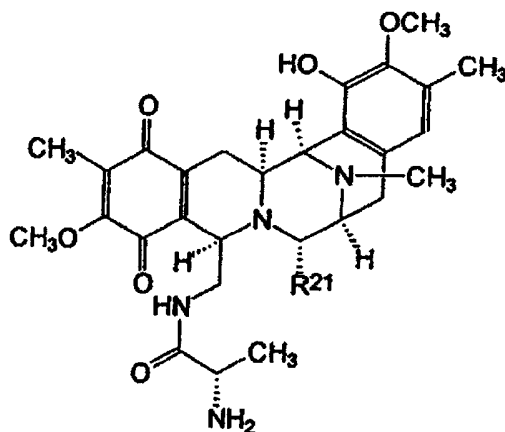
Sloučeniny typu II obecného vzorce XI s redukovaným hydrochinonovým kruhem zahrnují saframyciny D a F, izolované z *S. lavendulae*, a saframyciny Mx-1 a Mx-2, izolované z *Myxococcus xanthus*. Viz tabulka III.

Tabulka III
Sloučeniny typu II



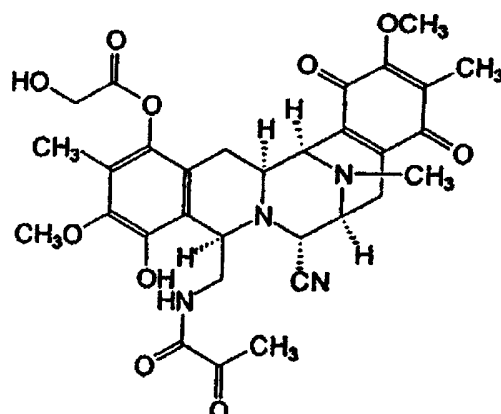
Sloučenina	Substituenty					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
saframycin D	O	O	H	O	O	CH ₃
saframycin F	O	O	CN	O	O	CH ₃
saframycin Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
saframycin Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂

Kostra typu III se nachází v antibiotických safracinech A a B, izolovaných z pěstované *Pseudomonas fluorescens*. Tato antibiotika obecného vzorce XII se skládají z tetrahydroisochinolin-chinonové podjednotky a tetrahydroisochinolinfenolové podjednotky.

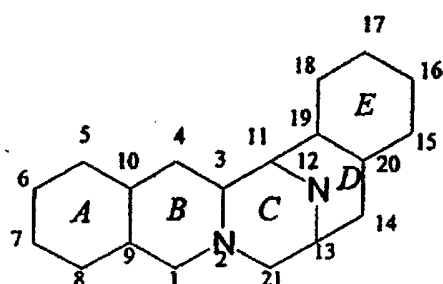


kde R²¹ je -H v safracinu A a R²¹ je -OH v safracinu B.

Saframycin R, sloučenina klasifikovaná pouze jako kostra typu IV, byl také izolován ze *S. lavendulae*. Tato sloučenina obecného vzorce XIII se skládá z hydrochinonového kruhu s glykolickým esterovým postranním řetězcem na jednom z fenolických kyslíků a je použitelná jako proléčivo saframycinu A, z důvodů její mírné toxicity.



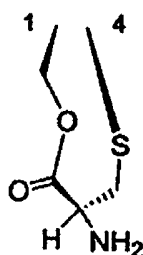
Tyto známé sloučeniny zahrnují systém pěti spojených kruhů obecného vzorce XIV:



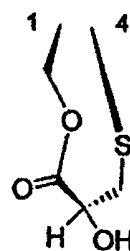
V tomto textu nazýváme tento systém kruhů jako systém pěti spojených kruhů ecteinascidinu, ačkoli bude popsáno, že kruhy *A* a *E* jsou fenolické v ecteinascidinech a v některých dalších sloučeninách, zatímco v ostatních sloučeninách, jmenovitě v saframycinech, kruhy *A* a *E* jsou chinolické. Ve sloučeninách jsou kruhy *B* a *D* tetrahydro, zatímco kruh *C* je perhydro.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny mající systém pěti spojených kruhů ecteinascidinu a týká se ecteinascidinů 583 a 597. V ecteinascidinech 583 a 597 má 1,4-můstek strukturu obecného vzorce VIa:



VIa



VIb

Některé sloučeniny tohoto vynálezu mají systém pěti spojených kruhů ecteinascidinu a můstek, který má strukturu obecného vzorce VIa s výhodně substituovanou skupinou $-NH_2$. Tyto sloučeniny mohou být acylovány na $-CHNH_2-$ skupině přítomné v obecném vzorci VI. Další odvozené sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují ty, kde tato $-CHNH_2-$ skupina je nahrazena skupinou $-CHNHX_1$ nebo $-C(X_2)_2-$, kde X_1 nebo X_2 jsou definovány níže. Zbylé substituenty na systému pěti spojených kruhů ecteinascidinu mohou být stejné jako v přírodních sloučeninách, konkrétně přírodních ecteinascidinech, nebo jiné.

Další sloučeniny tohoto vynálezu mají systém pěti spojených kruhů ecteinascidinu a můstek, který má strukturu obecného vzorce VIb, kde $-NH_2$ skupina na můstku byla nahrazena OH skupinou, která může být výhodně substituována. Tyto sloučeniny mohou být acylovány na $-CHOH-$ skupině přítomné v obecném vzorci VIb. Další odvozené sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují ty, kde tato $-CHOH-$ skupina je nahrazena skupinou $-CHOX_1$ nebo $-C(X_2)_2-$, kde X_1 nebo X_2 jsou definovány níže. Zbylé substituenty na systému pěti spojených kruhů ecteinascidinu mohou být stejné jako v přírodních sloučeninách, konkrétně přírodních ecteinascidinech, nebo jiné.

Ve sloučeninách tohoto vynálezu může být stereochemie můstkového atomu uhlíku nesoucího $-OH$ nebo $-NH_2$ skupinu (nebo jejich substituované deriváty) stejná jako v přírodních sloučeninách, konkrétně přírodních ecteinascidinech, nebo jiná.

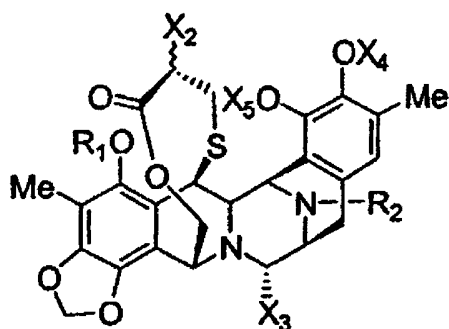
Ve sloučeninách tohoto vynálezu může být systém pěti spojených kruhů *A* až *E* obecného vzorce XIV jako v ecteinascidinech nebo může být jako v jiných podobných sloučeninách. Z tohoto důvodu mohou být kruhy *A* a *E* fenolické nebo chinolické; kruhy *B* a *D* jsou tetrahydro a kruh *C* je perhydro.

Sloučeniny tohoto vynálezu exhibitují protinádorovou aktivitu a vynález poskytuje farmaceutické prostředky sloučenin spolu se způsoby pro přípravu prostředků a způsoby léčení používající sloučeniny nebo prostředky.

Vynález také poskytuje nové polosyntetické a syntetické způsoby výroby sloučenin tohoto vynálezu.

Systém pěti spojených kruhů *A* až *E* obecného vzorce XIV je vhodněji jako v ecteinascidinech a je vhodněji substituován v pozicích jiných než 1,4 v přírodě se vyskytujícími substituenty.

V jednom aspektu poskytuje předkládaný vynález nové sloučeniny obecného vzorce:



kde:

skupiny substituentů definované R_1 , R_2 jsou nezávisle na sobě vybrány z H, $C(=O)R'$, substituovaného nebo nesubstituovaného C1 až C18 alkylu, substituovaného nebo nesubstituovaného C2 až C18 alkenylu, substituovaného nebo nesubstituovaného C2 až C18 alkynylu, substituovaného nebo nesubstituovaného arylu; každá z R' skupin je nezávisle na sobě vybrána ze skupiny obsahující H, OH, NO_2 , SH, CN, halogen, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , substituovaný nebo nesubstituovaný C1 až C18 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkynyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl;

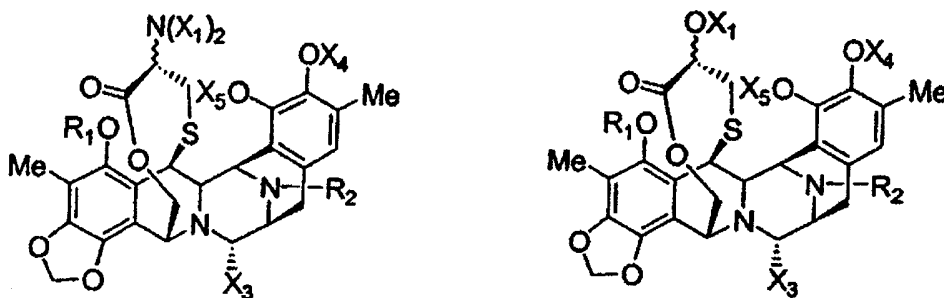
X_2 je OX_1 nebo $N(X_1)_2$, kde každý X_1 je H, $C(=O)R'$, substituovaný nebo nesubstituovaný C1 až C18 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkynyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo dvě X_1 skupiny, které mohou společně tvořit cyklický substituent na atomu dusíku;

X_3 je vybrán z OR_1 , CN, $(=O)$ nebo H;

X_4 je -H nebo C1 až C18 alkyl; a

X_5 je vybrán z H, OH nebo OR_1 (kde OR_1 je definován výše).

V podobném aspektu vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce:



kde skupiny substituentů definované R_1 , R_2 , X_3 , X_4 a X_5 jsou definovány výše; a X_1 je nezávisle vybrán z H, $C(=O)R'$, substituovaného nebo nesubstituovaného C1 až C18 alkylu, substituovaného nebo nesubstituovaného C2 až C18 alkenylu, substituovaného nebo

nesubstituovaného C2 až C18 alkynylu, substituovaného nebo nesubstituovaného arylu nebo ze dvou X₁ skupin, které mohou společně tvořit cyklický substituent na atomu dusíku.

Alkyl skupiny mají vhodněji od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku a nejvhodněji 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Methyl, ethyl, propyl včetně isopropylu jsou konkrétní vhodné alkylové skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu. Jak je použito v tomto vynálezu, termín alkyl, pokud není jinak specifikováno, označuje jak cyklickou, tak acyklickou skupinu, ačkoli cyklická skupina bude obsahovat alespoň tříčlenný uhlíkový kruh. Alkylové skupiny mohou mít přímý řetězec, nebo rozvětvený.

Vhodné alkenylové a alkynylové skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu mají jednu nebo více nenasycených vazeb a od 2 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 2 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 2 do 6 atomů uhlíku a nejvhodněji 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Termín alkenyl a alkynyl, jak je použit v tomto vynálezu, označuje jak cyklickou, tak acyklickou skupinu, ačkoli přímé nebo větvené necyklické skupiny jsou všeobecně více vhodné.

Vhodné alkoxy skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují skupiny mající jeden nebo více atomů kyslíku a od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku a nejvhodněji 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku.

Vhodné alkylthioskupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu mají jednu nebo více thioéterových vazeb a od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku. Konkrétně, alkylthioskupiny mající 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, jsou vhodné.

Vhodné alkylsulfinylskupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují takové skupiny, které mají jednu nebo více sulfoxidových (SO) skupin a od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku. Konkrétně, alkylsulfinylskupiny mající 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, jsou vhodné.

Vhodné alkylsulfonylskupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují takové skupiny, které mají jednu nebo více sulfonylových (SO₂) skupin a od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku. Konkrétně, alkylsulfonylskupiny mající 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, jsou vhodné.

Vhodné aminoalkylskupiny zahrnují takové skupiny, které mají jednu nebo více primárních, sekundárních a/nebo terciárních aminoskupin a od 1 do 12 atomů uhlíku, více vhodněji od 1 do 8 atomů uhlíku, stále ještě vhodněji od 1 do 6 atomů uhlíku a nejvhodněji 1,

2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Sekundární a terciární aminoskupiny jsou všeobecně více vhodné než primární aminoskupiny.

Vhodné heteroaromatické skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané z N, O nebo S atomů a zahrnují například kumarinyl, včetně 8-kumarinyly, chinolinyly včetně 8-chinolinyly, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, indolyl, benzofuranyl a benzothiazolyl. Vhodné heteroalicyklické skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané z N, O nebo S atomů a zahrnují například tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morfolinyl a pyrrolidinyl skupiny.

Vhodné karbocyklické arylové skupiny ve sloučeninách předkládaného vynálezu zahrnují jednoduché a vícenásobné kruhové sloučeniny, včetně vícenásobných kruhových sloučenin, které obsahují separátní a/nebo spojené arylové skupiny. Typické karbocyklické arylové skupiny obsahující 1 až 3 separované nebo spojené kruhy a od 6 do 18 atomů uhlíku. Konkrétně vhodné karbocyklické skupiny zahrnují fenyl včetně substituovaného fenylu, jako je 2-substituovaný fenyl, 3-substituovaný fenyl, 2,3-substituovaný fenyl, 2,5-substituovaný fenyl, 2,3,5-substituovaný a 2,4,5-substituovaný fenyl včetně těch sloučenin, kde jeden nebo více fenylových substituentů je elektron-odčerpávající skupina, jako je halogen, kyano, nitro, alkanoyl, sulfynyl, sulfonyl a podobně; naftyl včetně 1-naftylu a 2-naftylu; bifenyl; fenathryl; a anthracyl.

Skupiny substituentů definované jako R_1 , R_2 , X_1 , X_4 a X_5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující H, OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHC(O)R', CN, halogen, =O, substituovaný nebo nesubstituovaný C1 až C18 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkynyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaná nebo nesubstituovaná heteroaromatická skupina.

Odkazy v tomto vynálezu na skupiny R' ve sloučeninách předkládaného vynálezu označují specifickou část, která může být substituována v jedné nebo více dostupných pozicích jednou nebo více vhodnými skupinami, například halogenem, jako je fluor, chlor, brom a jod; kyano; hydroxyl; nitro; azido; alkanoyl, jako je C1 až C6 alkanoyl skupina, jako je acyl a podobně; karboxyamido; alkyl skupiny včetně těch skupin, které mají 1 až 12 atomů uhlíku nebo od 1 do 6 atomů uhlíku a více vhodněji 1 až 3 atomy uhlíku; alkenyl a alkynyl skupiny včetně těch skupin, které mají jednu nebo více nenasycených vazeb a od 2 do 12 atomů uhlíku nebo od 2 do 6 atomů uhlíku; alkoxy skupiny mající jeden nebo více atomů kyslíku a od 1 do 12 atomů uhlíku nebo 1 až 6 atomů uhlíku; aryloxy, jako je fenoxi; alkylthioskupiny včetně těch

skupin, které mají jednu nebo více thioéterových vazeb a od 1 do 12 atomů uhlíku nebo od 1 do 6 atomů uhlíku; alkylsulfinylskupiny včetně těch skupin, které mají jednu nebo více sulfinylových skupin a od 1 do 12 atomů uhlíku nebo od 1 do 6 atomů uhlíku; alkylsulfonylskupiny včetně těch skupin, které mají jednu nebo více sulfonylových skupin a od 1 do 12 atomů uhlíku nebo od 1 do 6 atomů uhlíku; aminoalkyl skupiny, jako jsou skupiny mající jeden nebo více atomů dusíku a od 1 do 12 atomů uhlíku nebo od 1 do 6 atomů uhlíku; karbocyklický aryl mající 6 nebo více atomů uhlíku, konkrétně fenyl (například R bude substituovaná nebo nesubstituovaná bifenylová skupina); a aralkyl, jako je benzyl.

R_1 je vhodněji $C(=O)R'$, kde R' je vhodněji H nebo substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, více vhodněji acetyl.

R_2 je vhodněji H nebo methyl, více vhodněji methyl.

Typicky jeden z X_1 nebo X_2 je často atom vodíku. X_2 , nebo kde je to možné tak X_1 , je vhodněji H; $-NHCOalkyl$, konkrétně alkyl do 16 atomů uhlíku, jako je 1, 4, 7, 15 atomů uhlíku dlouhý alkyl a může být substituován halogenem, výhodně úplně substituován halogeny; $-NHalkylCOOH$, konkrétně alkyl do 4 atomů uhlíku; chráněná skupina $-NHCOC(NH_2)CH_2SH$, kde NH_2 a/nebo SH jsou chráněné; $-NHbiotin$; $-NHaryl$; $-NH(aa)_y$, kde aa je acyl aminokyseliny a y je vhodněji 1, 2 nebo 3 a kde některá NH_2 skupina je výhodně substituována nebo chráněna, jako je amidová terminální skupina nebo Boc skupina; ftaloimido skupina tvořená $-NX_2-$; alkyl mající vhodněji 1 až 4 atomy uhlíku; arylalkenyl, obzvláště skořicyl, který může být substituován jako 3-trifluormethyl;

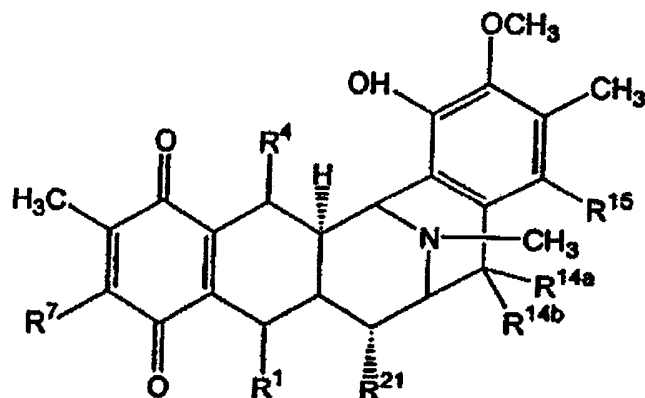
Vhodné příklady skupiny X_2 zahrnují $NHAc$, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$, $NHTFA$, $NHCO(CH_2)_2CH_3$, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO(CH_2)_6CH_3$, $NHBiotin$, $NHBz$, $NHCOCinn$, $NHCO-(p-F_3C)-Cinn$, $NHCOVal-NH_2$, $NHCOVal-N-Ac$, $NHCOVal-N-COCinn$, $NHCOVal-Ala-NH_2$, $NHCOVal-Ala-N-Ac$, $NHCOAla-NH_2$, OH , OAc , $NHAc$, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, $NHCOCH(NH_2)CH_2SFm$, $NPht$, $NH-(m-CO_2Me)-Bz$, $NHCO(CH_2)_{14}CH_3$, NMe_2 , $NHTFA$, $NHCO(CH_2)_2CH_3$, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO(CH_2)_6CH_3$, $NHAlloc$, $NHTroc$, $NHBiotin$, $NHBz$, $NHCOCinn$, $NHCO-(p-F_3C)-Cinn$, $NHCOVal-NH_2$, $NHCOVal-N-Ac$, $NHCOVal-N-COCinn$, $NHCOVal-Ala-NH_2$, $NHCOVal-Ala-N-Ac$, $NHCOVal-Ala-N-COCinn$, $NHCOAla-NH_2$, $NHCOAla-N-Ac$, $NHCOAla-N-COCinn$, OH , OAc , $NHAc$, $NHCO(CH_2)_2COOH$, $NHCOCH(NHAlloc)CH_2SFm$, $NPht$ spolu s podobnými skupinami, kde počet atomů uhlíku je různý, neboť jsou použity různé skupiny substituentů nebo jsou provedeny jiné změny tohoto druhu za vzniku podobných skupin.

X_3 je vhodněji OH nebo CN .

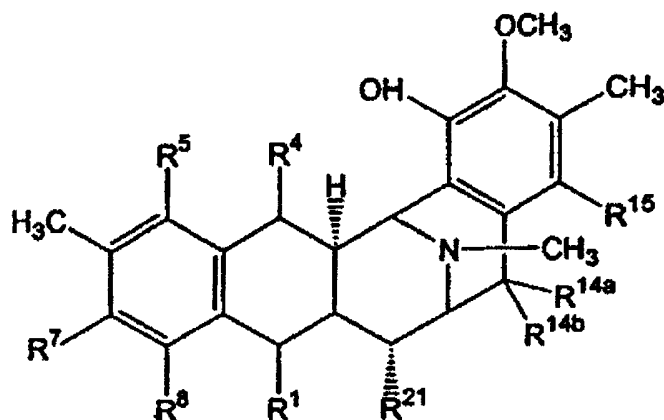
X_4 je H nebo Me, vhodněji Me.

X_5 je H nebo C1 až C18 alkyl, vhodněji H.

V dalším, více obecném aspektu tohoto vynálezu, jsou sloučeniny typicky obecného vzorce XVIIa:

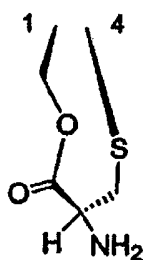


nebo obecného vzorce XVIIb:

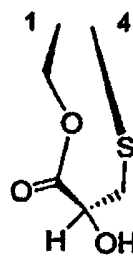


kde

R^1 a R^4 společně tvoří skupinu obecného vzorce VIa nebo VIb:



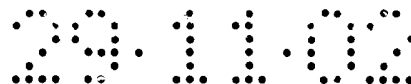
VIa



VIb

R^5 je -H nebo -OH;

R^7 je -OCH₃ a R^8 je -OH nebo R^7 a R^8 společně tvoří skupinu -O-CH₂-O-;



R^{14a} a R^{14b} jsou -H nebo jeden je -H a druhý je -OH, -OCH₃ nebo -OCH₂CH₃ nebo R^{14a} a R^{14b} společně tvoří ketoskupinu; a

R^{15} je -H nebo -OH;

R^{21} je -H, -OH nebo -CN;

a deriváty zahrnují obzvláště acylderiváty těchto látek, kde R^5 je acetyloxy nebo jiná acyloxyskupina do 4 atomů uhlíku a včetně derivátů, kde skupina -NCH₃- na pozici 12 je nahrazena -NH- nebo -NCH₂CH₃- a deriváty, kde -NH₂ skupina ve sloučenině obecného vzorce VIa a -OH skupina ve sloučenině obecného vzorce VIb jsou výhodně substituovány.

Skupina R_1 s R_4 může být acylována na -CHNH₂- nebo CHOH- skupině přítomné v obecných vzorcích VIa a VIb. Jiné substituované sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují takové, kde -CHNH₂ skupina VIa je nahrazena skupinou -CHNHX₁ nebo -C(X₂)₂- nebo kde je -CHOH skupina VIb nahrazena CHOX₁ nebo -C(X₂)₂-, kde X₁ a X₂ jsou definovány výše.

Vhodné sloučeniny jsou obecného vzorce XVIIb.

Dále, ve vhodných sloučeninách tohoto vynálezu, R^7 a R^8 společně tvoří skupinu -O-CH₂-O-.

Acylderiváty mohou být N-acyl nebo N-thioacyl deriváty těchto látek, stejně jako cyklické amidy. Acylskupiny mohou být například alkanoyl, haloalkanoyl, arylalkanoyl, alkenyl, heterocyklylacyl, aryl, arylaroyl, haloaroyl, nitroaroyl nebo jiné acylskupiny. Acyl skupiny mohou mít vzorec -CO-R^a, kde R^a mohou být různé skupiny, jako je alkyl, alkoxy, alkylen, arylalkyl, arylalkylen, acyl aminokyseliny nebo heterocyklyl, každý výhodně substituovaný halogenem, kyano, nitro, karboxyalkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, heterocyklyl, heterocyloxy, alkyl, amino nebo substituovaná aminoskupina. Další acylující činidla zahrnují isothiokyanáty, jako je aryl isothiokyanát, jmenovitě fenylisokyanát. Alkyl, alkoxy nebo alkylen skupiny R^a mají vhodněji 1 až 6 nebo 12 atomů uhlíku a mohou být lineární, větvené nebo cyklické. Aryl skupiny jsou typicky fenyl, bifenyl, naftyl. Heterocyklické skupiny mohou být aromatické nebo částečně nebo úplně nenasycené a vhodněji mají 4 až 8 atomů v kruhu, více vhodněji 5 až 6 atomů v kruhu s jedním nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, síry a kyslíku.

Bez vyčerpávajícího popisu zahrnuje R^a typicky alkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, arylalkylen, haloalkylarylalkylen, acyl, haloacyl, arylalkyl, alkenyl a aminokyselina. Například, R^a-CO- může být acetyl, trifluoracetyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, isovalerylkarbonyl, trans-3-(trifluormethyl)cinnamoylkarbonyl, heptafluorbutyrylkarbonyl, dekanoylkarbonyl, trans-cinnamoylkarbonyl, butyrylkarbonyl, 3-chlorpropyonylkarbonyl, cinnamoylkarbonyl, 4-methylcinnamoylkarbonyl,

hydrocinnamoylkarbonyl nebo trans-hexenoylkarbonyl nebo alanyl, arginyl, aspartyl, asparagyl, cystyl, glutamyl, glutaminyl, glycy, histidyl, hydroxypropyl, isoleucyl, leucyl, lysyl, methionyl, fenylalanyl, prolyl, seryl, threonyl, thyronyl, tryptofyl, tyrosyl, valyl stejně jako jiné méně běžné acyly aminokyselin, stejně jako ftalimido a jiné cyklické amidy. Další příklady mohou být nalezeny podle seznamu chránících skupin.

Sloučeniny, kde $-\text{CO}-\text{R}^a$ je odvozeno od aminokyselin a zahrnují aminoskupinu, mohou samy tvořit acyl deriváty. Vhodné N-acyl sloučeniny zahrnují dipeptidy, které naopak mohou tvořit N-acyl deriváty.

R^{14a} a R^{14b} jsou vhodnější vodík. Vhodnější R^{15} je vodík. O-acyl deriváty jsou vhodnější alifatické O-acylderiváty, obzvláště acyl deriváty mající 1 až 4 atomů uhlíku a typicky O-acetyl skupinu, jmenovitě na pozici 5.

Vhodné chránící skupiny pro fenoly a hydroxyskupiny zahrnují étery a estery, jako je alkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, alkylsilylalkoxyalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, azidoalkyl, kyanoalkyl, chloralkyl, heterocyklyl, arylacyl, haloarylacyl, cykloalkylalkyl, alkenyl, cykloalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyarylalkyl, nitroarylalkyl, haloarylalkyl, alkylaminokarbonylarylalkyl, alkylsulfinylarylalkyl, alkylsilyl a další étery a arylacyl, arylalkyluhličitan, alifatický uhličitan, alkylsulfinylarylalkyluhličitan, alkyluhličitan, arylhaloalkyluhličitan, arylalkenyluhličitan, arylkarbamát, alkylfosfynyl, alkylfosfinthionyl, arylfosfinthionyl, arylalkylsulfonát a další estery. Takové skupiny mohou být výhodně substituované dříve zmíněnou skupinou v R^1 .

Vhodné chránící skupiny pro aminy zahrnují karbamáty, amidy a další chránící skupiny, jako je alkyl, arylalkyl, sulfo- nebo halo-arylalkyl, haloalkyl, alkylsilylalkyl, arylalkyl, cykloalkylalkyl, alkylarylalkyl, heterocyklylalkyl, nitroarylalkyl, acylaminoalkyl, nitroaryldithioarylalkyl, dicykloalkylkarboxamidoalkyl, cykloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, nitroarylalkenyl, heterocyklylalkenyl, heterocyklyl, hydroxyheterocyklyl, alkylidithio, alkoxy- nebo halo- nebo alkylsulfinyl arylalkyl, heterocyklylacyl a další karbamáty a alkanoyl, haloalkanoyl, arylalkanoyl, alkenoyl, heterocyklylacyl, aroyl, arylaroyl, haloaroyl, nitroaroyl a další amidy, stejně jako alkyl alkenyl, alkylsilylalkoxyalkyl, alkoxyalkyl, kyanoalkyl, heterocyklyl, alkoxyarylalkyl, cykloalkyl, nitroaryl, arylalkyl, alkoxy- nebo hydroxy-arylalkyl a mnoho dalších skupin. Takové skupiny mohou být výhodně substituovány dříve zmíněnou skupinou v R^1 .

Příklady takových chránících skupin jsou uvedeny níže v následujících tabulkách.

chránící skupiny pro -OH skupinu

éter	zkratka
methyl	
methoxymethyl	MOM
benzyloxymethyl	BOM
methoxyethoxymethyl	MEM
2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl	SEM
methylthiomethyl	MTM
fenylthiomethyl	PTM
azidomethyl	
kyanomethyl	
2,2-dichlor-1,1-difluorethyl	
2-chlorethyl	
2-bromethyl	
tetrahydropyanyl	THP
1-ethoxyethyl	EE
fenacyl	
4-bromfenacyl	
cyklopropylmethyl	
alkyl	
propargyl	
isopropyl	
cyklohexyl	
t-butyl	
benzyl	
2,6-dimethylbenzyl	
4-methoxybenzyl	
o-nitrobenzyl	
2,6-dichlorbenzyl	
4-methoxybenzyl	MPM nebo PMB
o-nitrobenzyl	
2,6-dichlorbenzyl	

3,4-dichlorbenzyl	
4-(dimethylamino)karbonylbenzyl	
4-methylsulfinylbenzyl	Msib
9-anthrylmethyl	
4-pikolyl	
heptafluor-p-tolyl	
tetrafluor-4-pyridyl	
trimethylsilyl	TMS
t-butyldimethylsilyl	TBDMS
t-butyldifenylsilyl	TBDPS
triisopropylsilyl	TIPS
estery	
arylformiát	
arylacetát	
aryllevulinát	
arylpivaloát	ArOPv
arylbenzoát	
aryl-9-fluorkarboxylát	
arylmethyluhličitan	
1-adamantyluhličitan	
t-butyľuhličitan	BOC-OAr
4-methylsulfinylbenzyluhličitan	Msz-Oar
2,4-dimethylpent-3-yluhličitan	Doc-Oar
aryl-2,2,2-trichlorethyluhličitan	
arylvinyľuhličitan	
arylbenzyluhličitan	
arylkarbamát	
dimethylfosfinyl	Dmp-OAr
dimethylfosfinothieryl	Mpt-OAr
difenylfosfinothieryl	Dpt-Oar
arylmethansulfonát	
aryltoluensulfonát	

aryl-2-formylbenzensulfonát

chránicí skupiny pro -NH₂ skupinu

karbamáty	zkratka
methyl	
ethyl	
9-fluorenylmethyl	Fmoc
9-(2-sulfo)fluorenylmethyl	
9-(2,7-dibrom)fluorenylmethyl	
17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenylmethyl	Tbfmoc
2-chlor-3-indenylmethyl	Climoc
benz[f]inden-3-ylmethyl	Bimoc
2,7-di-t-butyl[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl	DBD-Tmoc
2,2,2-trichlorethyl	Troc
2-trimethylsilylethyl	Teoc
2-fenylethyl	hZ
1-(1-adamantyl)-1-methylethyl	Adpoc
2-chlorethyl	
1,1-dimethyl-2-chlorethyl	
1,1-dimethyl-2-bromethyl	
1,1-dimethyl-2,2-dibromethyl	DB-t-BOC
1,1-dimethyl-2,2,2-trichlorethyl	TCBOC
1-methyl-1-(4-bifenyl)ethyl	Bpoc
1-(3,5-di-t-butylfenyl)-1-1-methylethyl	t-Burmeoc
2-(2'- a 4'-pyridyl)ethyl	Pyoc
2,2-bis(4'-nitrofenyl)ethyl	Bnpeoc
n-(2-pivaloylamino)-1,1-dimethylethyl	
2-[(2-nitrofenyl)dithio]-1-fenylethyl	NpSSPeoc
2-(n,n-dicyklohexylkarboxamido)ethyl	
t-butyl	BOC
1-adamantyl	1-Adoc
2-adamantyl	2-Adoc

vinyl	Voc
allyl	Aloc nebo Alloc
1-isopropylallyl	Ipaoc
cinnamyl	Coc
4-nitrocinnamyl	Noc
3-(3'-pyridyl)prop-2-enyl	Paloc
8-chinolyl	
n-hydroxypiperidiny	
alkyldithio	
benzyl	Cbz nebo Z
p-methoxybenzyl	Moz
p-nitrobenzyl	PNZ
p-brombenzyl	
p-chlorbenzyl	
2,4-dichlorbenzyl	
4-methylsulfinylbenzyl	Msz
9-anthrylmethyl	
difenylmethyl	
fenothiazinyl-(10)-karbonyl	
n'-p-toluensulfonylaminokarbonyl	
n'-fenylaminothiokarbonyl	
amidy	
formamid	
acetamid	
chloracetamid	
trifluoracetamid	TFA
fenylacetamid	
3-fenylpropanamid	
pent-4-enamid	
pikolinamid	
3-pyridylkarboxamid	
benzamid	

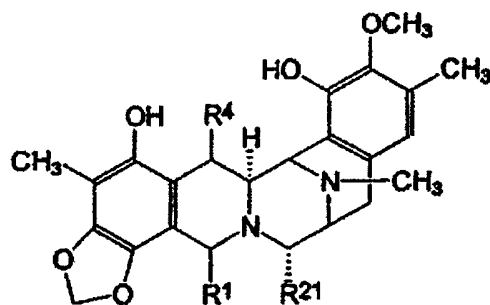
p-fenylbenzamid	
n-ftalimid	
n-tetrachlorftalimid	TCP
4-nitro-n-ftalimid	
n-dithiasukcimid	Dts
n-2,3-difenylmaleinamid	
n-2,5-dimethylpyrrol	
n-2,5-bis(triisopropylsiloxyl)pyrrol	BIPSOP
n-1,1,4,4-tetramethyldisilazacyklopentanový adukt	STABASE
1,1,3,3-tetramethyl-1,3-disilaisoindolin	BSB
speciální skupiny chránící -NH skupinu	
n-methylamin	
n-t-butylamin	
n-allylamin	
n-[(2-trimethylsilyl)ethoxy]methylamin	SEM
n-3-acetoxypropylamin	
n-kyanomethylamin	
n-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)amin	
n-2,4-dimethoxybenzylamin	Dmb
2-azanorbornen	
n-2,4-dinitrofenylamin	
n-benzylamin	Bn
n-4-methoxybenzylamin	MPM
n-2,4-dimethoxybenzylamin	DMPM
n-2-hydroxybenzylamin	Hbn
n-(difenylmethyl)amin	DPM
n-bis(4-methoxyfenyl)methylamin	
n-5-dibenzosuberylamin	DBS
n-trifenylmethylamin	Tr
n-[(4-methoxyfenyl)difenylmethyl]amin	MMTr
n-9-fenylflurenylamin	Pf
n-ferrocenylmethylamin	Fcm

n-2-pikolylamin-n'-oxid	
n-1,1-dimethylthiomethylenamin	
n-benzylidenamin	
n-p-methoxybenzylidenamin	
n-difenylmethylenamin	
n-(5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyklohexenyl)amin	
n-nitroamin	
n-nitrosoamin	
difenylfosfinamid	Dpp
dimethylthiofosfinamid	Mpt
difenylthiofosfinamid	Ppt
dibenzylfosforamidát	
2-nitrobenzensulfenamid	Nps
n-1-(2,2,2-trifluor-1,1-difenyl)ethylsulfenamid	TDE
3-nitro-2-pyridinsulfenamid	Npys
p-toluensulfonamid	Ts
benzensulfonamid	

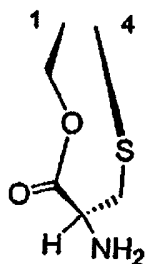
Vhodné třídy sloučenin tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce XVIIb, kde jeden nebo více, vhodněji všechny následující předpoklady jsou:

- aminoskupina v obecném vzorci VIa je substituována;
- hydroxyskupina v obecném vzorci VIb je substituována;
- R^5 je OR_1 ;
- R^7 a R^8 tvoří společně skupinu $-O-CH_2-O-$;
- R^{14a} a R^{14b} jsou obě $-H$;
- R^{15} je H ; a/nebo
- R^{21} je OH nebo $-CN$.

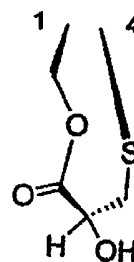
Konkrétní produkty ecteinascidinu tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce XVIII:



kde R^1 a R^4 tvoří skupinu obecného vzorce VIa nebo VIb:



VIa

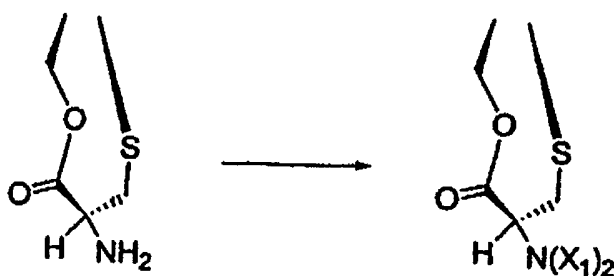


VIb

R^{21} je -H, -OH nebo -CN, více konkrétně -OH nebo -CN;

a jejich acylderiváty, více konkrétně 5-acylderiváty včetně 5-acetyl derivátu a kde -NH₂ skupina v obecném vzorci VIa a -OH skupina v obecném vzorci VIb jsou výhodně substituovány.

Sloučeniny předkládaného vynálezu, jmenovitě s jednou nebo dvěma skupinami X_1 mohou být připraveny synteticky z meziproductů sloučenin (47), což je popsáno v US patent č. 5 721 362 nebo z podobných sloučenin. Z tohoto důvodu poskytuje předkládaný vynález postup, který zahrnuje substituci 1,4-mústkové aminoskupiny podle následujícího reakčního schématu:



kde X_1 je definováno výše a ostatní skupiny v molekule mohou být chráněny nebo substituovány podle požadavků nebo jak je vyhrazeno.

Sloučeniny tohoto vynálezu jmenovitě se skupinami X_2 a -OX₂ mohou být připraveny z meziproductů sloučenin (15) popsaných v US patentu č. 5 721 362 nebo z podobných

sloučenin. Z tohoto důvodu poskytuje předkládaný vynález postup, který zahrnuje substituci 1,4-můstkové aminoskupiny podle následujícího reakčního schématu:

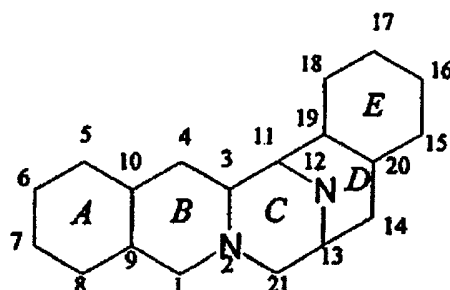


kde X_1 je definováno výše a ostatní skupiny v molekule mohou být chráněny nebo substituovány podle požadavků nebo jak je vyhrazeno. Reakce může pokračovat za vytvoření substituentu OX_1 , kde X_1 je vodík a potom následuje konverze na sloučeninu, kde X_1 je jiná skupina.

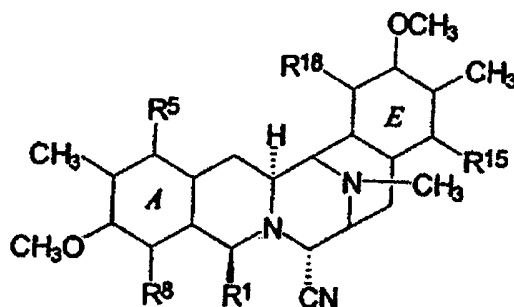
Je zřejmé, že sloučeniny tohoto vynálezu mohou být také připraveny modifikací syntetických kroků uvedených v US patentu č. 5 721 362. Z tohoto důvodu mohou být například různé reaktivní skupiny připojeny na funkční pozici, například na pozici 5 nebo 18.

Více běžný způsob přípravy sloučenin tohoto vynálezu byl poprvé popsán v WO 00/69862, který je začleněn v referenci tohoto vynálezu a ze kterého je nárokováno prvenství.

V typickém způsobu se WO aplikace týká způsobu přípravy sloučeniny se strukturou spojených kruhů obecného vzorce XIV:



který zahrnuje jednu nebo více reakcí vycházejících ze sloučeniny mající kyanoskupinu na pozici 21 obecného vzorce XVI:



kde:

R^1 je amidomethylenová skupina nebo acyloxymethylenová skupina;

R^5 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrány z -H, -OH nebo -OCOCH₂OH nebo R^5 a R^8 tvoří společně ketoskupinu a kruh A je p-benzochinonový kruh;

R^{14a} a R^{14b} jsou oba dva -H nebo jeden je -H a druhý je -OH, -OCH₃ nebo -OCH₂CH₃ nebo R^{14a} a R^{14b} tvoří společně ketoskupinu; a

R^{15} a R^{18} jsou nezávisle na sobě vybrány z -H, -OH nebo R^{15} a R^{18} jsou oba dva ketoskupina a kruh A je p-benzochinonový kruh.

Takové reakce mohou konkrétně poskytovat způsob přípravy výchozích materiálů pro reakce dle schémat I a II spolu s odpovídajícími sloučeninami.

Protinádorová účinnost těchto sloučenin zahrnuje leukémii, nádor plic, nádor tlustého střeva, nádor ledviny, nádor prostaty, nádor vaječníků, nádor prsu, zhoubný nádor a melanom.

Další obzvláště vhodný aspekt předkládaného vynálezu jsou farmaceutické prostředky použitelné jako protinádorová činidla, která jako účinnou složku obsahují sloučeninu nebo sloučeniny tohoto vynálezu, stejně jako způsob pro jejich přípravu.

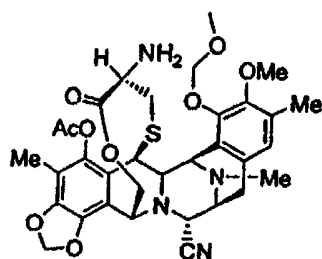
Příklady farmaceutických prostředků zahrnují některé pevné prostředky (tablety, pilulky, kapsle, granule atd.) nebo kapalné prostředky (roztoky, suspenze nebo emulze) s vhodnými prostředky pro orální, lokální nebo parenterální podávání.

Podávání sloučenin nebo prostředků předkládaného vynálezu může být provedeno nějakým vhodným způsobem, jako je nitrožilní infuze, orální podávání, intraperitoneální a nitrožilní podávání.

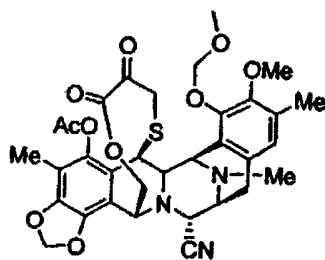
Abychom se vyvarovali chyb, jsou stereochemie zjištěné v tomto vynálezu založeny na našem správném pochopení stereochemie přírodních produktů. Pokud by byla chyba objevena ve stereochemii, potom je potřeba provést odpovídající korekci, která bude provedena ve vzorcích v rámci tohoto vynálezu. Tento vynález se také týká stereoisomerů, aby se zjistilo, zda-li jsou syntézy jsou proveditelné.

Detailní popis vhodného postupu

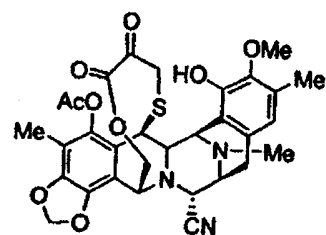
Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být synteticky připraveny z meziproduktů sloučenin 47 a 15 popsanych v US patentu č. 5 721 362, sloučeniny 36 popsané v WO 00/69862 a ze sekundárních produktů (v tomto vynálezu očíslovány jako 23 a 24) získané v několika krocích odstraněním chránících skupin použitím AlCl₃ a sloučeniny 33 popsané v WO 00/69862.



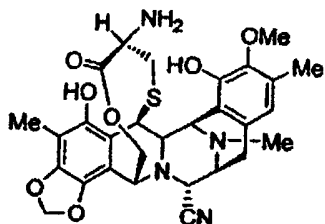
47 (1)



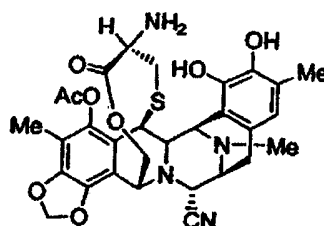
15 (10)



36 (5)



(23)



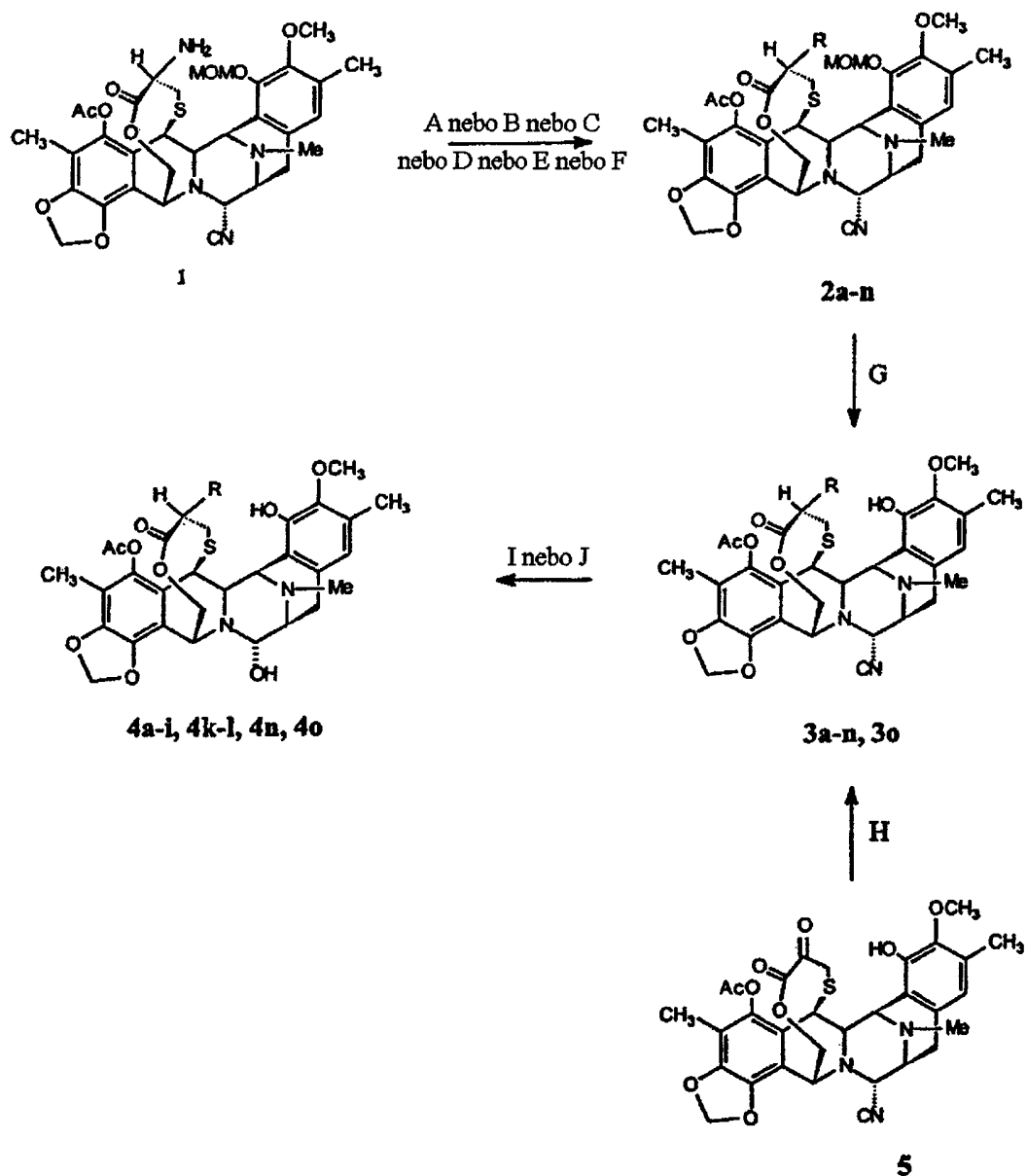
(24)

Sloučenina 1 odpovídá syntetickému meziproduktu 47 popsanému v US patentu č. 5 721 362. Sloučeniny 27 a 28 uvedené v tabulce IV jsou popsány jako 35 a 34 v WO 00/69862.

Některé vhodné způsoby výroby sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány níže v následujících reakčních schématech s příklady typických skupin substituentů. Tyto typické substituenty nejsou omezeny tímto vynálezem a postup může být chápán ve větším rozsahu bez zvláštního ohledu na označení jednotlivých sloučenin a meziproduktů.

Početné účinné protinádorové sloučeniny byly připraveny z těchto sloučenin a předpokládá se, že mnohem více sloučenin může být připraveno v oblasti tohoto vynálezu.

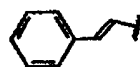
Schéma I



R:

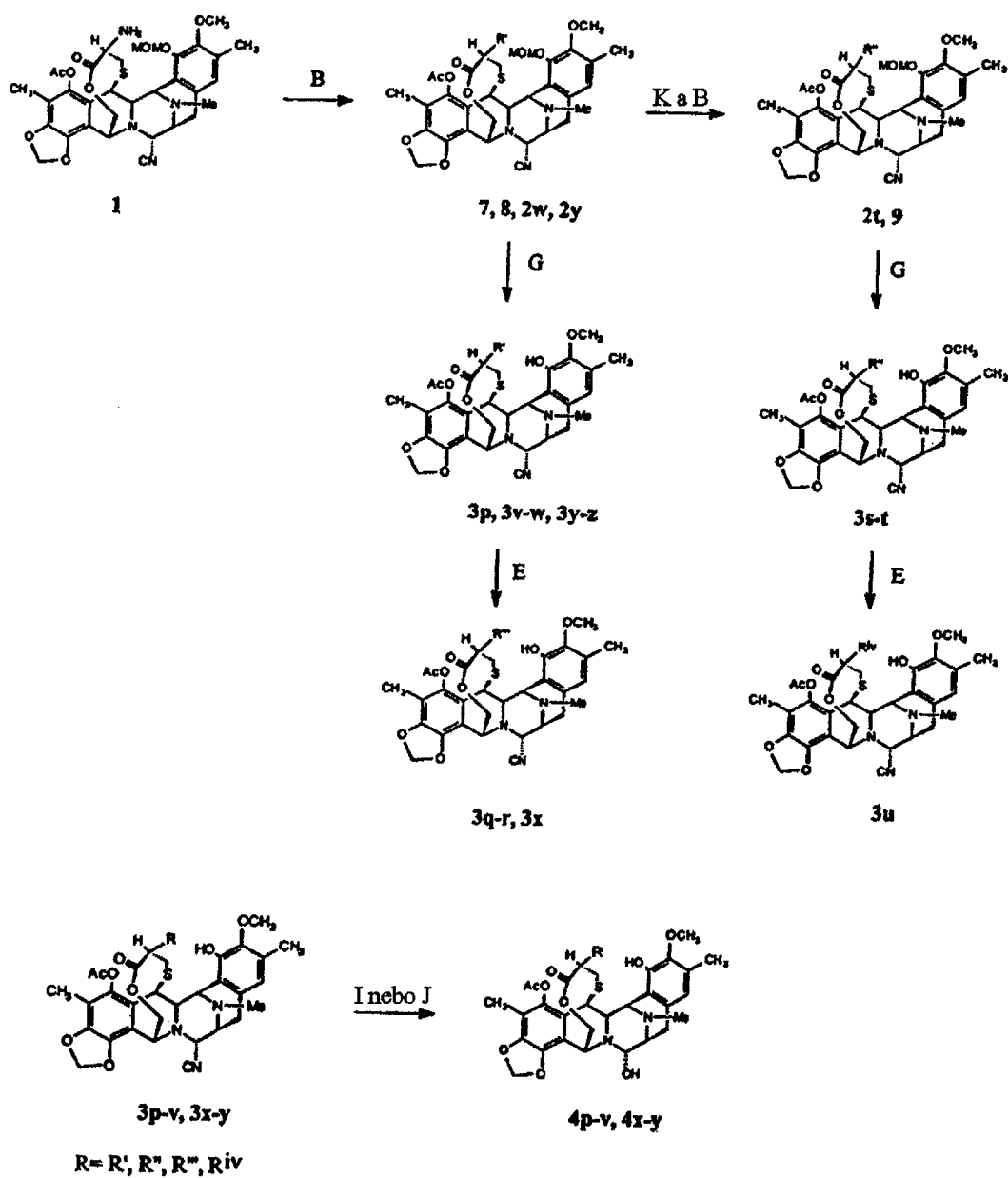
- a: AcNH-
- b: F₃CCONH-
- c: CH₃(CH₂)₂CONH-
- d: (CH₃)₂CHCH₂CONH-
- e: CH₃(CH₂)₆CONH-
- f: CH₃(CH₂)₁₄CONH-
- g: BzNH-
- h: CinnCONH-

Cinn:



- i: p-F₃C-CinnCONH-
- j: PhN-
- k: BiotinCONH-
- l: HO₂CCH₂CH₂CONH-
- m: (CH₃)₂N-
- n: BnNH-
- o: PrNH-

Schéma II



R:

p: NH₂-ValCONH-

q: Ac-N-ValCONH-

r: CinnCO-N-ValCONH-

s: NH₂-Ala-ValCONH-

t: Ac-N-Ala-ValCONH-

u: CinnCO-N-Ala-ValCONH-

v: NH₂-AlaCONH-

w: Ac-N-AlaCONH-

x: CinnCO-N-AlaCONH-

y: FmSCH₂CH(NHAlloc)CONH-

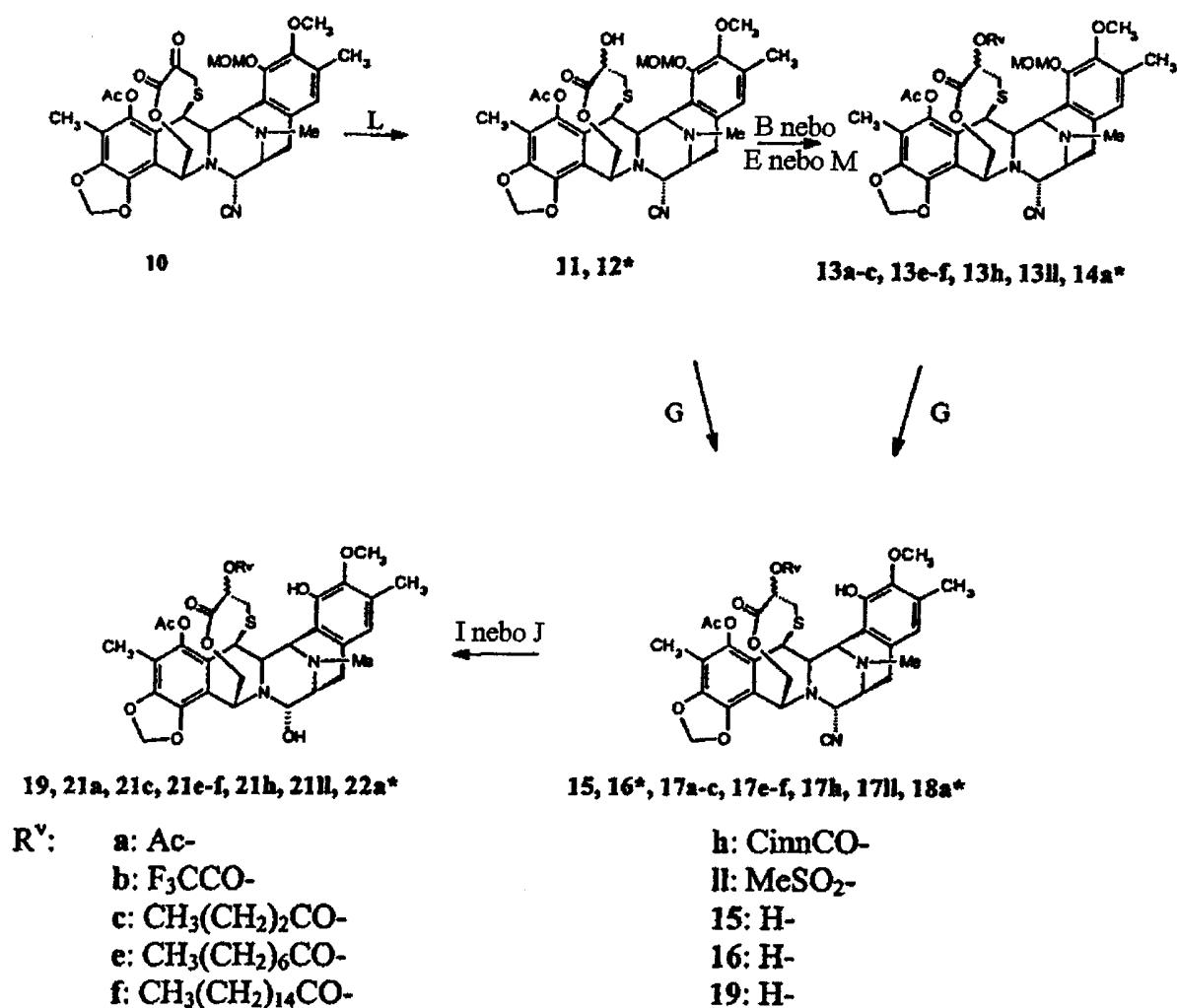
z: FmSCH₂CH(NH₂)CONH-

7: Boc-N-ValCONH-

8: Boc-N-AlaCONH-

9: Boc-N-Ala-ValCONH-

Schéma III



Cinn:

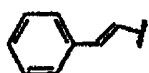
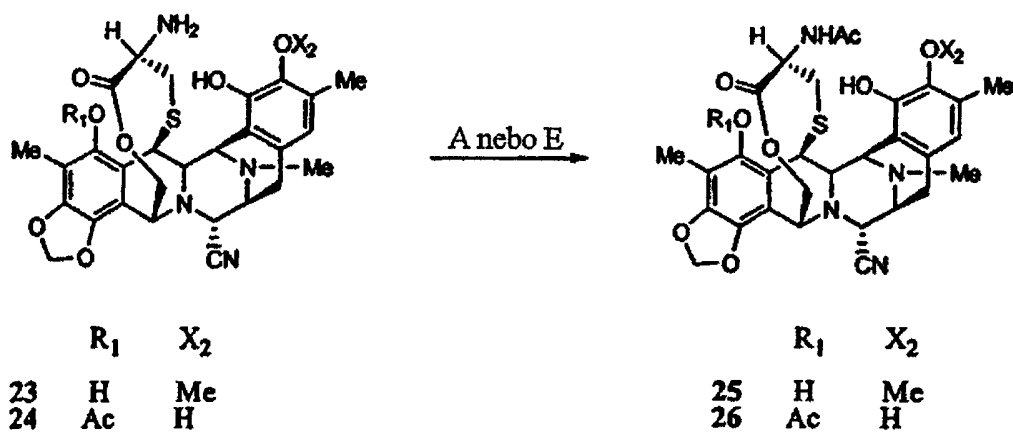


Schéma IV



Typy reakcí jsou následující:

Metody A, B, C, E a M zahrnují různé acylační způsoby s chloridy, anhydridy kyselin, kyselinami nebo sulfonyl chloridy za vzniku amidu nebo esterové vazby.

Metody D a H zahrnují reduktivní alkylační reakce mezi aldehydem a 1 nebo aminem a 5 za vzniku 2m nebo 3o.

Metoda F transformuje sloučeninu 1 na 2n reakcí s BnBr a Cs_2CO_3 .

Metoda G zahrnuje odstranění methoxymethylové skupiny (MOM) nebo MOM/terc-butyloxykarbonyl skupiny nebo MOM/allyloxykarbonylové skupiny použitím trimethylchlorsilanu (TMSCl) a jodidu sodného.

Metody I (AgNO_3) a J (CuBr) konvertují CN na OH v pozici C-21.

Metoda K zahrnuje hydrolysu karbamátové vazby použitím vodné trifluoroctové kyseliny.

Metoda L konvertuje karbonylovou skupinu na alkohol redukcí s NaCNBH_3 za přítomnosti kyseliny octové. Touto reakcí vzniká nové chirální centrum. Z výpočtu stérických účinků a spektroskopických dat se zdá, že hlavní produkt je sloučenina 11, která má R konfiguraci na tomto centru a sekundární produkt 12* má S konfiguraci. Na tomto základě, 13, 15, 17, 19, 21 budou mít R konfiguraci a 14*, 18* a 22* budou mít S konfiguraci. Tato zjištění byla uskutečněna na základě dostupných spektrálních dat a jako taková, za nepřítomnosti specifických studií potvrzujících přiřazení, by měla být považována pouze za prozatímní.

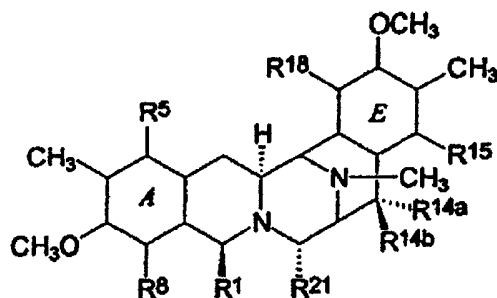
K přípravě dalších sloučenin tohoto vynálezu mohou být použity modifikované postupy. Konkrétně výchozí látky a/nebo činidla a reakce mohou být různé, což poskytuje další kombinace skupin substituentů.

V dalším aspektu je předkládaný vynález orientován na použití známé sloučeniny, safracinu B, také označovanému jako chinonamin, v polosyntetické syntéze.

Všeobecně, vynález se týká polosyntetického postupu pro tvorbu meziproductů, derivátů a odpovídajících struktur ecteinascidinu nebo jiných tetrahydroisochinolinfenolových sloučenin pocházejících z přírodních bis(tetrahydroisochinolin)alkaloidů.

Vhodné výchozí látky pro polosyntetický postup zahrnují třídy saframycinových a safracinových antibiotik dostupných z různých vypěstovaných živných půd a také třídy reineramycinových a xestomycinových sloučenin dostupných z mořských hub.

Obecný vzorec XV pro výchozí sloučeniny je následující:



kde:

R^1 je amidomethylenová skupina, jako je $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$, kde R^{25a} a R^{25b} tvoří ketoskupinu nebo jeden je $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ nebo $-\text{OCOCH}_3$ a druhý je $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{H}$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{OCOCH}_3$ tak, že když je R^{25a} $-\text{OH}$ nebo $-\text{NH}_2$, potom R^{25b} není $-\text{OH}$, a R^{25c} je $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo R^1 je acyloxymethylenová skupina, jako je $-\text{CH}_2\text{-O-CO-R}$, kde R je $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_3$ nebo $-\text{CH}_3$;

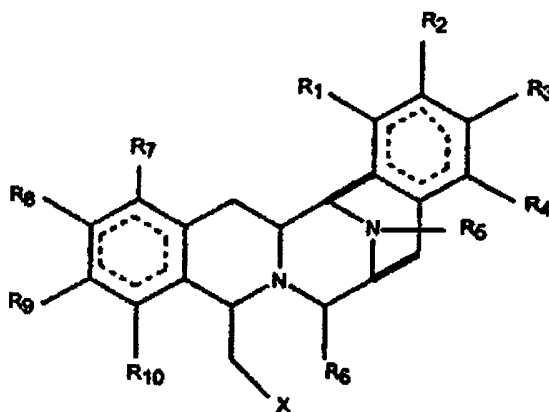
R^5 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{H}$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$ nebo R^5 a R^8 jsou oba dva ketoskupina a kruh A je p-benzochinonový kruh;

R^{14a} a R^{14b} jsou oba dva $-\text{H}$ nebo jeden je $-\text{H}$ a druhý je $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ nebo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ nebo R^{14a} a R^{14b} tvoří společně ketoskupinu; a

R^{15} a R^{18} jsou nezávisle na sobě vybrány z $-\text{H}$, $-\text{OH}$ nebo R^{15} a R^{18} jsou oba dva ketoskupina a kruh E je p-benzochinonový kruh; a

R^{21} je $-\text{OH}$ nebo $-\text{CN}$.

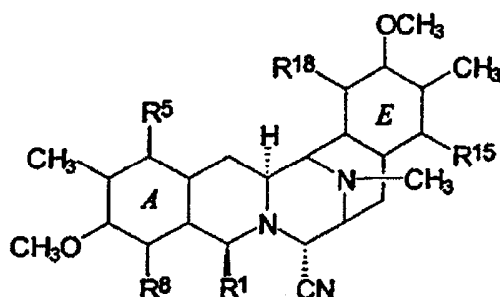
Všeobecně je obecný vzorec pro tuto třídu sloučenin uveden níže:



kde skupiny substituentů definované R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} jsou každý nezávisle na sobě vybrán ze skupiny obsahující H, OH, OCH₃, CN, =O, CH₃; kde X jsou různé amidy nebo estery obsažené ve zmíněných přírodních produktech; kde každý tečkovaný kruh reprezentuje jednu, dvě nebo výhodně tři dvojné vazby.

Takto, podle předkládaného vynálezu, nyní poskytujeme polosyntetické způsoby pro přípravu nových a známých sloučenin. Polosyntetické postupy vynálezu zahrnují množství transformačních kroků za vzniku požadovaného produktu. Každý krok je sám o sobě postupem v souladu s tímto vynálezem. Vynález není omezen postupy, které jsou ukázány a alternativní postupy mohou být provedeny například změnou pořadí transformačních kroků, pokud je to vhodné.

Konkrétně tento vynález zahrnuje poskytnutí výchozí látky, která má kyanoskupinu na pozici 21 obecného vzorce XVI:



kde R^1 , R^5 , R^8 , R^{14a} , R^{14b} , R^{15} a R^{18} jsou definovány výše.

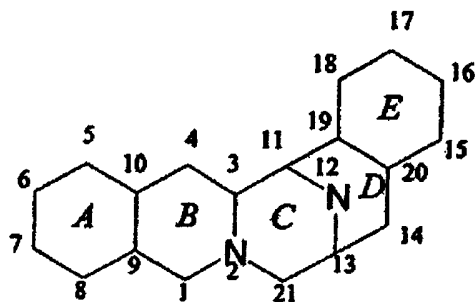
Další sloučeniny obecného vzorce XVI s jiným substituentem na pozici 21 mohou také reprezentovat možnou výchozí látku. Všeobecně jsou použitelné některé deriváty schopné nukleofilní substituce na hydroxyskupině na pozici 21 sloučeniny obecného vzorce XV, kde R^{21} je hydroxyskupina. Příklady vhodných substituentů na pozici 21 zahrnují, ale nejsou omezeny na:

- thioskupinu;
- alkylthioskupinu (alkyl skupina má od 1 do 6 atomů uhlíku);
- arylthioskupinu (aryl skupina má od 6 do 10 atomů uhlíku a je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými například z alkyl skupiny mající od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxy skupin majících od 1 do 6 atomů uhlíku, halogenů, thioskupin a nitroskupin);
- aminoskupinu;
- mono- nebo di-alkylaminoskupinu (každá alkylskupina má od 1 do 6 atomů uhlíku);
- mono- nebo di-arylaminoskupinu (každá aryl skupina je definována výše ve vztahu k arylthioskupinám)

α -karbonylalkylskupinu obecného vzorce $-C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c$, kde R^a a R^b jsou vybrány z atomů vodíku, alkylskupin majících od 1 do 20 atomů uhlíku, arylskupin (jak je definováno výše ve vztahu k arylthioskupinám) a aralkylskupiny (ve kterých má alkylskupina od 1 do 4 atomů uhlíku a je substituována arylovou skupinou definovanou výše ve vztahu k arylthioskupinám), s podmínkou, že jeden z R^a a R^b je atom vodíku.

R^c je vybráno z atomu vodíku, alkylskupiny mající od 1 do 20 atomů uhlíku, arylskupiny (jak je definováno výše ve vztahu k arylthioskupinám), aralkylskupiny (ve kterých má alkylskupina od 1 do 4 atomů uhlíku a je substituována arylovou skupinou definovanou výše ve vztahu k arylthioskupinám), alkoxy skupinu mající od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupiny nebo mono- nebo di-alkylaminoskupiny, jak je definováno výše.

Takto, v obecném aspektu, se předkládaný vynález týká prostupů, kde první krok je vytvoření derivátu na pozici 21 použitím nukleofilního činidla. Takové sloučeniny označujeme jako sloučeniny, které mají Nuc skupinu na pozici 21. Vhodné výchozí sloučeniny mají strukturu obecného vzorce XIV:



kde alespoň jeden kruh *A* nebo *E* je chinolický.

Z tohoto důvodu je možné kromě použití sloučenin, která mají kyanoskupinu na pozici 21, použít i postupy používající jiné sloučeniny obsahující nukleofil, za vzniku podobných sloučenin obecného vzorce XVI, kde pozice 21 je chráněna jinou nukleofilní skupinou, Nuc skupinou na pozici 21. Například sloučenina, která má Nuc skupinu na pozici 21, obecného vzorce XVI s alkylamino substituentem na pozici 21 může vzniknout reakcí sloučeniny obecného vzorce XV, kde R^{21} je hydroxyskupina, s vhodným alkylaminem. Sloučenina, která má Nuc skupinu na pozici 21, obecného vzorce XVI s alkylthio substituentem na pozici 21 může také vzniknout reakcí sloučeniny obecného vzorce XV, kde R^{21} je hydroxyskupina, s vhodným alkanthiolem. Alternativně, sloučenina, která má Nuc skupinu na pozici 21, obecného vzorce XVI s α -karbonylalkyl substituentem na pozici 21 může vzniknout reakcí sloučeniny obecného vzorce XV, kde R^{21} je hydroxyskupina, s vhodnou karbonylovou sloučeninou, typicky za přítomnosti base. Pro jiné sloučeniny, které mají Nuc skupinu na pozici 21, jsou možné další způsoby.

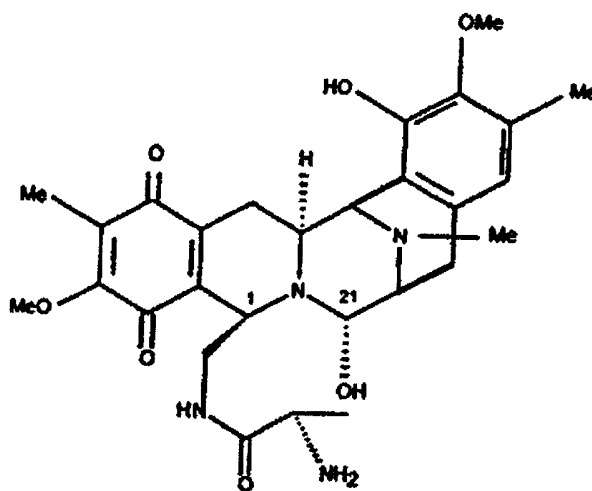
Přítomnost kyanoskupiny na pozici 21 je vyžadována pro některé konečné produkty, jmenovitě ecteinascidin 770 a ftalascidin, zatímco pro jiné konečné produkty vystupuje jako chránící skupina, která může být snadno změněna na jiný substituent, jako je hydroxyskupina. Přijetí sloučeniny, která má kyanoskupinu na pozici 21, jako výchozí látku účinně stabilizuje

molekulu během dalších syntetických kroků, dokud není výhodně odstraněna. Další sloučeniny, které mají Nuc skupinu na pozici 21, mohou nabídnout tuto a jiné výhody.

Vhodné výchozí látky zahrnují takové sloučeniny obecného vzorce XV nebo XVI, kde R^{14a} a R^{14b} jsou oba dva atomy vodíku. Vhodné výchozí látky také zahrnují sloučeniny obecného vzorce XV nebo XVI, kde R^{15} je atom vodíku. Dále, vhodné výchozí látky zahrnují sloučeniny obecného vzorce XV nebo XVI, kde kruh *E* je fenolický kruh. Vhodné výchozí látky dále zahrnují sloučeniny obecného vzorce XV nebo XVI, kde alespoň jeden, lépe dva nebo tři z R^5 , R^8 , R^{15} a R^{18} není vodík.

Příklady vhodných výchozích látek pro tento vynález zahrnují saframycin A, saframycin B, saframycin C, saframycin G, saframycin H, saframycin S, saframycin Y₃, saframycin Yd₁, saframycin Ad₁, saframycin Yd₂, saframycin Ah₂, saframycin Ah₂Ac, saframycin AH₁, saframycin Ah₁Ac, saframycin AR₃, renieramycin A, renieramycin B, renieramycin C, renieramycin D, renieramycin E, renieramycin F, xestomycin, saframycin D, saframycin F, saframycin Mx-1, saframycin Mx-2, safracin A, safracin B, safracin R. Vhodné výchozí látky mají kyanoskupinu v pozici 21 pro skupinu R^{21} .

V obzvláště vhodném aspektu vynález zahrnuje polosyntetický postup, kde transformační kroky jsou aplikovány na safracin B:

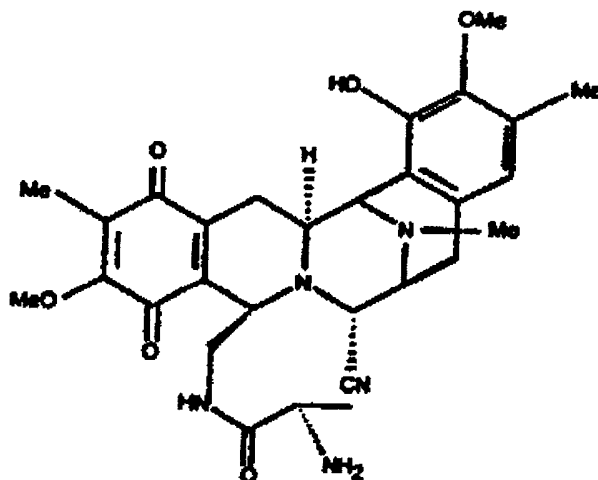


Safracin B

Safracin B reprezentuje kruhový systém podobný ecteinascidinům. Tato sloučenina má stejnou pentacyklickou strukturu a stejný způsob substituce v pravém aromatickém kruhu, kruh *E*.

Více vhodnější výchozí látky tohoto vynálezu mají kyanoskupinu na pozici 21. V současné době je nejvhodnější sloučeninou předkládaného vynálezu sloučenina obecného vzorce 2.

Tato sloučenina je získána přímo ze safracinu B a je považována za klíčový meziprodukt v polosyntetickém postupu.



sloučenina 2

Kyanosafracin B byl získán fermentací *Pseudomonas fluorescens*, což je produkční kmen produkující safracin B, a zpracováním kultivační tekutiny za přídavku kyanidových iontů.

Vhodný kmen *Pseudomonas fluorescens* je kmen A2-2, FERM BP-14, který je použit v proceduře EP-A-055 299. Vhodný zdroj kyanidových iontů je kyanid draselný. V typickém laboratorním provedení je kultivační tekutina zfiltrována a je přidán nadbytek kyanidových iontů. Po vhodné době míchání, jako je 1 hodina, je pH upraveno, řekněme na 9,5, a extrakcí organickým rozpouštědlem vzniká surový extrakt, který může být dále čištěn za vzniku kyanosafracinu B.

Všeobecně, konverze kyanoskupiny na pozici 21 výchozí sloučeniny na produkt tohoto vynálezu zahrnuje:

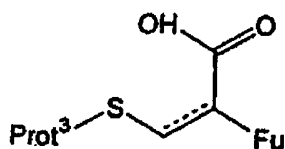
- konverzi, pokud je to nezbytné, chinonového systému kruhu E na fenolový systém;
- konverzi, pokud je to nezbytné, chinonového systému kruhu A na fenolový systém;
- konverzi fenolového systému kruhu A na methylendioxyfenolový kruh;
- tvorbu můstkového spiro systému obecného vzorce IV, VI nebo VII přes pozici 1 a pozici 4 kruhu B; a
- derivatizaci, pokud je vhodná, jako je alkylace.

Krok (a), konverze, pokud je to nezbytné, chinonového systému kruhu E na fenolový systém, může být provedena běžnými redukčními postupy. Vhodné činidlo je vodík na paladiu/uhlíku, ačkoli i další redukční činidla mohou být použita.

Krok (b), konverze, pokud je to nezbytné, chinonového systému kruhu A na fenolový systém, je stejný jako v kroku (a) a není potřeba dalších detailů.

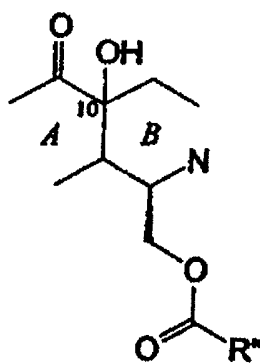
Krok (c), konverze fenolového systému kruhu *A* na methylendioxyfenolový kruh, může být proveden několika způsoby, třeba spolu s krokem (b). Například, chinonový kruh *A* může být demethylován v methoxy substituent na pozici 7 a redukován na dihydrochinon a zreagován s vhodným elektrofilním činidlem, jako je CH_2Br_2 , BrCH_2Cl nebo podobným divalentním činidlem přímo za vzniku methylendioxy kruhového systému nebo s divalentním činidlem, jako je thiokarbonyldiimidazol, se kterým vzniká substituovaný methylendioxy kruhový systém, který může být přeměněn na požadovaný kruh.

Krok (d) je typicky prováděn vhodnou substitucí na pozici 1 s můstkovým činidlem, které může pomáhat vytvářet požadovaný můstek a které vytváří ex-endochinonový methid na pozici 4 a umožňuje methidu, aby reagoval s 1-substituentem za vzniku můstkové struktury. Vhodná můstková činidla jsou obecného vzorce XIX:

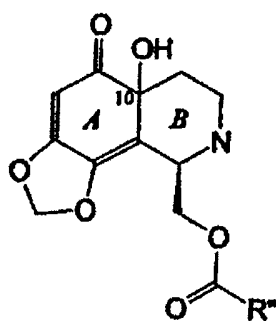


kde Fu označuje chránící skupinu, jako je -NHProt^{4a} nebo OProt^{4b} , Prot^3 je chránící skupina a tečkovaná čára ukazuje polohu výhodné dvojné vazby.

Vhodný methid je tvořen hydroxyskupinou na pozici 10 na spojení kruhů *A* a *B* za vzniku neúplné struktury obecného vzorce XX:



nebo více vhodněji neúplná struktura obecného vzorce XXI:

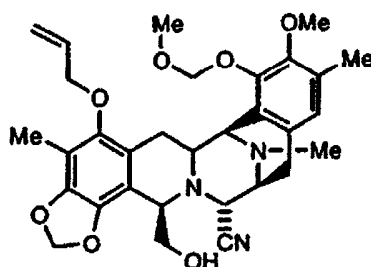


kde skupina R'' je vybrána z obecných vzorců IV, V, VI nebo VII. Pro první dvě takové skupiny, skupina R'' typicky nabývá tvaru $-\text{CHF}_2-\text{CH}_2-\text{SProt}^3$. Chránící skupiny mohou být potom odstraněny a modifikovány, jak je vhodné, za vzniku požadované sloučeniny.

Typický postup pro krok (d) je uveden v US patentu č. 5 721 362, který je začleněn v referenci. Konkrétní odkaz je na pasáž ve sloupci 8, krok (1) a příklad 33 US patentu a podobné pasáže.

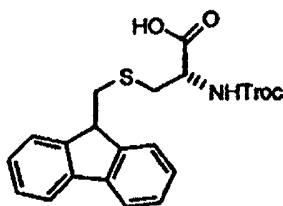
Derivatizace v kroku (e) může zahrnovat alkylaci, například se skupinou $R^a-\text{CO}-$, stejně jako konverzi 12- NCH_3 skupiny na 12-NH nebo 12- NCH_2CH_3 . Taková konverze může být provedena před nebo po jiných krocích za použití dostupných způsobů.

Takže může být například přeměněna na meziprodukt Int-25:

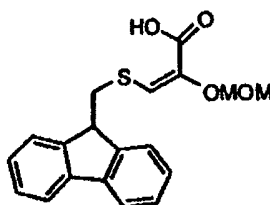


INT-25

a z tohoto derivátu je možné vytvořit množství cysteinových derivátů, které mohou být přeměněny na sloučeniny tohoto vynálezu. Vhodné cysteinové deriváty jsou doloženy následujícími dvěma sloučeninami:



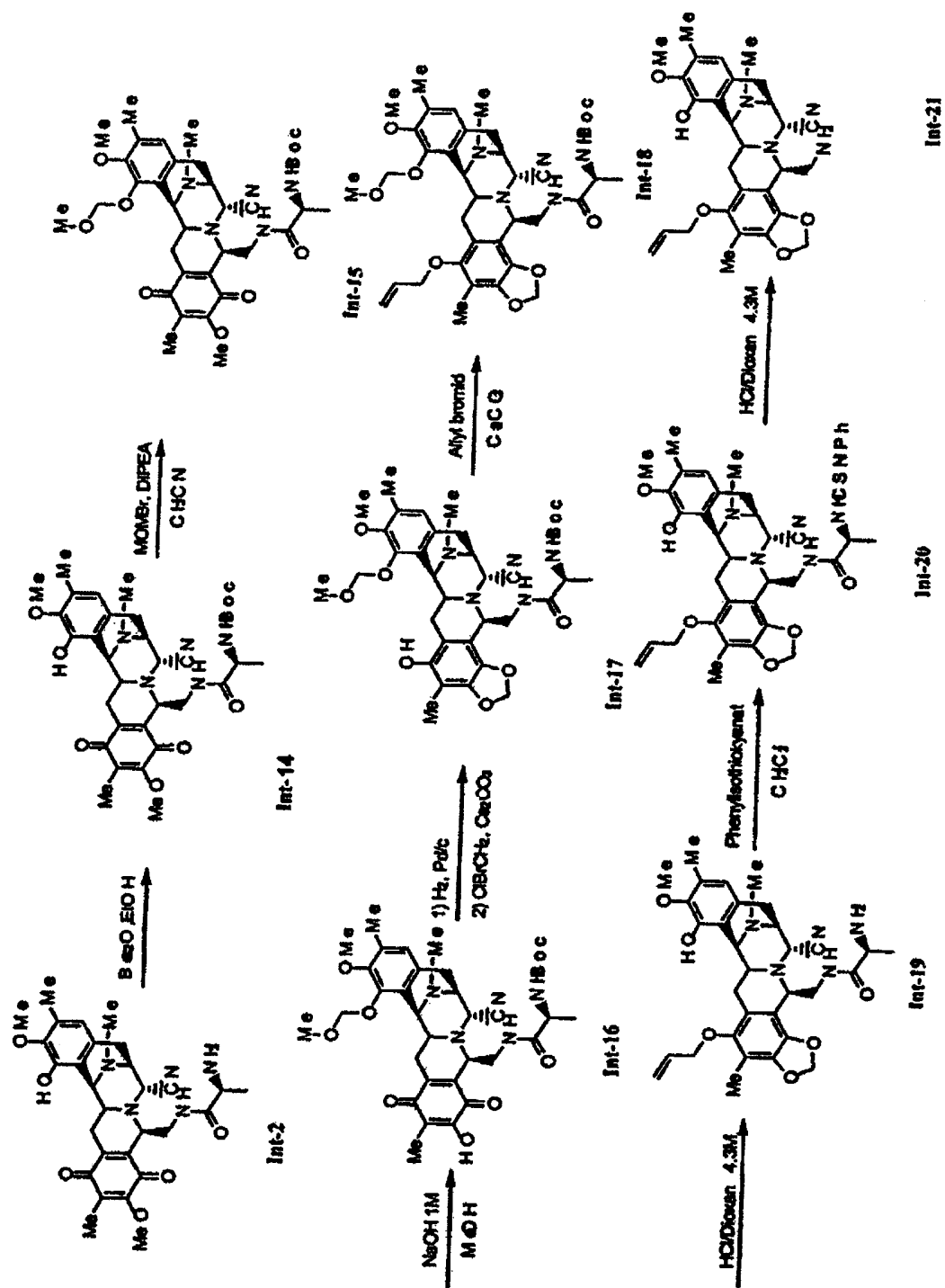
Int-29

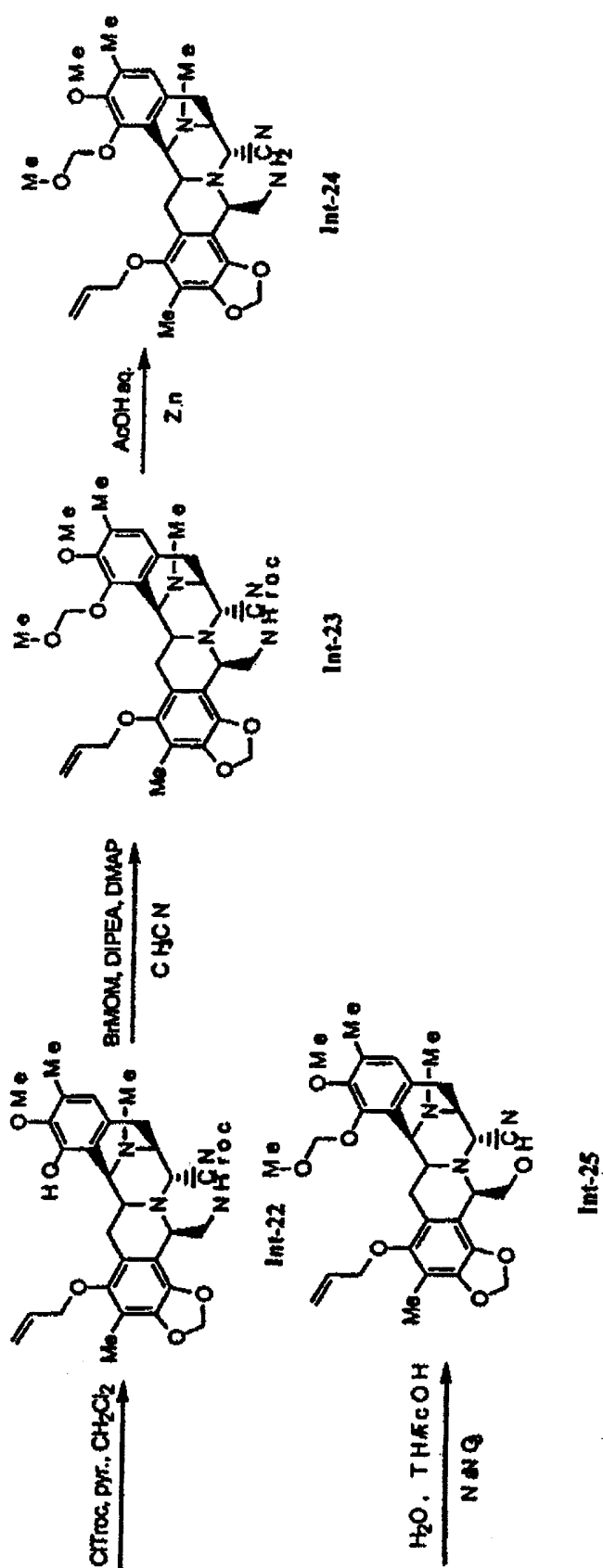


Int-37

Jeden způsob tohoto vynálezu přeměňuje kyanosafracin B na Int-25 provedením sekvencí reakcí, které nezbytně zahrnují (1) odstranění methoxyskupiny umístěné na kruhu A, (2) redukci kruhu A a vytvoření methylen-dioxyskupiny v jednom kruhu, (3) hydrolysu amidové funkční skupiny umístěné na uhlíku 1, (4) přeměnu výsledné aminoskupiny na hydroxylovou skupinu, viz schéma V.

Schéma V





Způsob umožňující chránění a odstranění chránění primárního alkoholu na pozici 1 v kruhu B sloučeniny Int-25 přímo použitím cysteinového zbytku Int-29 za vzniku meziprojektu Int-27. Cysteinový derivát Int-29 má chráněnou aminoskupinu β,β,β -trichlorethoxykarbonylovou chránicí skupinou, která má kompatibilitu s přítomnou allylovou a MOM skupinou. Meziprojekt Int-27 je přímo oxidován a cyklizován. Tyto okolnosti spolu s různou strategií odstraňování chránících skupin v pozdějších krocích syntézy vytvářejí nový a více přizpůsobitelný způsob průmyslovému vývoji než postup, který je uveden V US 5 721 362.

Konverze sloučeniny mající kyanoskupinu na pozici 2 na meziprojekt Int-25 obvykle zahrnuje následující kroky (viz schéma V):

vytvoření chránicí sloučeniny obecného vzorce Int-14 reakcí Int-2 s anhydridem terc-butoxykarbonylové kyseliny;

přeměnu Int-14 na di-chráněnou sloučeninu obecného vzorce Int-15 reakcí s brommethylmethyleterem a diisopropylethylaminem v acetonitrilu;

selektivní eliminaci methoxyskupiny chinonového systému v Int-15 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Int-16 reakcí s methanolickým roztokem hydroxidu sodného;

přeměnu Int-16 na methylen-dioxy sloučeninu obecného vzorce Int-18 použitím následující vhodné sekvence: (1) chinonová skupina sloučeniny Int-16 je redukována 10 % Pd/C v atmosféře vodíku; (2) hydrochinonový meziprojekt je přeměněn na methylenedioxy sloučeninu obecného vzorce Int-17 reakcí s bromchlormethanem a hydrogenuhlíčanem cesným v atmosféře vodíku; (3) Int-17 je přeměněn na sloučeninu obecného vzorce Int-18 chráněním volné hydroxylové skupiny OCH_2R skupinou. Tato reakce je provedena s BrCH_2R a hydrogenuhlíčanem cesným, kde R může být aryl, $\text{CH}=\text{CH}_2$, OR' atd.

eliminaci terc-butoxykarbonylu a methyloxymethyl chránících skupin Int-18 za vzniku sloučeniny obecného vzorce Int-19 reakcí s roztokem HCl v dioxinu. Tuto reakci je také možno provést smícháním Int-18 s roztokem trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu;

vytvoření thiomocovinové sloučeniny obecného vzorce Int-20 reakcí Int-19 s fenylisothiokyanátem;

přeměnu sloučeniny obecného vzorce Int-20 na amin obecného vzorce Int-21 reakcí s roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxinu;

přeměnu sloučeniny obecného vzorce Int-21 na N-Troc derivát Int-22 reakcí s trichlorethyl chloroformátem a pyridinem;

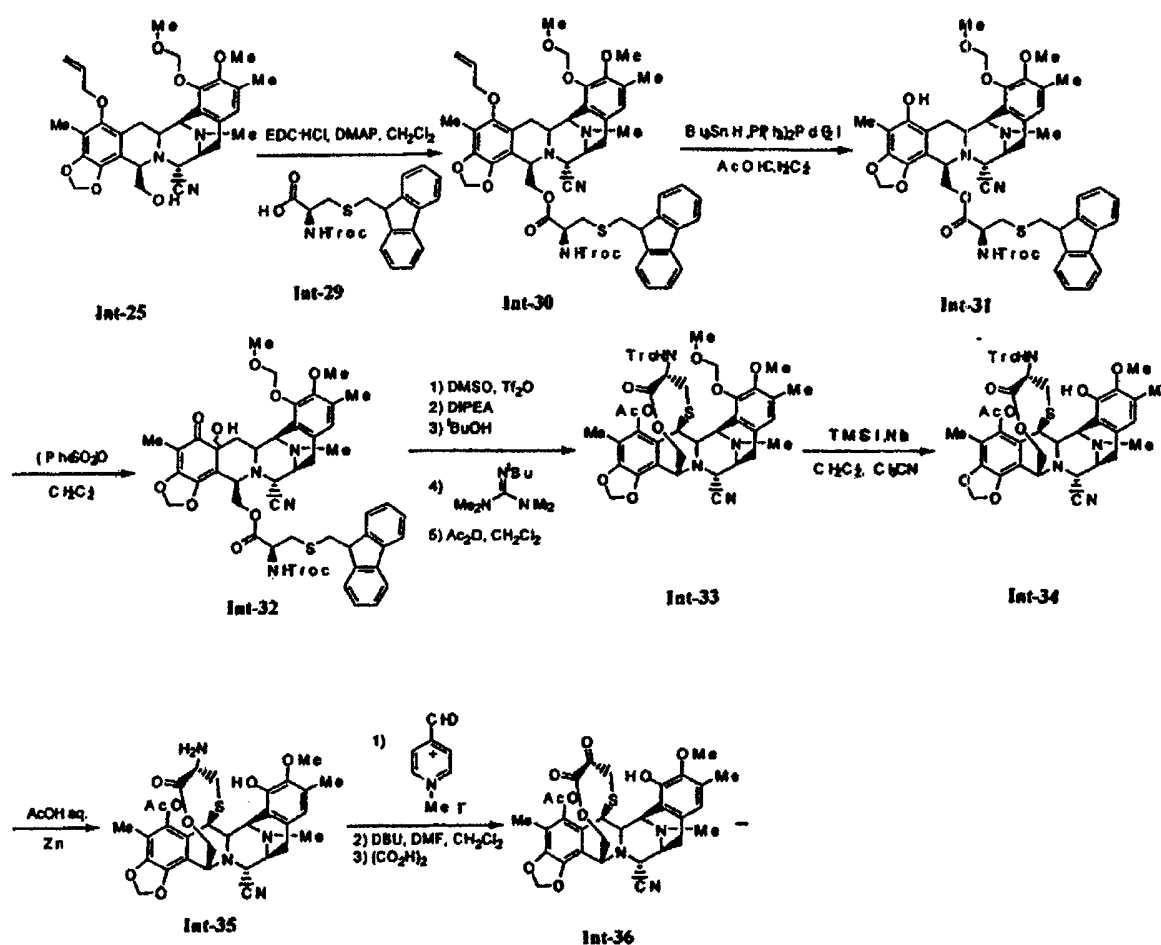
vytvoření chráněné hydroxyskupiny sloučeniny obecného vzorce Int-23 reakcí Int-22 s brommethylmethyleterem a diisopropylethylaminem;

přeměnu sloučeniny obecného vzorce Int-23 na N-H derivát Int-24 reakcí s kyselinou octovou a zinkem;

přeměnu sloučeniny obecného vzorce Int-24 na hydroxy sloučeninu obecného vzorce Int-25 reakcí s nitridem sodným v kyselině octové. Alternativně může být použit oxid dusičitý ve směsi kyseliny octové a acetonitrilu, po čemž následuje zpracování hydroxidem sodným. Také může být použit nitrit sodný ve směsi anhydrid kyseliny octové-kyselina octová, po čemž následuje zpracování hydroxidem sodným.

Z meziprojektu Int-25 přeměna na konečnou sloučeninu Int-35 nebo Int-36 tohoto vynálezu může potom pokračovat, jak je ukázáno ve schématu VI:

Schéma VI



Konverze Int-25 na Int-36 obvykle zahrnuje následující kroky (viz schéma VI):

přeměna sloučeniny obecného vzorce Int-24 na derivát Int-30 chráněním primárního hydroxylu (S)-N-2,2,2-trichlorethoxykarbonyl-S-(9H-fluoren-9-ylmethyl)cysteinem Int-29;

přeměnu chráněné sloučeniny obecného vzorce Int-30 na fenolový derivát Int-31 rozštěpením alkylové skupiny pomocí tributylcín hydridu a dichlorpaladia-bis(trifenylfosfinu);

přeměnu fenolové sloučeniny obecného vzorce Int-31 na sloučeninu obecného vzorce Int-32 oxidací anhydridem kyseliny benzenselenové při nízké teplotě;

přeměnu hydroxyskupiny sloučeniny obecného vzorce Int-32 na lakton Int-33 následující sekvencí reakcí: (1) reakce sloučeniny obecného vzorce Int-32 s 2 ekv. anhydridu kyseliny trifluoroctové a 5 ekv. DMSO; (2) reakce s 8 ekv. diisopropylethylaminu; (3) reakce s 4 ekv. t-butylalkoholu; (4) reakce se 7 ekv. 2-terc-butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidinu; (5) reakce s 10 ekv. acetanhydridu;

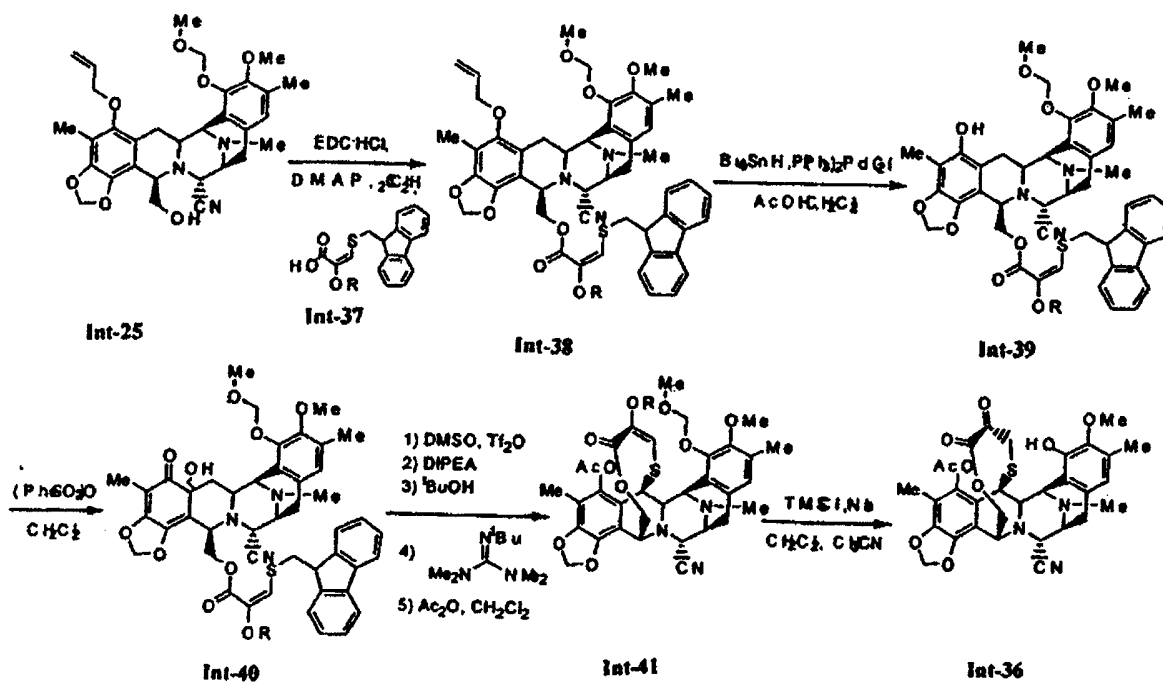
přeměnu laktonové skupiny sloučeniny Int-33 na hydroxylovou skupinu sloučeniny Int-34 odstraněním MOM chránící skupiny pomocí TMSI;

rozštěpení N-trichlorethoxykarbonyl skupiny sloučeniny obecného vzorce Int-34 na sloučeninu Int-35 reakcí se Zn/AcOH;

přeměnu aminoskupiny sloučeniny Int-35 na odpovídající α -ketolaktonovou skupinu sloučeniny Int-36 reakcí s N-methylpyridiniumkarboxaldehyd chloridem, po čemž následuje reakce s DBU;

Přeměna meziproductu sloučeniny Int-25 na ET-743 použitím cysteinového derivátu 37 může být provedena podobným způsobem a se stejnými činidly, jako s cysteinovým derivátem Int-29, s výjimkou přeměny (f) a (g). Reakční sekvence se zobrazuje na následujícím schématu VII:

Schéma VII



Předpokládá se, že tyto syntetické způsoby mohou být snadno modifikovány, konkrétně vhodnými změnami výchozí látky a činidel tak, aby poskytovaly sloučeniny tohoto vynálezu s odlišnými kruhovými systémy nebo funkčními skupinami.

Nové účinné sloučeniny

Bylo zjištěno, že sloučeniny tohoto vynálezu mají účinnost při léčení rakoviny, jako je leukémie, rakovina plic, rakovina tlustého střeva, rakovina ledvin a melonomu.

Z tohoto důvodu poskytuje předkládaný vynález způsob léčení některých savců, jmenovitě člověka, napadeného rakovinou, což zahrnuje podávání napadenému jedinci terapeuticky účinné množství sloučeniny tohoto vynálezu nebo jejího farmaceutického prostředku.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutické přípravy, která jako účinnou složku obsahuje sloučeninu nebo sloučeniny tohoto vynálezu, stejně jako postupů pro jejich přípravu.

Příklady farmaceutických prostředků zahrnují některé pevné prostředky (tablety, pilulky, kapsle, granule atd.) nebo kapaliny (roztoky, suspenze nebo emulze) s vhodným podáváním, jako je orální, lokální nebo parenterální podávání a prostředky mohou obsahovat čistou sloučeninu nebo její kombinaci s nějakým nosičem nebo jinými farmakologicky účinnými sloučeninami. Tyto prostředky by měly být sterilizovány, pokud budou podávány parenterálně.

Podávání sloučenin nebo prostředků předkládaného vynálezu může být provedeno některými vhodnými způsoby, jako je nitrožilní infuze, orální podávání, intraperitoneální a nitrožilní podávání. Vhodná frekvence podávání je do 24 hodin, více vhodněji 2 až 12 hodin a nejvhodněji 2 až 6 hodin. Krátký čas infuze, který dovoluje, aby bylo podávání provedeno bez nutnosti zůstat v nemocnici přes noc je obzvláště žádoucí. Ačkoli, infuze mohou trvat 12 až 24 hodin nebo dokonce déle, pokud je to požadováno. Infuze by měla být prováděna ve vhodných intervalech, řekněme od 2 do 4 týdnů. Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny tohoto vynálezu mohou být dodávány liposomovým nebo nanosférovým zapouzdřením, ve sloučeninu trvale uvolňujících prostředcích nebo jinými standardními podávacími způsoby.

Správná dávka sloučenin se bude lišit podle konkrétního prostředku, způsobu podávání a konkrétního místa podávání, stavu pacienta a léčeného nádoru. Další faktor, jako věk, hmotnost, pohlaví, strava, čas podávání, rychlost exkrece, stav pacienta, kombinace léčiv, citlivost pacienta a závažnost onemocnění by měla být vzata na zřetel. Podávání může být provedeno kontinuálně nebo periodicky v rámci maximální tolerované dávky.

Sloučeniny a prostředky tohoto vynálezu mohou být použity s jinými léčivy a mohou tak poskytovat kombinovanou terapii. Další léčiva mohou tvořit část stejného prostředku nebo mohou být dodána jako samostatný prostředek pro podávání ve stejný nebo jiný čas. Identita jiného léčiva není konkrétně omezena a vhodné jsou:

- a) léčiva s antibiotickými účinky, obzvláště ta, která zasahují cytoskeletální prvky včetně mikrotubulových modulátorů, jako je taxanové léčivo (jako je taxol, paclitaxel, taxoter, docetaxel), podofylotoxiny nebo vinca alkaloidy (vincristin, vinblastin);
- b) antimetabolická léčiva, jako je 5-fluoruracil, cytarabin, gemcitabin, analogy purinu, jako je pentostatin, methotrexát;
- c) alkylační činidla na bázi yperitu obsahující dusík (jako je cyklofosfamid nebo ifosfamid);
- d) léčiva, která zasahují DNA, jako je antracyklinové léčivo adriamycin, doxorubicin, farmorubicin nebo epirubicin;
- e) léčiva, která zasahují topoisomerasy, jako je etoposid;
- f) hormony a agonisté hormonů nebo antagonisté, jako je estrogen, antiestrogen (amoxifen a podobné sloučeniny) a androgen, flutamid, leuprorelin, goserelin, cyprotron nebo octreoid;
- g) léčiva, která zasahují signální transduktor v nádorových buňkách včetně derivátů protilátek, jako je herpecin;
- h) alkylační léčiva, jako je platina (cis-platina, karbonplatina, oxaliplatina, paraplatina) nebo nitrosomočovina;
- i) léčiva potenciálně působící na metastasy nádorů, jako jsou inhibitory metaloproteinasy;
- j) genová terapie a antimediatorová činidla;
- k) terapeutické protilátky;
- l) jiné bioaktivní sloučeniny mořského původu, jmenovitě didemniny, jako je aplidin;
- m) analogy steroidů, konkrétně dexamethason;
- n) protizánětlivá léčiva, konkrétně dexamethason;
- o) antiemetická léčiva, konkrétně dexamethason.

Předkládaný vynález se také vztahuje na sloučeniny tohoto vynálezu vhodné pro použití pro léčení a pro použití sloučenin pro přípravu prostředků pro léčení rakoviny.

Cytotoxická aktivita

Buněčné kultury. Buňky byly sklizeny v logaritmické růstové fázi na Eaglově minimálním základovém médiu s Eaglovými doplňkovými solemi s 2,0 mM glutaminem, s neesenciálními aminokyselinami, bez uhličitanu sodného (EMEM/nea); doplněného o 10 % plodového telecího séra (FCS), a roztoku 10^{-2} M uhličitanu sodného a 0,1 g/l penicilinu G a síranu streptomycinu.

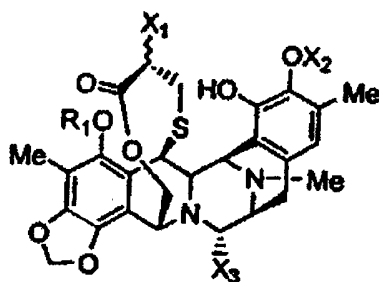
Byla provedena jednoduchá rastrovací procedura, aby se zjistily a srovnaly protinádorové aktivity těchto sloučenin a byla použita adaptovaná forma, která byla popsána v Bergeron et al. (1984). Použitá buněčná nádorová linie P-388 (suspenní kultura lymfoidních plasmatických buněk z DBA/2 myši), A-549 (jednovrstevná kultura rakovinových buněk lidské plíce), HT-29 (jednovrstevná kultura rakovinových buněk lidského tlustého střeva) a MEL-28 (jednovrstevná kultura rakovinových buněk lidského melanomu).

Buňky P-388 byly naočkovány do 16 mm jamek při koncentraci 1×10^4 buněk na jamku v 1 ml alikvotního média MEM 5FCS obsahujícího příslušné koncentrace léčiva. Jako kontrola růstu byla použita separátní sada bez léčiv zajišťující, aby buňky setrvaly v exponenciální fázi růstu. Všechna zjištění byla prováděna dvakrát. Po 3 dnech inkubace při teplotě 37 °C v atmosféře o koncentraci 10 % CO₂ a 98 % vlhkosti byla přibližná hodnota IC₅₀ zjištěna srovnáním růstu buněk v jamkách s léčivem s růstem buněk v kontrolních jamkách.

A-549, HT-29 a MEL-28 388 byly naočkovány do 16 mm jamek při koncentraci 2×10^4 buněk na jamku v 1 ml alikvotního média MEM 10FCS obsahujícího příslušné koncentrace léčiva. Jako kontrola růstu byla použita separátní sada bez léčiv zajišťující, aby buňky setrvaly v exponenciální fázi růstu. Všechna zjištění byla prováděna dvakrát. Po 3 dnech inkubace při teplotě 37 °C v atmosféře o koncentraci 10 % CO₂ a 98 % vlhkosti byly jamky obarveny 0,1 % Genciánovou violetí. Přibližná hodnota IC₅₀ byla zjištěna srovnáním růstu buněk v jamkách s léčivem s růstem buněk v kontrolních jamkách.

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 spermidine catecholamide iron chelators. Biochem. Bioph. Res. Comm. 1984, 121 (3) 848 - 854.
2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr. and Alexander Bloch. Effects of Acyclic Pyrimidine Nucleoside Analogues. J. Med. Chem. 1981, 24 1078 - 1083.

Příklady biologických účinných sloučenin popsanych v předkládaném vynálezu jsou uvedeny v tabulce IV (IC_{50} (ng/ml)) na následující stránce.



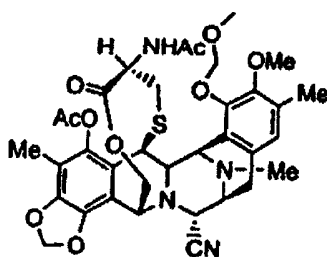
Sloučenina	X_1	X_2	X_3	R_1	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	DU-145
4a	AcNH-	Me	OH	Ac	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1
4b	F ₃ CONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4c	CH ₃ (CH ₂) ₂ CONH-	Me	OH	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
4d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4e	CH ₃ (CH ₂) ₆ CONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4f	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CONH-	Me	OH	Ac	100	100	100	100	100
4g	PhCONH-	Me	OH	Ac	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5
4h	CinnCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4i	p-F ₃ C-CinnCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4k	BiotinCONH-	Me	OH	Ac	10	10	10	10	10
4l	HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CONH-	Me	OH	Ac	100	100	100	100	100
4n	BnNH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4o	PrNH-	Me	OH	Ac		1,0	1,0		
4p	NH ₂ -ValCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4q	Ac-N-ValCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4r	CinnCO-N-ValCONH-	Me	OH	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4s	NH ₂ -Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4t	Ac-N-Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	100	100	10	10	10
4u	CinnCO-N-Ala-ValCONH-	Me	OH	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4v	NH ₂ -AlaCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4y	FmSCH ₂ CH(NHAlloC)CONH-	Me	OH	Ac	50	50	50	50	50
19	HO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

21a	AcO-	Me	OH	Ac	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
21c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COO-}$	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21e	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COO-}$	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21f	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO-}$	Me	OH	Ac		>1000	>1000		
21h	CinnCOO-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
21l	MeSO_3^-	Me	OH	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
22a*	*AcO-	Me	OH	Ac		1,0	1,0		
27	NH_2	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
23	NH_2	Me	CN	H		10	10		
24	NH_2	H	CN	Ac		100	100		
3a	AcNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
25	AcNH-	Me	CN	H		10	10		
26	AcNH-	H	CN	Ac		100	100		
3b	$\text{F}_3\text{CCONH-}$	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3c	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CONH-}$	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3d	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CONH-}$	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3e	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CONH-}$	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
3f	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CONH-}$	Me	CN	Ac	>1·10 ³	>1·10 ³	>1·10 ³	>1·10 ³	>1·10 ³
3g	PhCONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3h	CinnCONH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3i	p-F ₃ C-CinnCONH-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3j	PhN-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5
6	2-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -CONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1
3k	BiotinNH-	Me	CN	Ac	10	10	5	5	5
3l	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CONH-}$	Me	CN	Ac	100	100	100	100	100

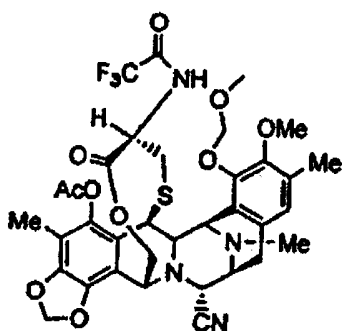
3m	(CH ₃) ₂ N-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10	10
3n	BnNH-	Me	CN	Ac	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3o	PrNH-	Me	CN	Ac		5	5	5	5	5
3p	NH ₂ -ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3q	Ac-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3r	CinnCO-N-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3s	NH ₂ -Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3t	Ac-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10	10
3u	CinnCO-N-Ala-ValCONH-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5	5
3v	NH ₂ -AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3w	Ac-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
3x	CinnCO-N-AlaCONH-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
3y	FmSCH ₂ CH(NHAlloC)CONH-	Me	CN	Ac	10	10	10	10	10	10
3z	FmSCH ₂ CH(NH ₂)CONH-	Me	CN	Ac	50	50	50	50	50	50
28	Cl ₃ CCH ₂ OCONH-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
15	HO-	Me	CN	Ac	5	5	5	5	5	5
16*	*HO-	Me	CN	Ac		10	10	10	10	10
17a	AcO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17b	F ₃ CCOO-	Me	CN	Ac	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
17c	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17e	CH ₃ (CH ₂) ₆ COO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
17f	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO-	Me	CN	Ac	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
17h	CinnCOO-	Me	CN	Ac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
17ll	MeSO ₃ -	Me	CN	Ac	1	1	1	1	1	1
18a*	*AcO-	Me	CN	Ac	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1**

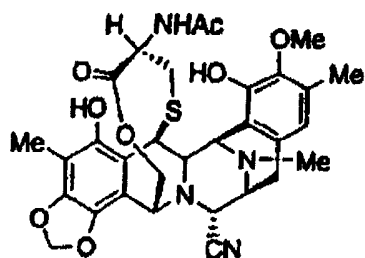
Metoda A: Do roztoku 1 ekv. sloučeniny 1 (23 pro tvorbu 25) odpařeného spolu s bezvodým toluenem v CH_2Cl_2 (0,08 M) v atmosféře argonu bylo přidáno 1,2 ekv. anhydridu. Po reakci byla provedena TLC a reakce byla ukončena kyselinou nebo bází, směs byla extrahována CH_2Cl_2 a organické vrstvy byly vysušeny Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.



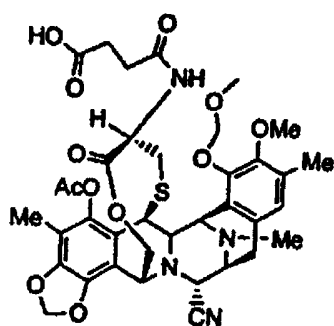
Sloučenina 2a (použitím Ac_2O jako anhydridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,53 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (bd, 2H), 2,35 - 2,02 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,7, 168,4, 149,7, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,4, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 58,8, 55,0, 54,5, 52,1, 41,8, 41,3, 32,6, 23,7, 20,9, 20,2, 16,1, 9,5; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 708,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 709,2.



Sloučenina 2b (použitím $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$ jako anhydridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 1H), 6,41 (bd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,9, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 149,3, 148,5, 146,0, 141,2, 140,6, 132,0, 130,2, 124,8, 120,2, 117,9, 113,2, 102,1, 99,2, 61,5, 60,6, 59,7, 59,1, 58,7, 57,5, 54,9, 54,6, 52,9, 42,0, 41,4, 31,6, 23,8, 20,2, 14,1, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 762,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 763,2.



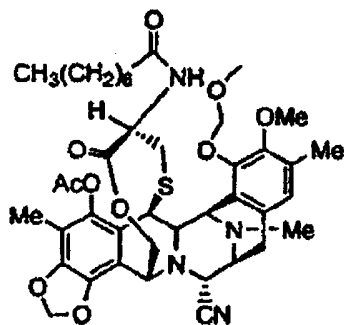
Sloučenina 21 (použitím anhydridu kyseliny jantarové): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,63 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,38 - 2,07 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$: 766,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 767,3.



Sloučenina 25 (ze sloučeniny 23 použitím 1 ekv. Ac_2O jako anhydridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (s, 1H), 5,97 (dd, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,51 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,42 (m, 1H), 2,93 - 2,91 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,1, 169,0, 148,3, 146,4, 146,0, 143,0, 136,4, 130,7, 129,2, 120,4, 119,0, 118,1, 112,4, 112,3, 107,8, 101,4, 61,1, 60,5, 59,2, 58,8, 54,7, 54,5, 51,6, 43,3, 41,4, 31,4, 23,8, 22,9, 16,2, 8,7; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 580,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 581,3.

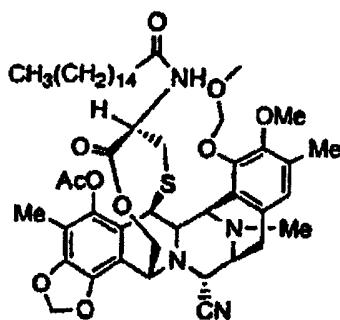
Příklad 2

Metoda B: Do roztoku 1 ekv. 1 (2p pro 2t a 9 a 11 pro 13e-f) a 1,5 ekv. kyseliny dvakrát odpařené s bezvodým toluenem v CH_2Cl_2 (0,05 M) v atmosféře argonu byly přidány 2 ekv. DMAP a 2 ekv. EDC.HCl. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin a 30 minut. Po této době byla směs zředěna CH_2Cl_2 , promyta nesyceným vodným roztokem chloridu sodného a organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.

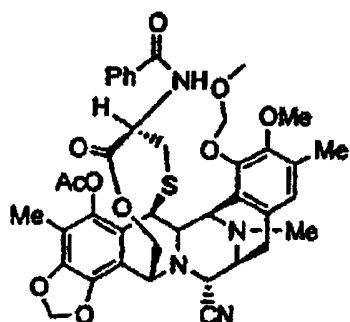


Sloučenina 2e (použitím $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,93 (bd, 2H),

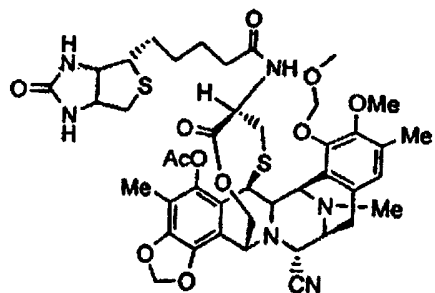
2,29 - 1,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 10H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 130,9, 130,5, 125,7, 124,5, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,3, 58,7, 57,5, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 36,4, 32,7, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,7, 22,6, 20,3, 16,1, 14,0, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 792,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 793,3.



Sloučenina 2f (použitím $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,18 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,56 - 4,50 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (bs, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (bs, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,93 - 2,92 (bd, 2H), 2,37 - 2,01 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,60 - 1,56 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 904,5. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 905,5.

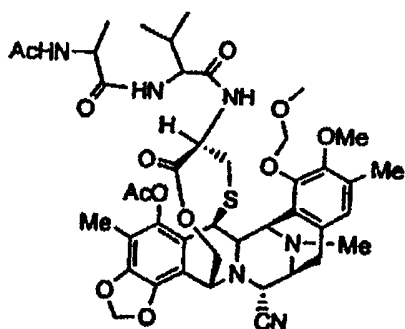


Sloučenina 2g (použitím PhCO_2H jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,14 (dd, 2H), 5,07 (d, 1H), 4,76 (dt, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 2,94 (bd, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,28 - 1,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,4, 166,4, 149,3, 148,4, 145,9, 141,1, 140,6, 134,5, 134,2, 131,6, 131,4, 130,5, 128,6, 126,9, 125,2, 124,5, 120,7, 118,0, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 60,2, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 53,2, 41,9, 41,4, 32,9, 23,9, 20,2, 15,7, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 770,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 771,3.

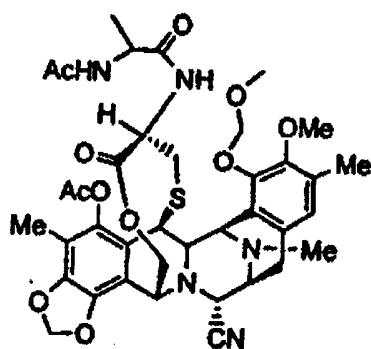


Sloučenina 2k (použitím (+)-biotinu jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,78 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,39 (bd, 1H), 5,18 (dd, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 3H), 4,34 - 4,28 (m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,47 - 3,39 (m,

2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,74 (m, 4H), 2,28 - 1,47 (m, 10H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 171,3, 165,6, 163,7, 149,6, 148,4, 145,9, 141,0, 140,5, 131,1, 130,7, 125,8, 124,8, 120,2, 118,4, 113,7, 113,3, 102,0, 99,1, 61,5, 61,4, 61,3, 60,0, 59,6, 59,3, 58,4, 57,4, 56,1, 55,2, 54,6, 51,8, 42,2, 41,3, 41,1, 35,2, 32,1, 28,2, 28,1, 25,4, 24,0, 20,3, 16,1, 9,5; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}_2$: 892,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 894,1.



Sloučenina 2t (ze sloučeniny 2p použitím Ac-L-alaninu jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,74 (s, 1H), 6,60 - 6,56 (m, 1H), 6,26 (bt, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,58 (bt, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,48 (dt, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,75, 3,76 (2s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,42 - 1,98 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,36, 1,33 (2d, 3H), 1,06, 1,03 (2d, 3H), 0,94, 0,93 (2d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 170,2, 169,6, 169,7, 168,5, 149,6, 148,6, 145,9, 141,1, 140,5, 131,8, 130,3, 125,4, 124,4, 120,3, 117,9, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 59,3, 58,5, 57,8, 57,7, 57,4, 54,9, 54,5, 52,0, 51,9, 48,9, 48,8, 42,0, 41,3, 32,7, 32,2, 32,1, 23,8, 23,1, 23,1, 20,3, 19,2, 19,2, 19,1, 18,4, 17,7, 17,7, 16,2, 9,5. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}$: 878,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 879,2.



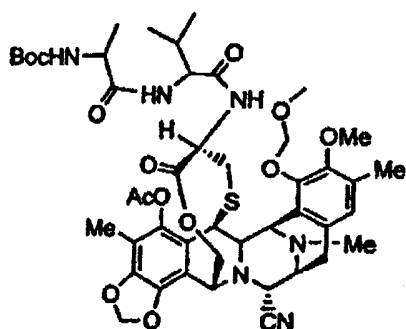
Sloučenina 2w (použitím Ac-L-alaninu jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,89, 6,77 (2s, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72, 5,55 (2bd, 1H), 5,22 - 5,13 (2dd, 2H), 5,02, 5,01 (2d, 1H), 4,60 - 4,18 (m, 7 H), 3,77, 3,74 (2s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,93 - 2,91 (bd, 2H), 2,42 - 1,98 (m, 2H), 2,42, 2,37 (2s, 3H), 2,29, 2,28 (2s, 3H), 2,17, 2,15 (2s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99, 1,97 (2s, 3H), 1,46, 1,22 (2d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,1, 169,9, 169,3, 169,2, 168,6, 149,8, 149,4, 148,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 140,4, 132,0, 131,6, 130,6, 130,2, 125,5, 124,9, 124,4, 120,4, 120,2, 117,9, 113,6, 113,4, 102,0, 99,2, 61,6, 61,5, 60,4, 60,3, 59,6, 59,5, 59,4, 59,2, 58,8, 58,3, 57,5, 55,0, 55,0, 54,6, 52,2, 51,8, 48,6, 48,5, 42,1, 42,0, 41,4, 32,5,

Chemical structure of compound 10, a complex macrocyclic molecule. It features a fluorenyl group attached to a chain containing a thioether (S), an amide (NH), and a carbonyl (C=O). The chain is part of a larger macrocycle that includes a methoxy group (OMe), a methyl group (Me), and a nitrile group (CN). The structure is highly substituted and contains multiple stereocenters.

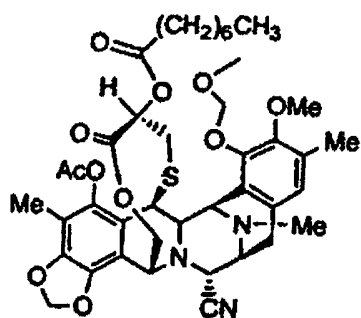
Chemical structure of compound 10, a complex polycyclic molecule. It features a quinuclidine-like core with a Boc-protected amine group (BocHN), a methoxycarbonyl group (AcO), a nitrile group (CN), and a methoxy group (OMe). The structure is highly substituted and includes a sulfonamide moiety.

Sloučenina 8 (použitím Boc-L-alaninu jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,86 (bp, 1H), 5,16 (dd, 2H), 5,03 (bp, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,91 (bd, 2H), 2,37 - 2,02 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15

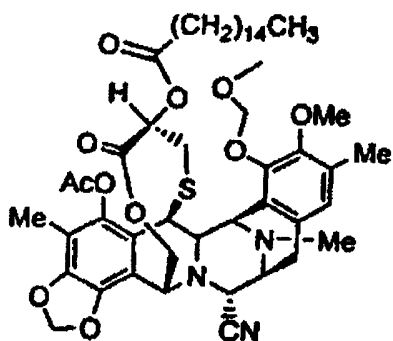
(s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,1, 168,4, 154,6, 149,5, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,3, 130,4, 125,6, 124,4, 120,3, 117,9, 113,3, 101,9, 99,1, 61,4, 60,1, 59,6, 59,2, 58,5, 57,4, 54,9, 54,4, 52,1, 49,9, 41,8, 41,3, 32,4, 28,3, 23,8, 20,2, 19,5, 16,1, 9,5. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 837,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 838,4.



Sloučenina 9 (použitím Boc-L-alaninu jako kyseliny): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,66 (bd, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,58 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,99 (bp, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,44 - 2,02 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,1, 170,2, 169,7, 168,5, 149,7, 148,7, 145,9, 141,0, 140,5, 132,0, 130,2, 125,3, 124,4, 120,3, 117,9, 113,5, 102,0, 99,2, 61,5, 60,2, 59,6, 59,4, 58,5, 57,7, 57,4, 55,0, 54,6, 51,9, 50,2, 42,0, 41,4, 32,7, 32,2, 28,2, 23,8, 20,3, 19,1, 18,1, 17,8, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S}$: 936,4. Nalezeno (M^+): 937,2.



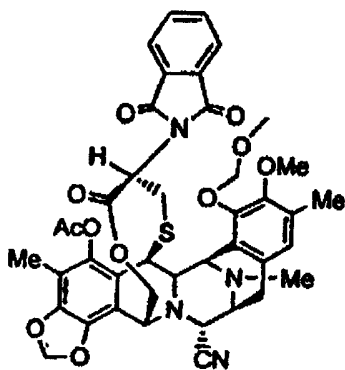
Sloučenina 13e (použitím 5 ekv. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$ jako kyseliny, 7 ekv. DMAP a 7 ekv. $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,11 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 2,89 - 2,87 (m, 2H), 2,32 - 1,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,60 - 1,55 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 8H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,8, 31,7, 29,1, 28,9, 24,7, 23,9, 22,6, 20,2, 15,9, 14,0, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 793,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 794,9.



Sloučenina 13f (použitím 4 ekv. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$ jako kyseliny, 6 ekv. DMAP a 6 ekv. EDC·HCl): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 2,89 - 2,87 (m, 2H), 2,37 - 1,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,63 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 172,6, 168,6, 167,1, 148,9, 148,2, 145,8, 141,1, 140,6, 130,7, 125,3, 125,1, 124,7, 120,9, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 99,2, 71,4, 61,5, 60,0, 59,8, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,6, 41,6, 41,5, 33,9, 31,9, 31,7, 30,9, 29,7, 29,5, 29,3, 29,3, 29,2, 29,1, 24,7, 23,9, 22,7, 20,2, 15,9, 14,1, 9,6.

Příklad 3

Metoda C: Do roztoku 1 ekv. 1 odpařeného dvakrát spolu s bezvodým toluenem v CH_2Cl_2 (0,05 M) v atmosféře argonu bylo přidáno 1,05 ekv. anhydridu kyseliny ftalové. Po 30 minutách byla reakční směs ochlazená na 0 °C a bylo přidáno 2,5 ekv. Et_3N a 1,5 ekv. ClCO_2Et . O 5 minut později byla reakční směs zahřátá na pokojovou teplotu a míchána po dobu 7 hodin. Potom byla zředěna CH_2Cl_2 , promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii (hexan/ EtOAc , 3:2) byla získána sloučenina 2d v 85 % výtěžku.

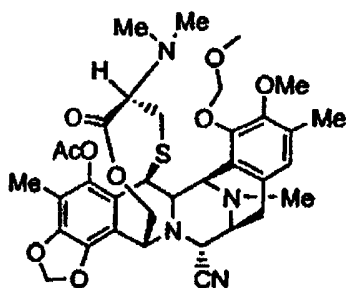


Sloučenina 2j: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91 - 7,70 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,19 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,64 - 4,62 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,41 - 3,40 (m, 1H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,36 - 2,11 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 796,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 797,2.

Příklad 4

Metoda D: Do roztoku 1 ekv. 1 v $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:1 (0,025 M) v atmosféře argonu byl přidán 1 ekv. formalinového roztoku (37 %) a 1 ekv. NaCNBH_3 . Roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Potom byly přidány 2 ekv. kyseliny octové a roztok

změnil barvu na oranžovo-žlutou a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny a 30 minut. Po této době byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 , zneutralizována NaHCO_3 a extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.

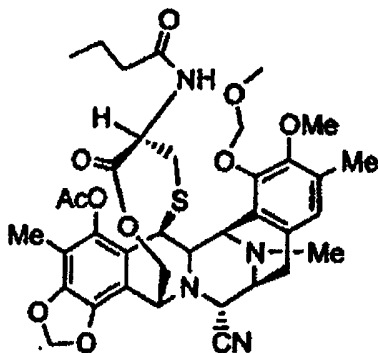


Sloučenina 2m: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,54 - 3,41 (m, 3H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (bp, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,86 (dd, 2H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro

$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 694,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 695,3.

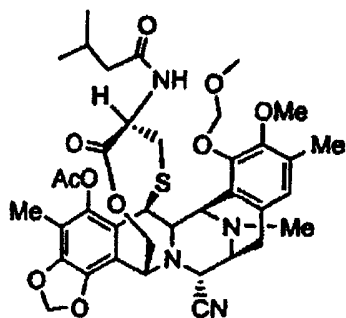
Příklad 5

Metoda E: Do roztoku 1 ekv. 1 (3p pro 3q-r, 3s pro 3u, 3v pro 3x, 11 pro 13c, 13h, 13l a 24 pro 26) v CH_2Cl_2 (0,08 M) v atmosféře argonu bylo při pokojové teplotě přidáno 1,1 ekv. pyridinu. Potom byla reakční směs ochlazena na teplotu 0°C a bylo přidáno 1,1 ekv. chloridu kyseliny octové. O 5 minut později byla reakční směs zahřáta na pokojovou teplotu a míchána po dobu 45 minut. Potom byla zředěna CH_2Cl_2 , promyta nasyceným vodným roztokem NaCl a organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.

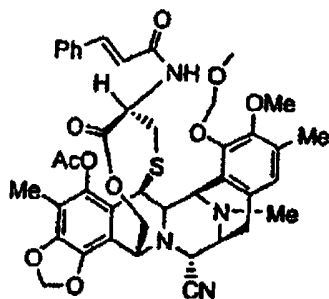


Sloučenina 2c (použitím butyryl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,52 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,61 (ddd, 1H), 4,52 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,34 - 1,98 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); ^{13}C NMR (75

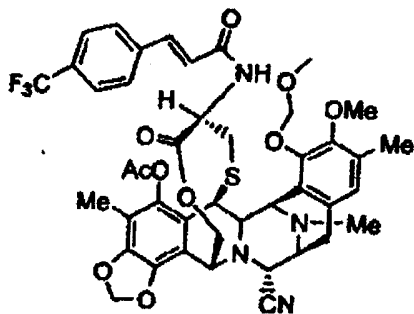
MHz, CDCl_3): δ 171,7, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 145,8, 141,0, 140,4, 131,0, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 117,9, 113,4, 102,0, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,2, 58,6, 57,4, 55,0, 54,5, 51,9, 41,8, 41,3, 38,2, 32,7, 23,7, 20,2, 18,8, 16,1, 13,7, 9,5. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 736,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 737,2.



Sloučenina 2d (použitím isovaleryl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,76 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,50 (bd, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,63 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,30 - 1,92 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,3, 170,6, 168,4, 149,6, 148,5, 141,0, 140,5, 130,9, 130,5, 125,7, 124,6, 120,4, 118,0, 113,5, 113,4, 102,0, 99,2, 61,5, 60,1, 59,6, 59,3, 58,6, 57,5, 55,0, 54,6, 51,8, 45,6, 41,9, 41,4, 31,8, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 750,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 751,3.

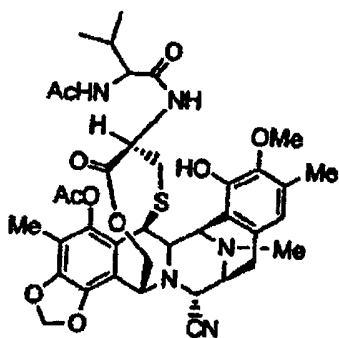


Sloučenina 2h (použitím cinnamoyl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72 (d, 1H), 5,16 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,71 (ddd, 1H), 4,54 (bp, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,4, 164,5, 149,7, 148,5, 145,8, 142,1, 141,0, 140,4, 134,7, 131,1, 130,5, 129,8, 128,8, 127,9, 125,5, 124,4, 120,4, 119,7, 118,0, 113,4, 113,3, 102,0, 99,1, 61,4, 60,3, 59,6, 59,2, 58,8, 57,4, 54,9, 54,5, 52,6, 41,7, 41,4, 32,7, 23,8, 20,2, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 796,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 797,2.

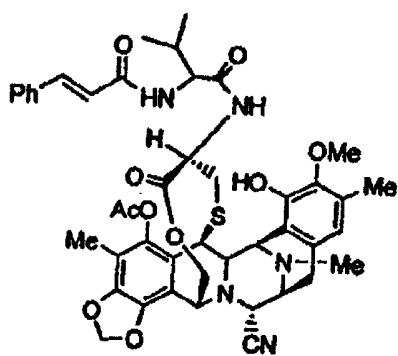


Sloučenina 2i (použitím trans-3-(trifluormethyl)-cinnamoyl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 - 7,51 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,75 (d, 1H), 5,17 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 2,96 (bd, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,3, 168,4, 163,8, 149,7, 148,5, 145,9, 141,1, 140,5, 135,5, 134,6, 131,6, 131,0, 130,6, 129,5, 126,3, 126,2,

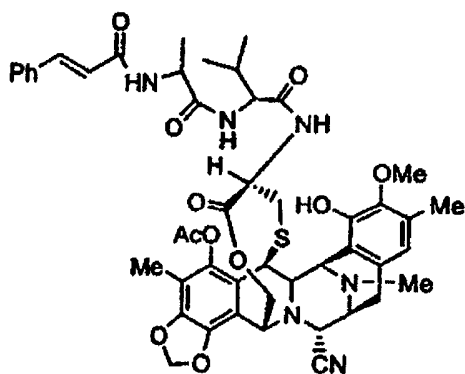
125,6, 124,4, 123,7, 123,6, 121,5, 120,3, 117,9, 113,5, 113,3, 102,0, 99,2, 61,4, 60,4, 59,6, 59,2, 58,9, 57,5, 54,9, 54,5, 52,6, 41,8, 41,4, 32,6, 23,8, 20,3, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{43}H_{43}N_4F_3O_{10}S$: 864,3. Nalezeno ($M+H^+$): 865,0.



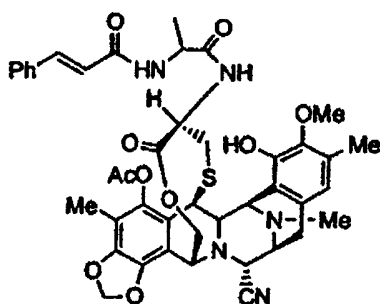
Sloučenina 3q (ze sloučeniny 3p použitím acetyl chloridu): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,54 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,67 (dt, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29 - 1,98 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,96 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,2, 169,5, 168,6, 148,1, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,3, 58,8, 57,7, 54,7, 54,6, 51,8, 42,0, 41,5, 32,7, 32,3, 23,8, 23,3, 20,5, 19,1, 18,0, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{38}H_{45}N_5O_{10}S$: 763,3. Nalezeno ($M+H^+$): 764,3.



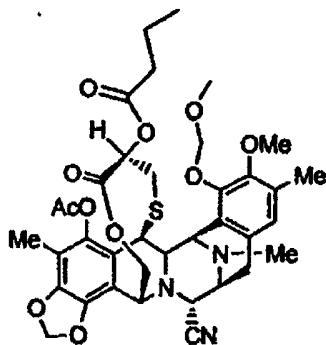
Sloučenina 3r (ze sloučeniny 3p použitím cinnamoyl chloridu): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 3H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (bd, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 - 2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,00 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170,2, 170,1, 169,4, 168,5, 165,3, 148,1, 145,9, 143,4, 141,2, 140,4, 134,8, 130,5, 130,1, 129,7, 128,8, 127,8, 120,6, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 113,5, 102,0, 61,4, 60,4, 59,4, 58,9, 57,7, 54,7, 54,6, 51,9, 42,0, 41,5, 32,7, 23,8, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{45}H_{49}N_5O_{10}S$: 851,3. Nalezeno ($M+H^+$): 852,3.



Sloučenina 3u (ze sloučeniny 3s použitím cinnamoyl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (d, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 2H), 4,58 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 - 3,43 (m, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30 - 2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,94 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,2, 169,6, 168,5, 165,4, 148,0, 145,9, 143,3, 141,6, 141,1, 140,5, 134,7, 130,6, 129,8, 129,8, 128,8, 127,8, 120,3, 120,1, 118,7, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,3, 59,4, 58,8, 57,8, 54,7, 54,6, 51,9, 49,0, 42,1, 41,5, 32,6, 32,3, 23,8, 20,5, 19,2, 18,6, 17,7, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$: 922,4. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 923,1.

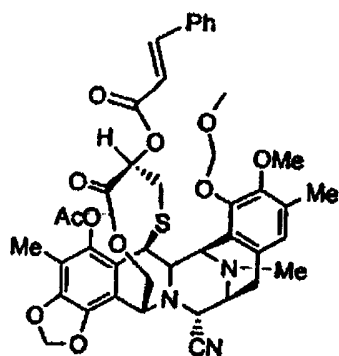


Sloučenina 3x (ze sloučeniny 3v použitím cinnamoyl chloridu): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,36 - 4,8 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45 - 3,43 (m, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28 - 2,03 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,54 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,4, 170,1, 168,6, 164,9, 148,2, 145,9, 143,2, 141,1, 134,8, 130,5, 130,0, 129,7, 128,8, 127,8, 120,4, 120,4, 120,0, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,4, 60,6, 60,4, 59,3, 59,1, 54,8, 54,6, 51,7, 48,7, 41,9, 41,5, 32,5, 23,8, 20,5, 20,0, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 823,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 824,3.

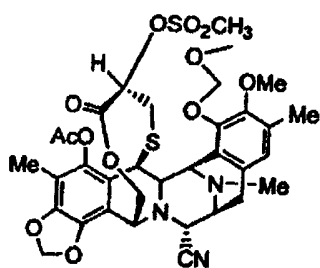


Sloučenina 13c (ze sloučeniny 11 použitím 20 ekv. butyryl chloridu a 30 ekv. pyr): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 (bt, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,57 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45 - 3,42 (m,

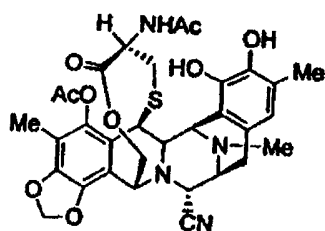
1H), 2,88 (bd, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,5, 168,8, 167,3, 149,1, 148,4, 146,0, 141,3, 140,9, 131,0, 125,6, 125,0, 121,2, 118,3, 113,8, 113,3, 102,2, 99,4, 71,7, 61,7, 60,3, 60,0, 59,4, 58,8, 57,6, 55,2, 54,9, 41,9, 41,7, 36,1, 32,0, 24,2, 20,5, 18,5, 16,1, 13,9, 9,8. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 737,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{Na}^+$): 760,2.



Sloučenina 13h (ze sloučeniny 11 použitím 5 ekv. cinnamoyl chloridu, 7,5 ekv. pyr a CH_3CN jako spolurozpouštědla): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,22 - 5,13 (m, 3H), 5,04 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 167,1, 165,6, 148,8, 148,2, 145,7, 141,1, 140,6, 134,4, 130,9, 130,7, 130,4, 128,9, 128,2, 128,1, 125,2, 124,7, 120,9, 118,1, 117,3, 113,7, 113,1, 102,0, 99,2, 71,9, 61,5, 60,0, 59,8, 59,3, 58,5, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,8, 23,9, 20,2, 16,0, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 797,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 798,8.



Sloučenina 13l (ze sloučeniny 11 použitím 5 ekv. methansulfonyl chloridu a 5 ekv. Et_3N jako báze): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_2$: 745,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 746,2.

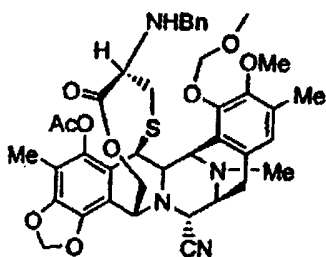


Sloučenina 26 (ze sloučeniny 24 použitím 1,05 ekv. acetyl chloridu a bez báze): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,51 (s, 1H), 6,05 (d, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,59 (bp, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,20 -

4,16 (m, 2H), 3,43 - 3,42 (m, 2H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 169,5, 168,9, 145,8, 144,5, 140,9, 140,4, 139,9, 127,1, 123,6, 120,1, 119,8, 119,2, 118,1, 113,5, 113,4, 102,0, 61,3, 60,4, 59,2, 58,9, 54,7, 54,5, 52,0, 41,7, 41,4, 32,3, 23,5, 22,8, 20,6, 16,2, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 650,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 651,3.

Příklad 6

Metoda F: Do roztoku 1 ekv. 1 v DMF (0,03 M) v atmosféře argonu bylo při pokojové teplotě přidáno 0,9 ekv. Cs_2CO_3 a 0,9 ekv. BnBr. Po 2 hodinách a 30 minutách byla reakce ukončena 1 μl AcOH zředěným hexanem/EtOAc (1:3). Potom byla reakční směs ochlazená na teplotu 0 °C a bylo přidáno 1,1 ekv. chloridu kyseliny octové. O 5 minut později byla reakční směs zahřátá na pokojovou teplotu a míchána po dobu 45 minut. Potom byla promyta H_2O a extrahována hexanem/EtOAc (1:3). Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina 2n.

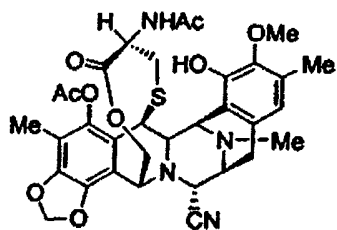


Sloučenina 2n: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,32 - 7,20 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,51 (bp, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 2,84 (m, 2H), 2,36 - 1,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 168,6, 149,3, 148,2, 145,6, 140,9, 140,4, 139,9, 131,5, 130,3, 128,3, 128,1, 126,9, 124,9, 124,7, 120,9, 118,1, 113,8, 113,2, 101,9, 99,1, 61,5, 59,7, 59,6, 59,5, 59,2, 58,9, 57,4, 54,9, 54,7, 51,3, 41,5, 41,4, 33,3, 23,8, 20,3, 15,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 756,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{Na}^+$): 779,2.

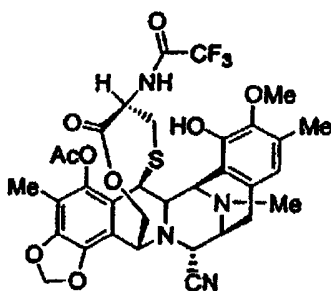
Příklad 7

Metoda G: Do roztoku 1 ekv. 2a-n, 2t, 2w, 2y, 11, 12*, 13a-c, 13e-f, 13h, 13l, 14a* nebo 7-9 v $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5:4 (0,026 M) v atmosféře argonu bylo při pokojové teplotě přidáno 6 ekv. NaI a 6 ekv. čerstvě destilovaného TMSCl. Po 20 minutách byla reakce ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, zředěna CH_2Cl_2 , promyta $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3x) nebo NaCl. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po

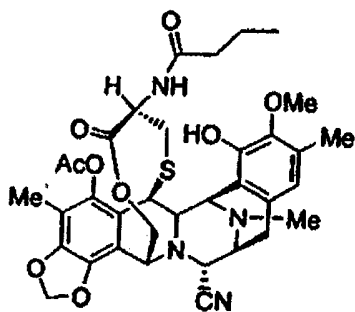
chromatografii byly získány čisté sloučeniny 3a-n, 3p, 3s-t, 3v-w, 3y-z, 15, 16*, 17a-c, 17e-f, 17h, 17l, 18a*.



Sloučenina 3a (z 2a): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,52 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,27 - 4,25 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 - 3,43 (m, 2H), 2,92 - 2,90 (m, 2H), 2,36 - 2,02 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,5, 168,8, 168,4, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,9, 129,0, 120,3, 119,0, 117,9, 113,5, 102,0, 61,3, 60,3, 60,2, 59,3, 58,9, 24,7, 54,5, 51,9, 41,8, 41,4, 32,4, 23,7, 22,8, 20,4, 16,0, 9,5; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 664,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 665,2.

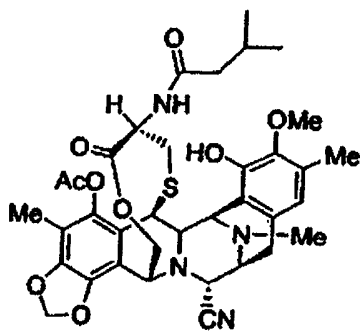


Sloučenina 3b (z 2b): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 6,41 (bd, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,8, 168,5, 156,3, 155,8, 155,3, 147,6, 146,0, 143,1, 141,2, 140,5, 130,5, 129,9, 120,7, 120,6, 120,1, 118,0, 117,9, 113,2, 101,1, 61,4, 60,7, 60,1, 59,5, 58,9, 54,6, 54,5, 52,8, 42,0, 41,5, 31,9, 23,8, 20,4, 15,6, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 718,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 719,2.

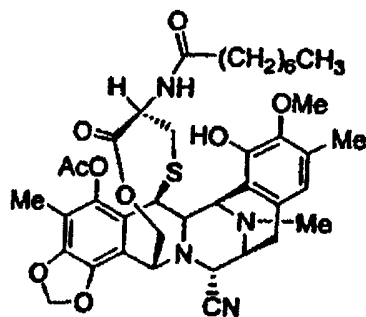


Sloučenina 3c (z 2c): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,49 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,61 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,31 - 1,94 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,4, 102,0, 61,4, 60,2, 59,4, 58,9, 54,7, 54,5, 51,7, 41,8, 41,4, 38,2, 32,6, 23,8, 20,5,

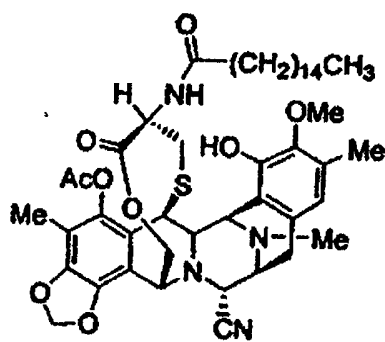
18,8, 16,0, 13,7, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{35}H_{40}N_4O_9S$: 692,2. Nalezeno ($M+H^+$): 693,9.



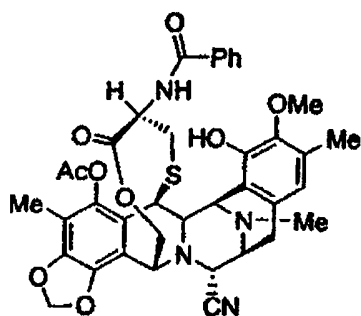
Sloučenina 3d (z 2d): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,54 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,33 - 1,90 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,3, 170,6, 168,5, 148,0, 145,8, 143,1, 141,1, 140,4, 130,8, 129,0, 127,6, 120,5, 120,3, 119,1, 118,0, 113,5, 102,0, 74,2, 61,4, 60,3, 59,4, 58,8, 54,7, 54,6, 51,7, 45,5, 41,9, 41,5, 32,7, 25,8, 23,8, 22,5, 22,4, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{36}H_{42}N_4O_9S$: 706,3. Nalezeno ($M+Na^+$): 729,2.



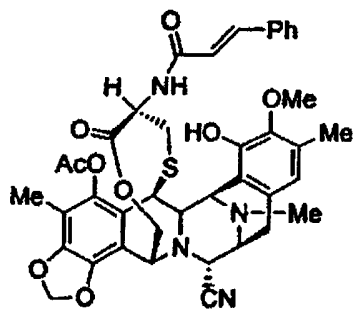
Sloučenina 3e (z 2e): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,54 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 2,91 (bd, 2H), 2,32 - 1,97 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 2H), 1,390 - 1,25 (m, 8H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,0, 170,6, 168,4, 148,0, 145,8, 143,1, 141,0, 140,4, 130,8, 129,0, 120,4, 120,2, 119,0, 118,0, 113,7, 113,5, 102,0, 61,4, 60,3, 59,4, 58,9, 54,7, 54,6, 51,8, 41,8, 41,5, 36,3, 32,6, 31,7, 29,3, 29,1, 25,4, 23,8, 22,6, 20,5, 16,1, 14,0, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{35}H_{40}N_4O_{10}S$: 748,3. Nalezeno ($M+H^+$): 749,3.



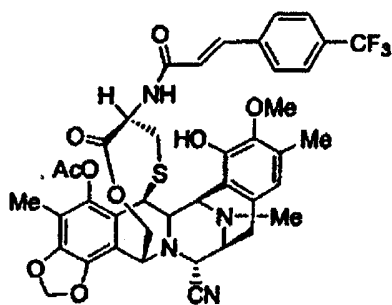
Sloučenina 3f (z 2f): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,55 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,48 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 4,56 - 4,50 (bp, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 2,92 - 2,90 (bd, 2H), 2,35 - 1,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62 - 1,58 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{47}H_{64}N_4O_9S$: 860,4. Nalezeno ($M+H^+$): 861,5.



Sloučenina 3g (z 2g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,47 - 3,45 (m, 2H), 2,92 (bd, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,28 - 1,93 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 170,5, 166,4, 147,7, 145,9, 143,0, 141,1, 140,5, 134,2, 131,6, 130,8, 129,4, 128,6, 127,0, 120,4, 118,5, 118,0, 113,7, 113,4, 102,0, 61,5, 60,3, 60,1, 59,7, 58,8, 54,7, 53,1, 41,9, 41,5, 32,8, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 726,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 727,2.

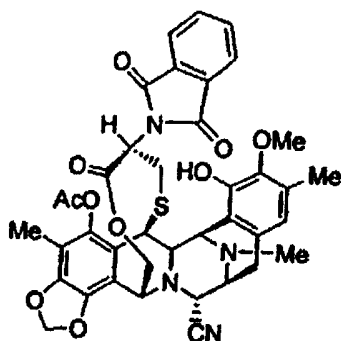


Sloučenina 3h (z 2h): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,71 (ddd, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 2,95 - 2,93 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 168,4, 164,5, 148,1, 145,8, 143,1, 142,0, 141,0, 140,4, 134,7, 130,8, 129,8, 129,2, 128,8, 127,9, 120,2, 119,8, 118,9, 118,0, 113,6, 113,3, 102,0, 61,4, 60,4, 60,2, 59,4, 59,0, 54,6, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 752,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{Na}^+$): 775,8.

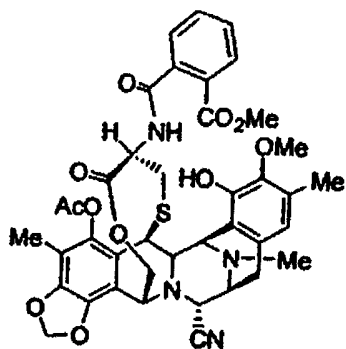


Sloučenina 3i (z 2i): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,72 (ddd, 1H), 4,56 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,46 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (bd, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,3, 163,9, 148,1, 143,1, 141,1, 140,4, 135,6, 131,7, 130,9, 129,5, 129,0, 126,2, 123,6, 121,7, 120,3, 118,0, 113,3,

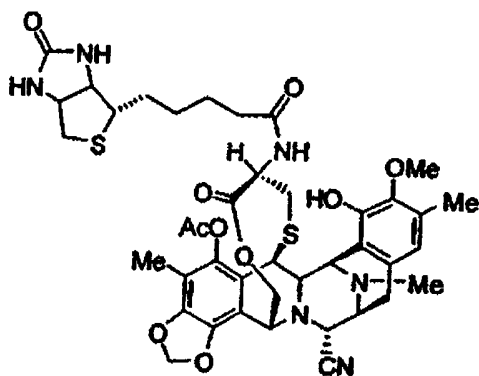
102,0, 99,2, 61,4, 60,5, 60,2, 59,4, 59,1, 54,7, 54,6, 52,5, 41,8, 41,5, 32,6, 23,8, 20,5, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{41}H_{39}N_4F_3O_9S$: 820,2. Nalezeno ($M+H^+$): 821,3.



Sloučenina 3j (z 2j): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 - 7,68 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 6,06 (dd, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,97 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,47 - 3,31 (m, 2H), 2,93 - 2,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{39}H_{36}N_4O_{10}S$: 752,2. Nalezeno ($M+H^+$): 753,2.

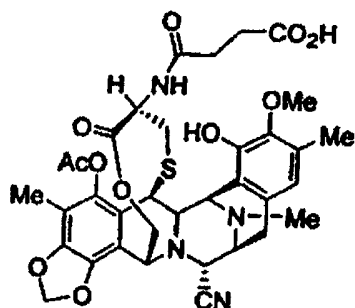


Sloučenina 6: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (dd, 1H), 7,66 - 7,45 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,07 (dd, 2H), 5,88 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,83 - 4,81 (m, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,29 - 2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 6H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{40}H_{40}N_4O_{11}S$: 784,2. Nalezeno ($M+H^+$): 785,1.

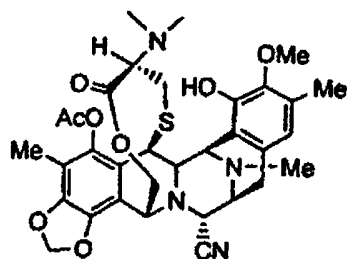


Sloučenina 3k (z 2k): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,38 (bd, 1H), 5,29 (bs, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,60 (bp, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,70 (d, 1H), 2,34 - 1,94 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H),

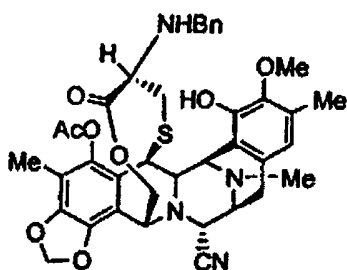
1,81 - 1,25 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171,5, 170,8, 168,7, 163,8, 148,8, 145,8, 142,8, 141,1, 140,3, 131,2, 128,9, 120,7, 120,3, 120,1, 118,3, 113,5, 102,0, 61,9, 61,2, 60,2, 59,8, 59,4, 59,4, 56,4, 55,1, 54,7, 51,3, 41,8, 41,4, 41,1, 34,5, 32,6, 27,8, 27,7, 25,0, 24,1, 20,7, 16,1, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{41}H_{48}N_6O_{10}S_2$: 849,0. Nalezeno ($M+H^+$): 850,0.



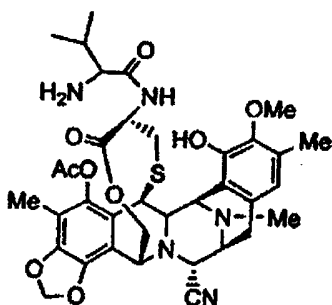
Sloučenina 3l (z 2l): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,90 (bp, 1H), 5,63 (bd, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 2,90 (bd, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,02 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176,4, 170,5, 170,2, 168,6, 148,1, 145,8, 143,1, 141,0, 140,3, 130,7, 129,2, 120,3, 120,0, 119,0, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,3, 60,4, 60,3, 59,2, 58,9, 54,6, 54,4, 51,9, 41,8, 41,4, 32,3, 30,2, 29,6, 29,1, 28,3, 23,7, 20,5, 16,0, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 722,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 723,2.



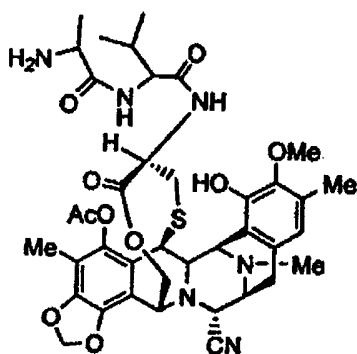
Sloučenina 3m (z 2m): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 - 3,38 (m, 3H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 2,44 - 2,02 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 1H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 650,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 651,3.



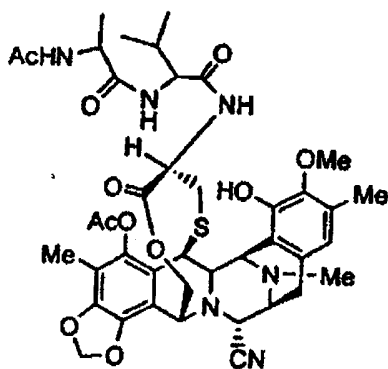
Sloučenina 3n (z 2n): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 - 7,21 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,52 (bp, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,42 - 3,41 (m, 2H), 3,19 - 3,18 (m, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,7, 168,5, 147,7, 145,6, 142,9, 141,0, 140,4, 140,1, 130,6, 129,3, 128,2, 128,2, 126,8, 120,7, 118,2, 118,0, 113,8, 113,3, 101,9, 99,1, 61,5, 60,1, 59,6, 59,5, 59,2, 54,7, 51,3, 41,6, 41,5, 33,4, 23,8, 20,5, 15,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: 712,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 713,3.



Sloučenina 3p (z 7): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (bp, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,64 (dt, 1H), 4,55 (bp, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,47 - 1,97 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,79 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 170,4, 168,5, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,8, 120,6, 118,8, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,6, 60,2, 60,0, 59,6, 58,6, 54,7, 54,6, 51,9, 52,0, 41,5, 33,0, 31,6, 23,9, 20,4, 19,6, 16,8, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 721,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 722,2.

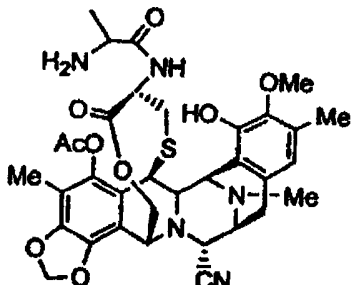


Sloučenina 3s (z 9 použitím 9 ekv. TMSCl a NaI . Reakce byla ukončena solným roztokem a Na_2CO_3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,68 - 4,64 (m, 1H), 4,57 (bp, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 3H), 2,91 - 2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,29 - 2,02 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,97 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 175,2, 170,2, 170,2, 168,5, 148,0, 145,9, 143,3, 141,1, 140,4, 130,4, 130,1, 120,4, 120,2, 118,5, 118,0, 113,5, 102,0, 61,5, 60,4, 60,3, 59,4, 58,8, 57,4, 54,7, 54,6, 51,8, 50,9, 42,0, 41,5, 32,7, 32,2, 23,8, 21,8, 20,5, 19,3, 18,0, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$: 792,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 793,3.

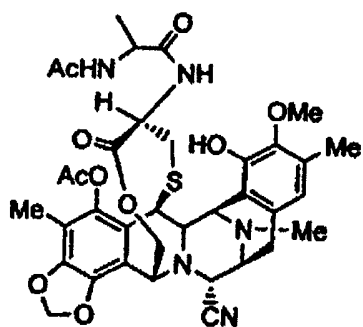


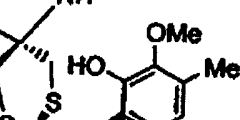
Sloučenina 3t (z 2t): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,59 (bd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,28 - 6,22 (m, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,60, 5,58 (2d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,57 (bp, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,78, 3,77 (2s, 3H), 2,28 - 1,98 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16, 2,15 (2s, 3H), 2,03, 2,02 (2s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,36, 1,32 (2d, 3H), 1,05, 1,03 (2d, 3H), 0,93 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,9, 170,1, 169,7, 169,6, 168,5, 148,0, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,6, 129,8, 120,3, 120,2, 118,7, 118,0,

113,4, 102,0, 61,4, 60,3, 60,3, 59,4, 58,8, 57,7, 57,6, 54,6, 54,5, 51,9, 48,9, 48,9, 42,0, 41,5, 32,6, 32,3, 32,2, 23,8, 23,1, 20,5, 19,2, 19,1, 19,1, 18,5, 17,7, 17,7, 16,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{41}H_{50}N_6O_{11}S$: 834,3. Nalezeno ($M+H^+$): 835,3.

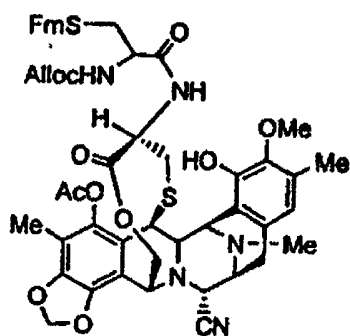


Sloučenina 3v (z 8; reakce byla ukončena solným roztokem a Na_2CO_3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (bp, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,38 - 2,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 175,0, 170,3, 168,4, 147,6, 145,9, 143,1, 141,1, 140,5, 130,8, 129,0, 120,9, 120,5, 118,7, 118,0, 113,5, 113,3, 102,0, 61,5, 60,2, 60,1, 59,6, 58,8, 54,8, 54,6, 52,1, 50,8, 41,9, 41,5, 32,7, 23,9, 21,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$: 693,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 694,3.



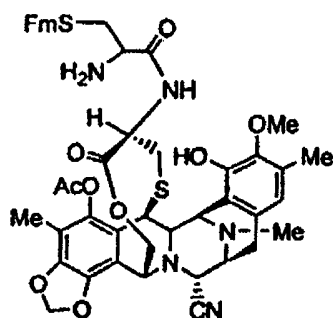


Sloučenina 3w (z 2w; reakce byla ukončena solným roztokem): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67, 6,55 (2s, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,86, 5,79 (2s, 1H), 5,65, 5,54 (2bd, 1H), 5,03, 5,02 (2d, 1H), 4,60 - 4,17 (m, 7H), 3,79, 3,76 (2s, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (bd, 2H), 2,46 - 1,95 (m, 2H), 2,46, 2,40 (2s, 3H), 2,17, 2,15 (2s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98, 1,95 (2s, 3H), 1,45, 1,20 (2d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,5, 170,1, 169,9, 169,1, 168,6, 148,2, 147,7, 145,9, 143,2, 141,1, 140,4, 130,9, 130,4, 130,0, 129,8, 120,8, 120,3, 118,8, 118,0, 113,6, 113,4, 102,0, 61,5, 61,4, 60,5, 60,4, 59,3, 59,1, 58,7, 54,8, 54,6, 51,9, 51,7, 48,5, 42,1, 41,9, 41,5, 32,4, 32,3, 23,8, 23,2, 20,5, 19,9, 16,0, 15,8, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 735,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 736,2.

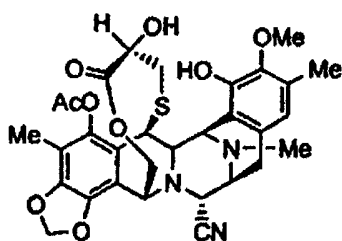


Sloučenina 3y (z 2y): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77 - 7,68 (m, 4H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (bd, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,96 - 5,87 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 (bd, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 4H), 4,33 - 4,08 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,05 - 2,83 (m, 5H), 2,38 - 2,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24

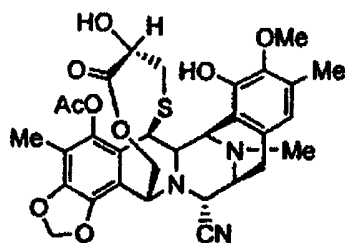
(s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{52}H_{53}N_5O_{11}S_2$: 987,3. Nalezeno ($M+H^+$): 988,1.



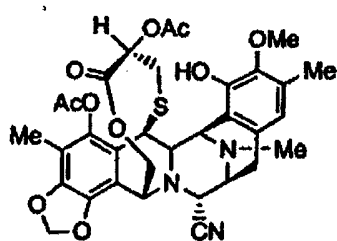
(s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{48}H_{49}N_5O_9S_2$: 903,3. Nalezeno ($M+H^+$): 904,2.



Sloučenina 15 (z 11): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (d, 2H), 4,54 (bp, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 2,31 - 2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{31}H_{33}N_3O_9S$: 623,2. Nalezeno ($M+H^+$): 624,2.

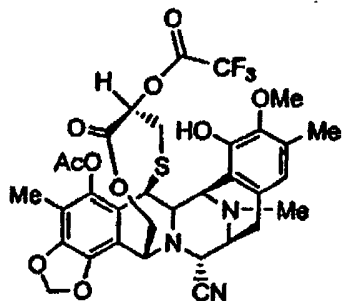


Sloučenina 16* (z 12*): 1H NMR (300 MHz, 45 °C, $CDCl_3$): δ 6,49 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,94 (bd, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,24 - 4,17 (m, 3H), 4,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,51 - 2,47 (bm, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66 (dd, 1H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{31}H_{33}N_3O_9S$: 623,2. Nalezeno ($M+H^+$): 624,3.

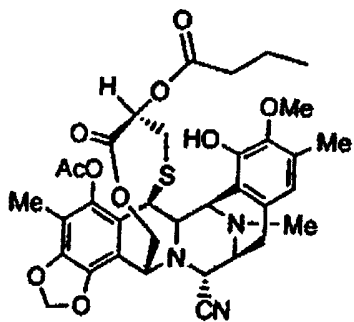


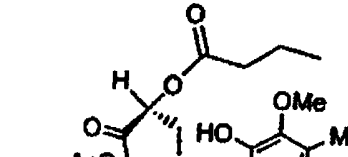
Sloučenina 17a (z 13a): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,02 - 4,99 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,31 - 1,97 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169,7, 168,5, 167,0, 147,2, 145,7, 142,9,

141,1, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 118,0, 113,5, 102,0, 71,6, 61,4, 60,2, 60,0, 59,9, 59,0, 54,7, 54,6, 41,6, 41,5, 31,5, 23,9, 20,5, 20,3, 15,8, 9,6. ESI-MS m/z: Vypočteno pro $C_{33}H_{35}N_3O_{10}S$: 665,2. Nalezeno ($M+H^+$): 666,1.

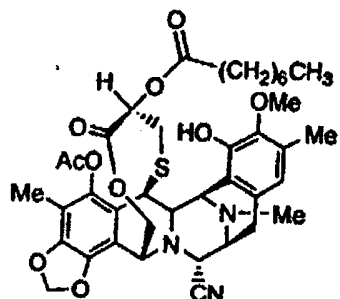


Sloučenina 17b (z 13b): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,09 (bt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,62 (bp, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 164,9, 147,0, 145,9, 142,9, 141,2, 140,7, 132,2 (CF₃?), 130,6, 129,5, 125,1 (CF₃?), 121,6, 120,5 (CF₃?), 118,0, 117,3, 113,7, 113,3, 113,3 (CF₃?), 102,1, 74,8, 61,4, 60,6, 60,1, 59,9, 58,9, 54,6, 41,7, 41,6, 31,0, 23,9, 20,4, 15,5, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 719,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 720,2.



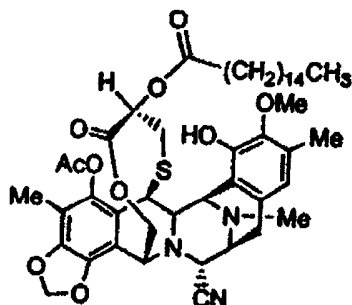


Sloučenina 17c (z 13c): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02 - 4,99 (m, 2H), 4,57 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 - 3,41 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 2H), 2,31 - 1,99 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,3, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 131,0, 128,8, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 35,9, 31,7, 24,0, 20,4, 18,2, 15,8, 13,7, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 693,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 694,2.



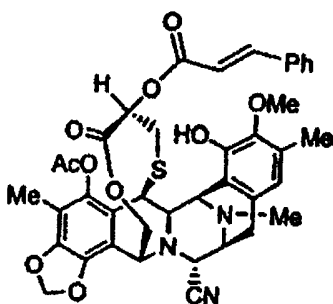
Sloučenina 17e (z 13e): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 2H), 2,30 - 1,98 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 8H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,5, 167,0, 147,2, 145,8, 142,9, 141,1, 140,6, 130,0,

128,7, 121,2, 120,8, 118,1, 118,1, 113,6, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,2, 59,9, 58,8, 54,8, 54,7, 41,6, 33,8, 31,7, 31,6, 29,1, 28,9, 24,7, 24,0, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{39}H_{47}N_3O_{10}S$: 749,3. Nalezeno ($M+H^+$): 750,9.



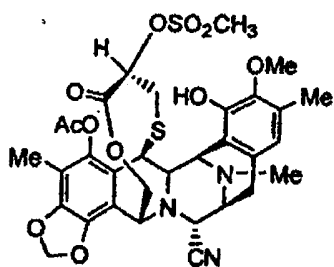
Sloučenina 17f (z 13f): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,48 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 2H), 4,57 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 2H), 2,37 - 1,98 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C

NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,6, 168,6, 167,1, 147,2, 145,7, 142,8, 141,0, 140,6, 130,9, 128,7, 121,2, 120,7, 118,1, 117,9, 113,5, 113,1, 102,0, 71,4, 61,4, 60,3, 59,8, 58,8, 54,7, 54,6, 41,6, 33,8, 31,9, 31,6, 29,7, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 24,6, 23,9, 22,7, 20,5, 15,9, 14,1, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{47}H_{63}N_3O_{10}S$: 861,4. Nalezeno ($M+H^+$): 862,3.



Sloučenina 17h (z 13h): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 (d, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,17 (bt, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,58 (bp, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,42 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H),

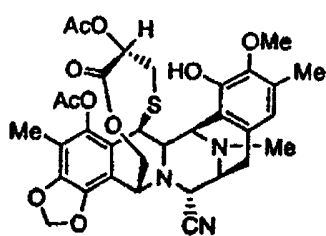
2,09 - 2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168,5, 167,0, 165,6, 147,2, 145,8, 145,6, 142,9, 141,1, 140,6, 134,5, 131,1, 130,4, 128,9, 128,8, 128,1, 121,1, 120,8, 118,1, 118,0, 117,4, 113,6, 113,1, 102,0, 71,9, 61,5, 60,3, 59,9, 58,7, 54,7, 54,7, 41,7, 41,6, 31,8, 24,0, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{40}H_{39}N_3O_{10}S$: 753,2. Nalezeno ($M+H^+$): 754,7.



Sloučenina 17l (z 13ll): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,43 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,94 - 4,90 (m, 1H), 4,59 (bp, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29

(s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168,8,

166,9, 147,8, 146,1, 143,2, 141,4, 140,8, 130,7, 129,4, 121,3, 120,5, 118,2, 118,0, 113,6, 113,3, 102,3, 77,4, 61,4, 61,0, 60,5, 60,1, 59,6, 55,0, 54,8, 41,8, 41,7, 39,6, 33,0, 24,3, 20,6, 16,0, 9,8. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{32}H_{35}N_3O_{11}S_2$: 701,2. Nalezeno ($M+Na^+$): 724,6.

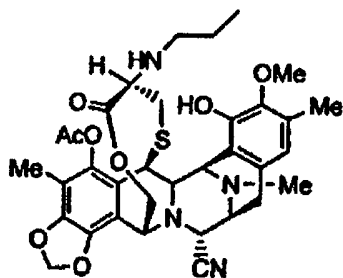


Sloučenina 18a* (z 14a*): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,49 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,50 - 4,06 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (d, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,33 - 1,84 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-MS m/z :

Vypočteno pro $C_{33}H_{35}N_3O_{10}S$: 665,2. Nalezeno ($M+H^+$): 666,7.

Příklad 8

Metoda H: Do roztoku 1 ekv. 5 v CH_3CN (0,05 M) v atmosféře argonu byl při pokojové teplotě přidán amin a 3 ekv. AcOH. Po 40 minutách bylo přidáno 1,5 ekv. $NaCNBH_3$ a roztok byl míchán po dobu 40 minut. Potom byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 , zneutralizována $NaHCO_3$ a extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.



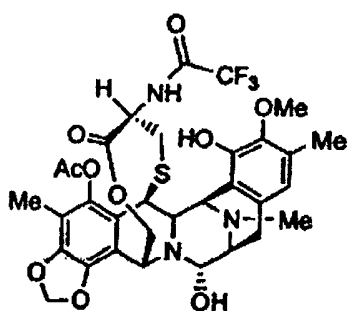
Sloučenina 3o (použitím propylaminu): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,51 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,41 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 2H), 2,46 - 1,97 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,44 - 1,25 (m, 2H), 0,84 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172,5,

168,6, 147,6, 145,5, 142,9, 140,8, 140,4, 130,6, 129,1, 120,8, 120,7, 118,2, 113,7, 113,2, 101,9, 61,4, 60,1, 60,0, 59,5, 59,0, 54,7, 54,6, 49,2, 41,5, 32,9, 23,8, 23,3, 20,6, 15,7, 11,7, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{34}H_{40}N_4O_8S$: 664,3. Nalezeno ($M+H^+$): 665,3.

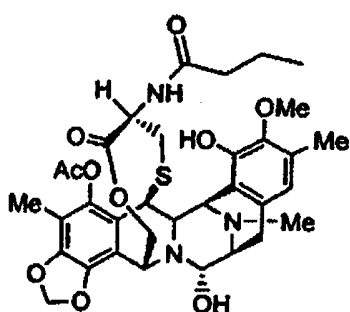
Příklad 9

Metoda I: Do roztoku 1 ekv. 3b-i, 3k-l, 3q, 3s, 3u-v, 3x-y nebo 15 v CH_3CN/H_2O 3:2 (0,009 M) bylo přidáno 30 ekv. $AgNO_3$. Po 24 hodinách byla reakce ukončena přidáním směsi 1:1 nasyceného vodného roztoku $NaCl$ a $NaHCO_3$, míchána po dobu 10 minut a

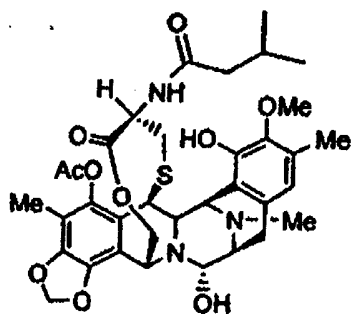
zředěna a extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii byly získány čisté sloučeniny 4b-i, 4k-l, 4q, 4s, 4u-v, 4x-y nebo 19.



Sloučenina 4b: $t_R = 48,2$ min [HPLC, Symmetry 300 C18, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4,6$ mm, $\lambda = 285$ nm, průtok = $1,2$ ml/min. teplota = 40°C , grad.: $\text{CH}_3\text{CNaq.}-\text{NH}_4\text{OAc}$ (10mM), 1% DEA, $\text{pH} = 3,0$, 10% - 60% ($90'$)]; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 4,69 (bd, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,69 (bp, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 3H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,8, 168,6, 156,8, 156,3, 155,7, 147,4, 145,7, 142,9, 141,1, 140,9, 131,2, 129,7, 120,8, 120,7, 117,9, 114,9, 112,7, 101,9, 81,4, 62,0, 60,1, 57,7, 57,6, 56,0, 54,8, 52,9, 42,2, 41,3, 29,7, 23,6, 20,5, 15,6, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 709,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 692,2.

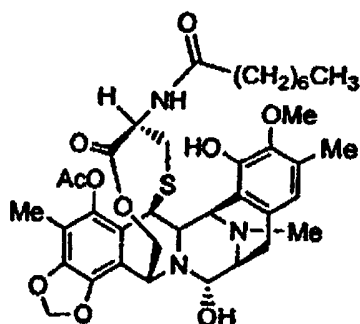


Sloučenina 4c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,57 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,32 - 1,98 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 0,96 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,0, 140,8, 131,6, 128,8, 121,0, 120,7, 118,9, 115,3, 101,8, 81,5, 61,6, 60,3, 57,8, 57,6, 56,0, 55,0, 51,9, 42,0, 41,3, 38,3, 32,6, 23,7, 20,5, 18,9, 16,1, 13,8, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 683,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 666,3.



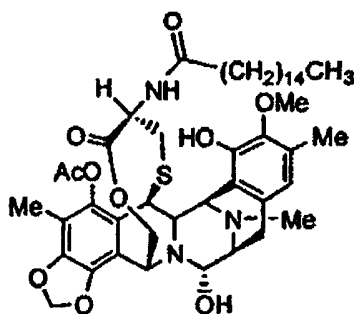
Sloučenina 4d: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,72 (bs, 1H), 5,55 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 4,17 - 4,12 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,34 - 1,91 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,93

(d, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{35}H_{43}N_3O_{10}S$: 697,3. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 680,0.

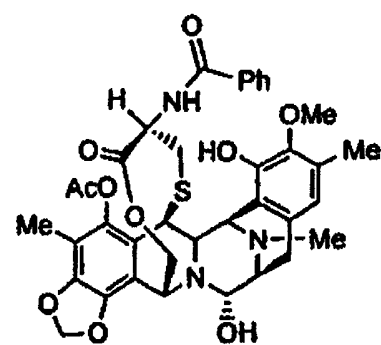


Sloučenina 4e: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,32 - 1,98 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 8H), 0,89 (t, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{38}H_{49}N_3O_{10}S$: 739,3.

Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 722,3.

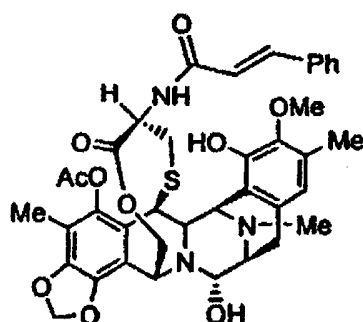


Sloučenina 4f: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,57 - 5,53 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (ddd, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,28 - 2,82 (m, 1H), 2,32 - 1,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,40 - 1,20 (m, 26H), 0,88 (t, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{46}H_{65}N_3O_{10}S$: 851,4. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 834,5.



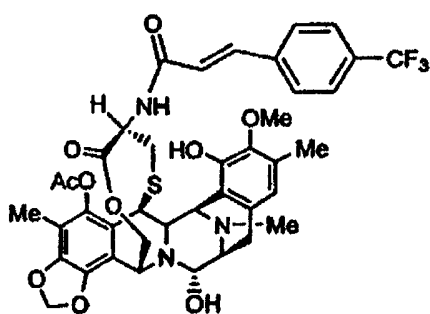
Sloučenina 4g: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (dt, 1H), 5,52 - 4,45 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (bd, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,28 - 1,92 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ

170,4, 168,5, 166,4, 147,6, 145,7, 142,9, 141,1, 140,9, 134,4, 131,5, 129,3, 128,6, 127,0, 125,1, 121,2, 120,5, 115,1, 112,6, 101,8, 81,5, 61,6, 60,1, 57,9, 56,0, 55,0, 53,3, 42,1, 41,3, 32,7, 23,9, 20,4, 15,6, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{37}H_{39}N_3O_{10}S$: 717,2. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 699,9.



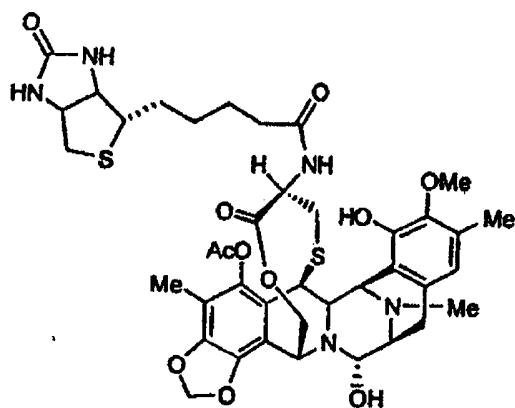
Sloučenina 4h: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,80 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (ddd, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,51 - 3,49 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,52 - 2,47 (m, 1H), 2,29 - 2,03 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C

NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,4, 168,5, 164,5, 147,9, 145,6, 143,0, 141,8, 141,5, 141,0, 140,8, 134,8, 131,6, 129,7, 129,0, 128,8, 127,9, 121,0, 120,5, 120,1, 118,7, 115,2, 112,7, 101,8, 81,6, 61,7, 60,2, 57,7, 57,6, 56,0, 54,9, 52,7, 42,0, 41,3, 32,5, 23,7, 20,5, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 743,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 726,3.



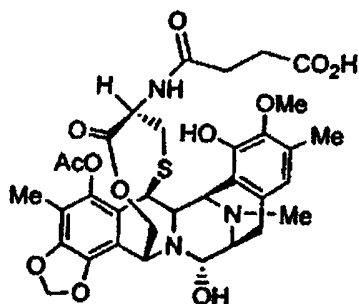
Sloučenina 4i: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,81 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,49 - 4,47 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 - 3,49 (m, 1H), 3,23 - 3,20 (m, 1H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 1H),

2,30 - 2,02 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 811,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 794,2.



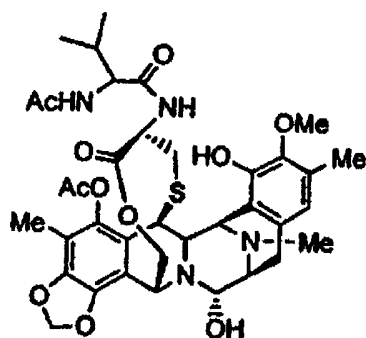
Sloučenina 4k: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (bp, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,48 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 3H), 4,33 (dd, 1H), 4,22 (bp, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,66 (d, 1H), 2,34 - 1,91 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (bs, 3H),

2,01 (bs, 3H), 1,75 - 1,22 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,0, 170,4, 163,7, 148,9, 145,5, 142,7, 141,1, 140,5, 131,8, 128,8, 122,2, 120,3, 112,6, 101,7, 82,0, 62,1, 60,1, 59,7, 57,2, 56,4, 55,7, 55,3, 51,2, 41,9, 41,2, 41,1, 34,3, 32,9, 27,8, 27,5, 24,8, 23,9, 20,7, 16,2, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}_2$: 840,0. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$): 822,3.



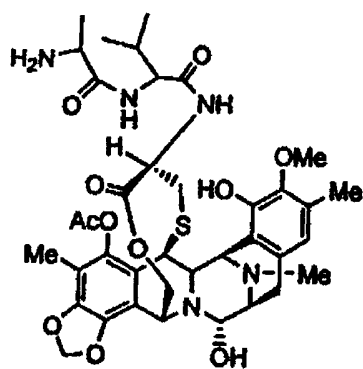
Sloučenina 4l: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,82 - 5,72 (bm, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,79 (bs, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 3H), 4,22 - 4,15 (bp, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 - 3,49 (bp, 1H), 3,30 - 3,23 (bp, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,68 - 2,45 (m, 4H), 2,35 - 2,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ESI-MS m/z :

Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$: 713,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 696,2.

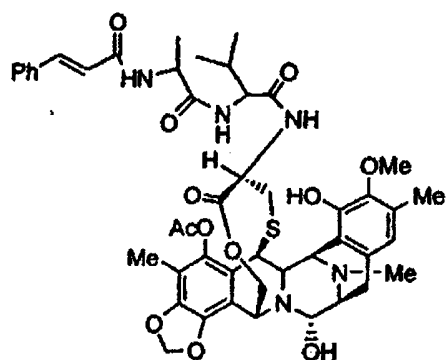


Sloučenina 4q: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,55 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,29 - 1,98 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,97 (d, 3H); ESI-MS m/z :

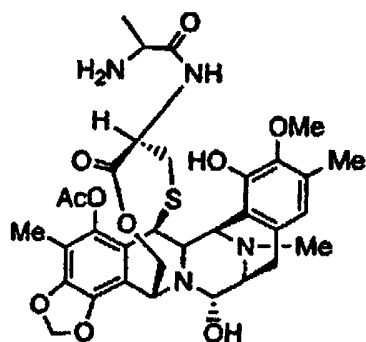
Vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 754,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 737,3.



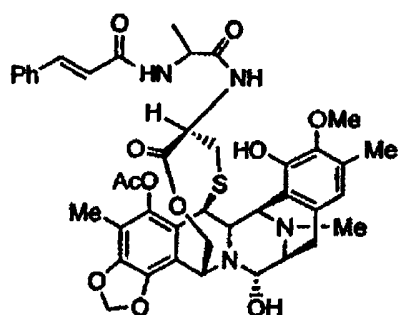
Sloučenina 4s ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$: 783,3. Nalezeno (M^+): 766,3.



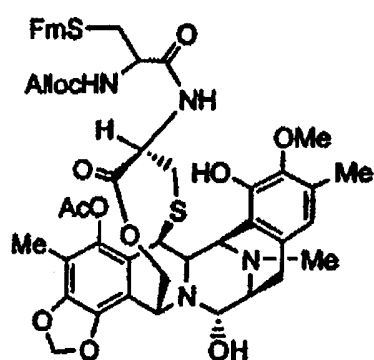
Sloučenina 4u ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 914,0. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 897,0.



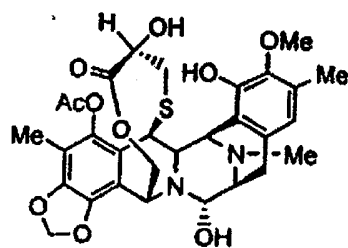
Sloučenina 4v: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (bp, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 3H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 - 3,49 (m, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 2H), 2,31 - 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,26 (d, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 684,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 667,2.



Sloučenina 4x ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 814,9. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 797,9.



Sloučenina 4y: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,77 - 7,67 (m, 4H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,18 - 6,06 (bp, 1H), 6,02 (dd, 2H), 6,03 - 5,86 (m, 1H), 5,70 (bs, 1H), 5,58 (bd, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 3H), 4,46 (d, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 3,06 - 2,70 (m, 6H), 2,38 - 2,11 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169,8, 168,9, 147,8, 145,8, 145,7, 143,0, 141,0, 140,8, 132,5, 131,4, 127,5, 127,1, 127,0, 125,0, 120,6, 119,8, 117,9, 115,1, 101,8, 81,4, 65,8, 61,6, 60,3, 57,8, 55,9, 55,0, 54,4, 52,4, 47,0, 42,1, 41,3, 37,2, 36,5, 33,3, 23,6, 20,4, 16,1, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$: 978,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 961,3.

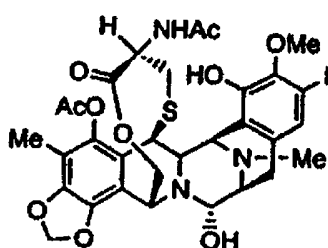


Sloučenina 19: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,58 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,17 (m, 1H), 2,88 - 2,83 (m, 2H), 2,35 - 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s,

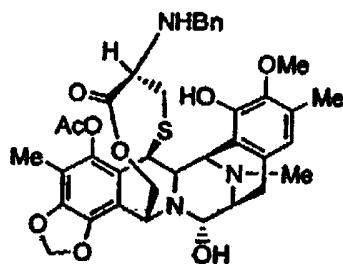
3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{30}H_{34}N_2O_{10}S$: 614,2. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 597,1.

Příklad 10

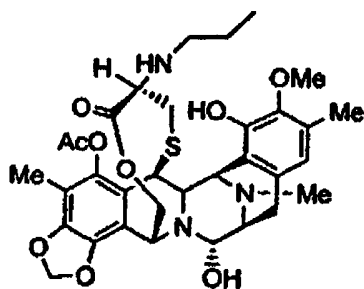
Metoda J: Do roztoku 1 ekv. 3a, 3n-p, 3r, 3t, 17a, 17cc, 17e-f, 17h, 17ll nebo 18a* v THF/H₂O 4:1 (0,03 M) bylo přidáno 5 ekv. CuBr. Po 24 hodinách byla reakční směs zředěna CH₂Cl₂, promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a NaCl a organická vrstva byla vysušena Na₂SO₄. Po chromatografii byly získány čisté sloučeniny 4a, 4n-p, 4r, 4t, 21a, 21c, 21e-f, 21h, 21ll nebo 22a*.



Sloučenina 4a: t_R = 24,6 min [HPLC, Symmetry 300 C18, 5 μ m, 250x4,6 mm, λ = 285 nm, průtok = 1,2 ml/min. teplota = 40 °C, grad.: CH₃CNaq.-NH₄OAc (10mM), 1 % DEA, pH = 3,0, 10 % - 60 % (90')]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,57 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,79 (bs, 1H), 5,60 (bd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,56 (ddd, 1H), 4,46 - 4,43 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,23 - 3,20 (m, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170,4, 168,8, 168,5, 148,0, 145,6, 143,0, 141,0, 140,7, 131,5, 128,8, 120,9, 120,6, 118,9, 115,2, 112,7, 101,8, 81,5, 61,6, 60,2, 57,7, 57,4, 55,9, 55,0, 52,1, 52,0, 41,3, 32,4, 23,6, 22,9, 20,5, 16,1, 9,5. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{32}H_{37}N_3O_{10}S$: 655,2. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 638,1.

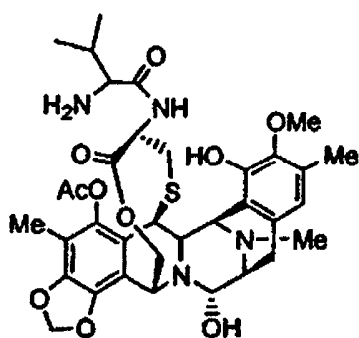


Sloučenina 4n: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 - 7,21 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,99 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,44 (bp, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (dd, 2H), 3,48 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172,6, 168,6, 147,6, 145,4, 142,8, 140,9, 140,8, 140,2, 131,3, 130,8, 129,1, 128,8, 128,2, 126,8, 121,4, 120,9, 117,9, 115,6, 112,4, 101,7, 81,8, 60,9, 60,1, 59,5, 57,8, 57,6, 56,1, 54,9, 51,4, 41,8, 41,3, 33,3, 23,6, 20,6, 15,2, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{37}H_{41}N_3O_9S$: 703,3. Nalezeno ($M-H_2O+H^+$): 686,7.



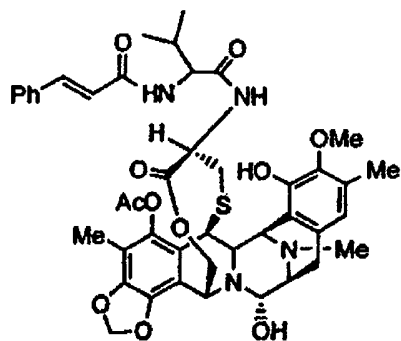
Sloučenina 4o: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 6,00 (dd, 2H), 5,69 (bp, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,44 - 4,49 (m, 2H), 4,13 (bd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,51 - 2,02 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,42 - 1,25 (m, 2H), 0,86 (t, 3H); ESI-MS m/z :

Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: 655,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 638,3.



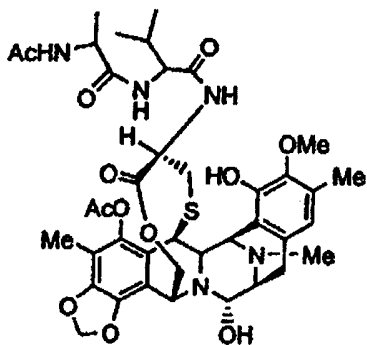
Sloučenina 4p: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67 (bp, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (bp, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,45 (bp, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,52 - 3,9 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,32 - 2,02 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,81 (d, 3H); ESI-MS m/z :

Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 712,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 695,2.

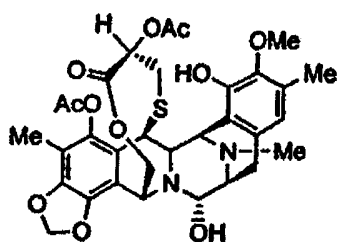


Sloučenina 4r: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 1H), 4,50 - 4,47 (m, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,25 - 3,22 (m, 1H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 3H), 2,28 (s,

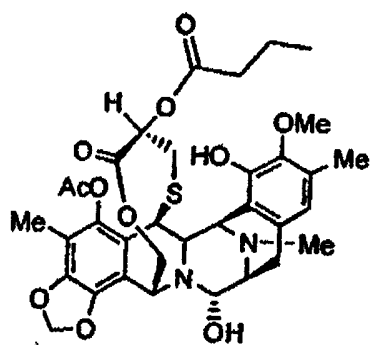
3H), 2,14 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,01 (d, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170,1, 170,0, 168,6, 165,2, 148,0, 145,7, 143,2, 141,12, 140,84, 134,8, 131,2, 129,9, 129,6, 128,8, 127,8, 120,8, 120,7, 120,6, 118,4, 115,3, 112,7, 101,8, 81,5, 61,7, 60,4, 57,8, 57,7, 57,5, 56,0, 55,0, 52,0, 42,2, 41,3, 32,7, 32,6, 23,7, 20,5, 19,2, 18,0, 16,4, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$: 842,9. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 825,3.



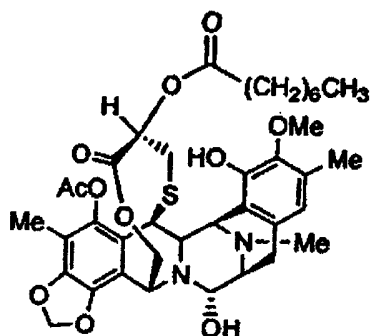
Sloučenina 4t: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,21 - 6,16 (m, 1H), 6,07 - 5,96 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,63 (bd, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,81, 4,78 (2s, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,53 - 4,08 (m, 6H), 3,78, 3,7s (2s, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 2,90 - 2,66 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 - 1,99 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16, 2,13 (2s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,37, 1,34 (2d, 3H), 1,08 - 1,03 (m, 3H), 0,96 - 0,93 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171,8, 170,1, 169,6, 169,5, 169,5, 168,7, 147,9, 145,7, 143,1, 141,0, 140,8, 131,3, 129,6, 120,7, 120,4, 118,5, 115,2, 112,6, 101,8, 81,4, 61,6, 60,4, 60,3, 57,7, 57,6, 57,5, 55,9, 54,9, 51,9, 48,9, 48,9, 42,2, 41,3, 32,5, 32,3, 23,6, 23,2, 20,5, 19,2, 19,1, 18,6, 17,7, 17,6, 16,3, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{12}\text{S}$: 825,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 808,3.



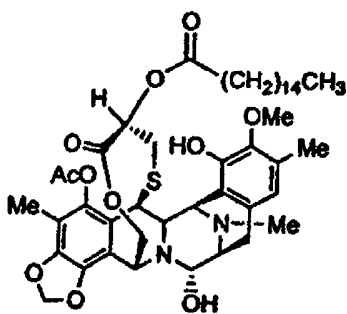
Sloučenina 21a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,48 - 4,45 (m, 2H), 4,15 - 4,12 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 2,82 - 2,79 (m, 2H), 2,30 - 1,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 656,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 639,2.



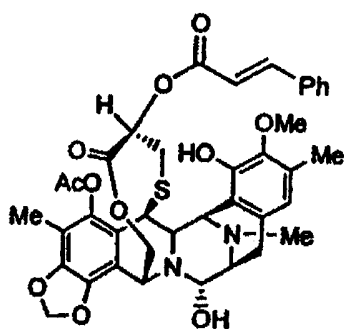
Sloučenina 21c: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,50 - 4,48 (m, 2H), 4,14 (bd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 - 3,49 (bd, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,31 - 2,02 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,4, 168,6, 166,9, 147,1, 145,6, 142,8, 141,1, 131,8, 128,6, 125,1, 121,4, 115,4, 101,8, 81,5, 71,6, 61,2, 60,2, 58,2, 57,9, 56,1, 55,0, 41,8, 41,4, 36,0, 31,6, 23,9, 20,4, 18,3, 15,8, 13,7, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 684,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 667,2.



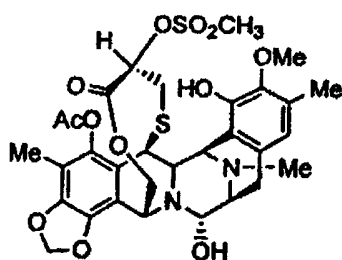
Sloučenina 21e: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,49 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 - 4,46 (m, 2H), 4,13 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 - 3,49 (m, 1H), 3,21 - 3,19 (m, 1H), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 2,30 - 2,02 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 8H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 166,9, 147,1, 145,5, 142,8, 141,1, 141,0, 131,7, 128,6, 121,4, 117,9, 115,4, 112,3, 101,8, 81,5, 71,5, 61,2, 60,2, 58,1, 57,9, 56,1, 55,0, 41,8, 41,4, 33,9, 31,7, 31,6, 29,1, 28,9, 24,7, 23,9, 22,6, 20,4, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 740,3. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 723,2.



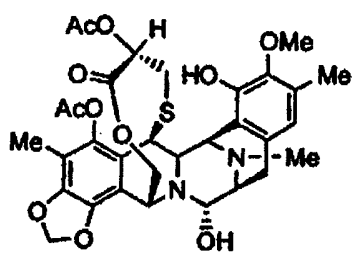
Sloučenina 21f: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,50 - 4,48 (m, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 - 3,49 (m, 1H), 3,22 - 3,19 (m, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,37 - 2,02 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,40 - 1,16 (m, 24H), 0,88 (t, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: 852,4. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 835,4.



Sloučenina 21h: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,19 - 5,16 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,50 - 4,49 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,22 - 3,19 (m, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,6, 166,9, 165,7, 147,1, 145,5, 145,4, 142,8, 141,1, 141,0, 134,6, 131,9, 130,3, 128,9, 128,1, 121,3, 117,6, 115,4, 112,3, 101,8, 81,5, 72,0, 61,2, 60,3, 58,2, 57,9, 56,1, 55,0, 41,9, 41,4, 31,8, 23,9, 20,4, 15,9, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 744,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 727,2.



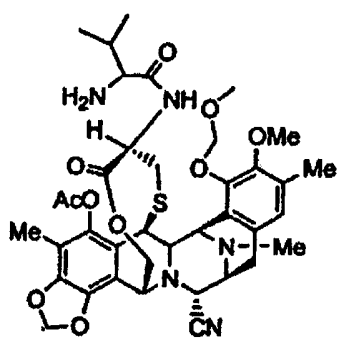
Sloučenina 211l: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (s, 1H), 6,01 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 2,03 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$: 692,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 675,2.



Sloučenina 22a*: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,02 (dd, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,73 (bp, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 4H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 - 3,59 (m, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,33 - 1,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: 656,2. Nalezeno ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$): 639,2.

Příklad 11

Metoda K: Roztok 7 v $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 2:1:4 (0,013 M) byl míchán po dobu 15 minut při pokojové teplotě. Potom byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 , zneutralizována nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a Na_2CO_3 a extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) byla získána čistá sloučenina 2p.

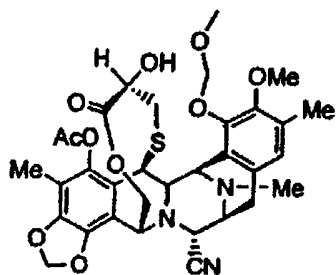


Sloučenina 2p: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,93 (bp, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,15 (dd, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 4,54 (bp, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 2,28 - 2,03 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,77 (d, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$: 765,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 766,3.

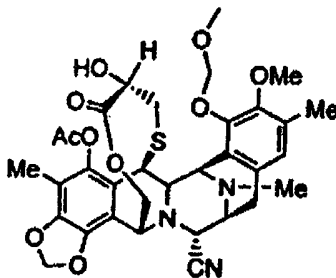
Příklad 12

Metoda L: Do roztoku 10 v CH_3CN (0,03 M) byly přidány 2 ekv. NaCNBH_3 a 4 ekv. AcOH . Po 4 hodinách byla směs zředěna CH_2Cl_2 , zneutralizována nasyceným vodným

roztokem NaHCO_3 a extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 . Po chromatografii (hexan/ EtOAc 2:1) byla získána čistá sloučenina.



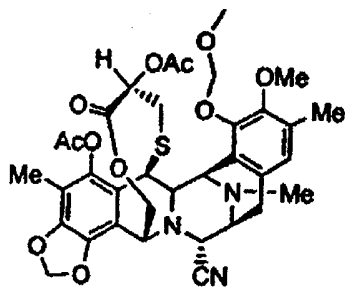
Sloučenina 11: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 6,03 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,53 (bp, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,01 (bdd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,30 - 1,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172,6, 168,6, 149,6, 148,3, 145,7, 141,0, 140,4, 131,6, 130,3, 124,8, 124,7, 120,5, 118,0, 113,3, 102,0, 99,1, 69,8, 61,4, 60,4, 59,6, 59,1, 59,0, 57,4, 54,9, 54,6, 41,4, 41,4, 35,0, 23,8, 20,3, 15,7, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 667,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 668,2.



Sloučenina 12*: ^1H NMR (300 MHz, 45 °C, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 4,88 (bd, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,33 (bd, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66 (dd, 1H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 667,3. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 668,2.

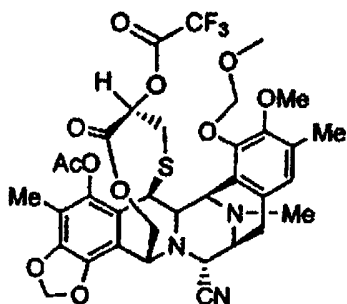
Příklad 13

Metoda M: Do roztoku 1 ekv. 11 pro 13a-b nebo 12* pro 14* v CH_2Cl_2 (0,1 M) v atmosféře argonu bylo přidáno 30 ekv. pyridinu. Potom byla reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a bylo přidáno 20 ekv. anhydridu a 5 ekv. DMAP. O 5 minut později byla reakční směs zahřáta na pokojovou teplotu a míchána po dobu 24 hodin. Potom byla reakce ukončena přidáním NaCl , extrahována CH_2Cl_2 , a organické vrstvy byly vysušeny Na_2SO_4 . Po chromatografii byla získána čistá sloučenina.

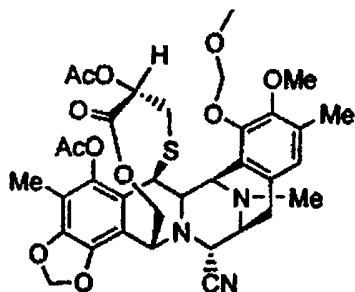


Sloučenina 13a (použitím Ac_2O): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,02 - 4,99 (m, 2H), 4,56 (bp, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 2H),

2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,30 - 1,96 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169,7, 167,1, 148,9, 148,2, 145,9, 141,2, 140,6, 130,7, 130,7, 125,3, 124,6, 120,8, 118,1, 113,5, 113,1, 102,0, 99,2, 71,6, 61,4, 60,0, 59,9, 59,2, 58,7, 57,4, 55,0, 54,6, 41,5, 31,6, 23,9, 20,3, 20,2, 15,8, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 709,6. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 710,2.

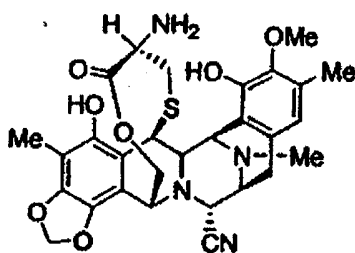


Sloučenina 13b (použitím $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,67 (s, 1H), 6,04 (dd, 2H), 5,17 (dd, 2H), 5,10 (bt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,62 (bp, 1H), 4,34 - 4,32 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168,7, 164,9, 148,7, 148,2, 145,9, 141,2, 140,7, 131,6, 130,3, 125,7, 124,0, 120,6, 118,0, 113,3, 102,1, 99,2, 74,7, 61,4, 60,5, 60,0, 59,1, 59,2, 58,7, 57,4, 54,9, 54,6, 41,7, 41,5, 31,1, 23,9, 20,2, 15,5, 9,6. ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 763,2. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 764,2.



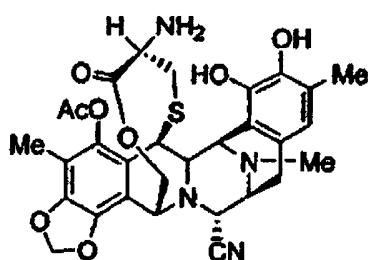
Sloučenina 14a* (použitím Ac_2O): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,71 (s, 1H), 6,05 (dd, 2H), 5,16 (dd, 2H), 4,65 - 4,10 (m, 7H), 3,79 (s, 3H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,33 - 1,82 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: 709,6. Nalezeno ($\text{M}+\text{H}^+$): 710,7.

Sloučeniny 23 a 24:



Sloučenina 23: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (s, 1H), 5,95 (dd, 2H), 4,97 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (bs, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,39 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,91 - 2,89 (m, 2H), 2,38 - 2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173,9, 148,1, 146,2, 146,1, 142,8, 136,2, 130,4, 129,5, 120,8, 118,2, 112,7,

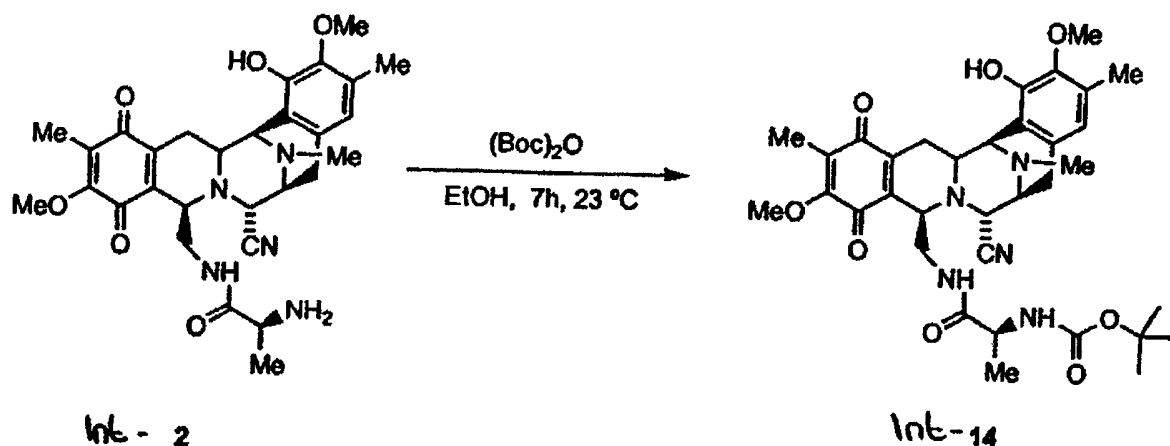
112,7, 107,7, 101,3, 61,1, 60,9, 60,4, 59,4, 58,8, 54,6, 54,6, 53,5, 43,3, 41,4, 33,0, 23,9, 15,7, 8,7; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{29}H_{32}N_4O_7S$: 580,2. Nalezeno ($M+H^+$): 581,3.



Sloučenina 24: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,40 (s, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,46 (bp, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 3H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,31 - 2,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (bs, 3H), 2,14 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173,6, 168,9, 145,6, 145,3, 140,9, 140,2, 139,3, 126,1, 123,9, 120,2, 119,7, 118,1, 117,7, 113,6, 113,3, 101,9, 61,3, 60,3, 59,1, 59,1, 54,7, 54,6, 53,3, 41,9, 41,4, 33,0, 23,5, 20,5, 16,8, 9,6; ESI-MS m/z : Vypočteno pro $C_{30}H_{32}N_4O_8S$: 608,2. Nalezeno ($M+H^+$): 609,3.

Příklad 14

Sloučenina Int-14



Do roztoku Int-2 (21,53 g, 39,17 ml) v ethanolu (200 ml) byl přidán terc-butoxykarbonyl anhydrid (7,7 g, 35,25 ml) a směs byla míchána po dobu 7 hodin při teplotě 23 °C. Potom byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, hexan:ethylacetát 6:4) za vzniku Int-14 (20,6 g, 81 %) jako žluté pevné látky.

Rf: 0,52 (ethylacetát:CHCl₃ 5:2).

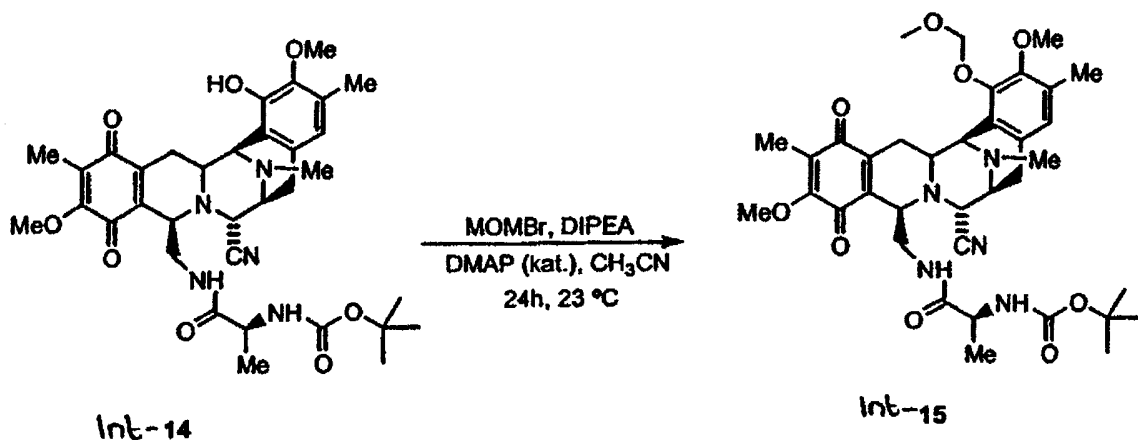
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,26 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,34 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 5H), 2,44 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,82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

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185,5, 180,8, 127,7, 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, 55,0, 41,6, 40,3, 28,0, 25,3, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-MS m/z: Vypočteno pro C₃₄H₄₃N₅O₈: 649,7. Nalezeno (M+H)⁺: 650,3.

Příklad 15

Sloučenina Int-15



K míchanému roztoku Int-14 (20,6 g, 31,75 ml) v CH_3CN (159 ml) byl přidán při teplotě 0°C diisopropylethylamin (82,96 g, 476,2 ml), methoxymethylen bromid (25,9 g, 317,5 ml) a dimethylaminopyridin (155 mg, 1,27 ml). Směs byla míchána při teplotě 23°C po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena při teplotě 0°C vodným roztokem 0,1 N HCl (750 ml) ($\text{pH} = 5$) a směs byla extrahována CH_2Cl_2 (2 x 400 ml). Organická fáze byla vysušena (síranem sodným) a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , gradient hexan:ethylacetát 4:1 do hexan:ethylacetát 3:2) za vzniku Int-15 (17,6 g, 83 %) jako žluté pevné látky.

Rf: 0,38 (hexan:ethylacetát 3:7).

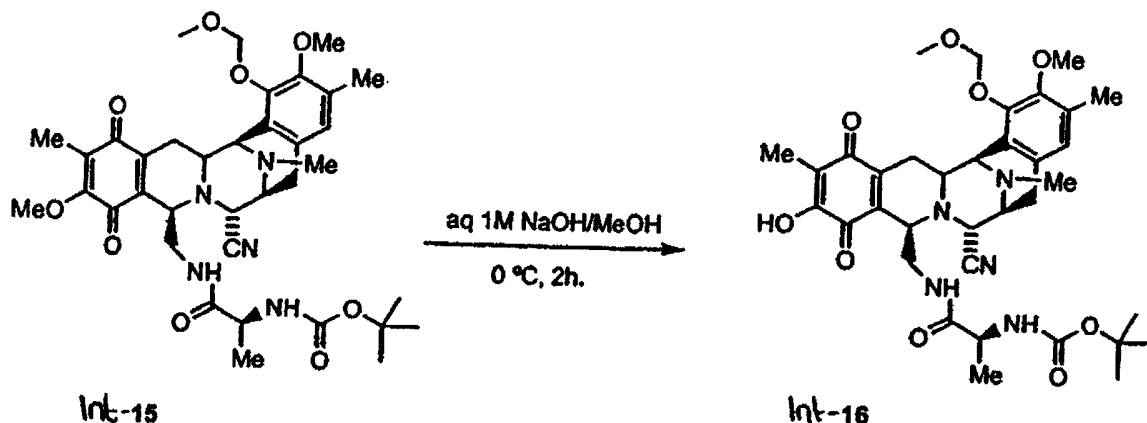
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H), 4,25 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (bs, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 - 3,37 (m, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 5H), 2,46 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, 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, 41,5, 39,9, 28,0, 25,2, 24,0, 18,1, 15,6, 8,5.

ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_9$: 693,8. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 694,3.

Příklad 16

Sloučenina Int-16



Do nádoby obsahující Int-15 (8 g, 1,5 ml) v methanolu (1,6 l) byl přidán vodný roztok 1 M hydroxidu sodného (3,2 l) při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při této teplotě a potom byla reakce ukončena upravením pH na 5 přidáním 6 M HCl. Směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 1 l) a spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, gradient CHCl₃ do CHCl₃:ethylacetát 2:1) za vzniku Int-16 (5,3 mg, 68 %).

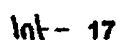
Rf: 0,48 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-C18)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41 - 3,39 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 5H), 2,49 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,00 (br d, J = 6,6 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 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-MS m/z: Vypočteno pro C₃₅H₄₅N₅O₉: 679,7. Nalezeno (M+H)⁺: 680,3.

Sloučenina Int-17



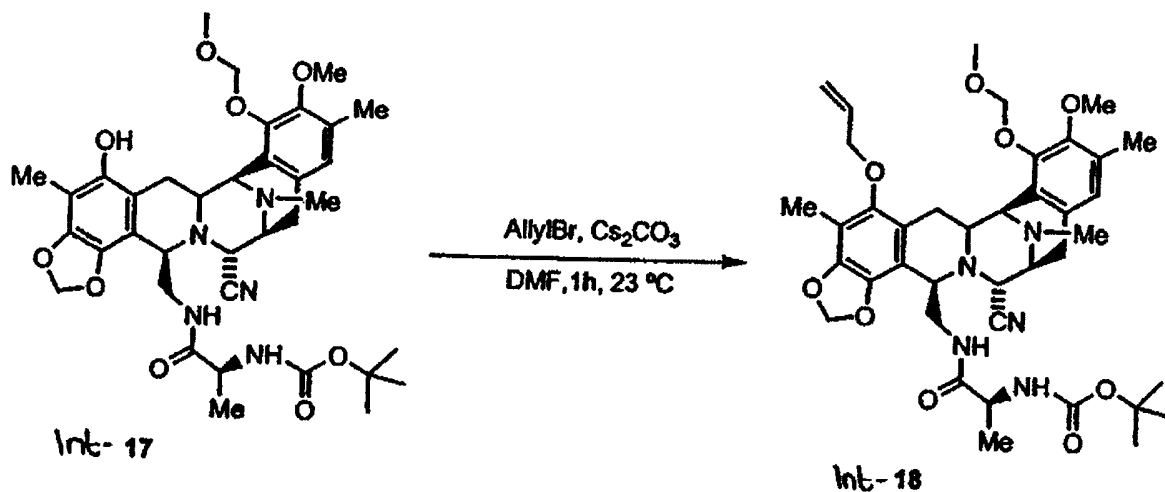
Rf: 0,36 (hexan:ethylacetát 1:5, SiO₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172,1, 162,6, 154,9, 149,1, 145,7, 135,9, 130,8, 130,7, 125,1, 123,1, 117,8, 100,8, 99,8, 76,6, 59,8, 59,2, 57,7, 57,0, 56,7, 55,8, 55,2, 49,5, 41,6, 40,1, 36,5, 31,9, 31,6, 29,7, 28,2, 26,3, 25,0, 22,6, 18,2, 15,8, 14,1, 8,8.

ESI-MS m/z: Vypočteno pro $C_{36}H_{47}N_5O_9$: 693,34. Nalezeno $(M+H)^+$: 694,3.

Příklad 18

Sloučenina Int-18



Do nádoby obsahující roztok Int-17 (1,83 g, 2,65 ml) v DMF (13 ml) byl přidán Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,97 ml) a allylbromid (1,15 mol, 13,28 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs byla míchána při teplotě 23 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována přes celit a promyta CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným) a zkoncentrována. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , CHCl_3 :ethylacetát 1:4) za vzniku Int-18 (1,08 g, 56 %) jako bílé pevné látky.

Rf: 0,36 (CHCl_3 :ethylacetát 1:3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 6,27 - 6,02 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,37 (dd, $J_1 = 1,01$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 5,40 (bs, 1H), 5,25 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)

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

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

Sloučenina Int-19



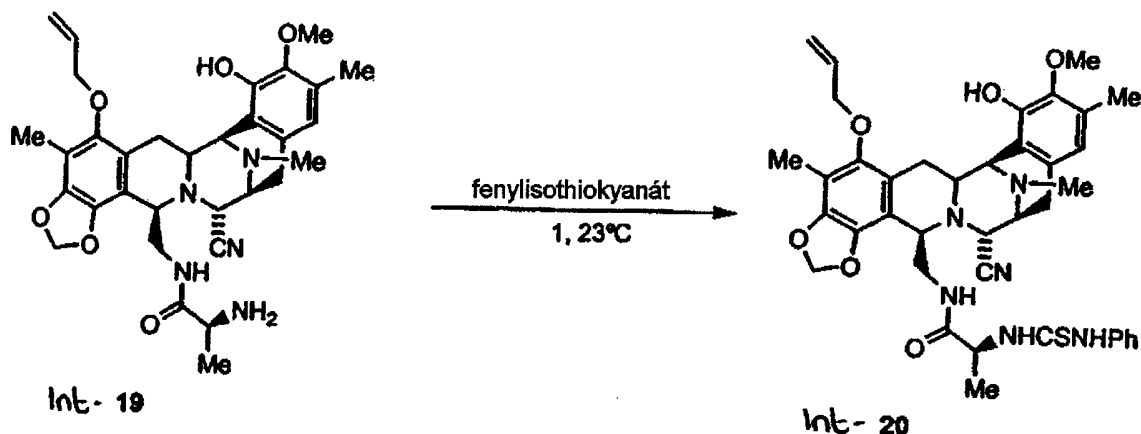
Rf: 0,17 (ethylacetát:methanol 10:1, SiO₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 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-MS m/z: Vypočteno pro $C_{32}H_{39}N_5O_6$: 589. Nalezeno $(M+H)^+$: 590.

Příklad 20

Sloučenina Int-20



Do roztoku Int-19 (250 mg, 0,42 ml) v CH_2Cl_2 (1,5 ml) byl přidán fenyliothiokyanát (0,3 ml, 2,51 ml) a směs byla míchána při 23 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , gradient hexan do 5:1 hexan:ethylacetát) za vzniku Int-20 (270 mg, 87 %) jako bílé pevné látky.

Rf: 0,56 (CHCl_3 :ethylacetát 1:4).

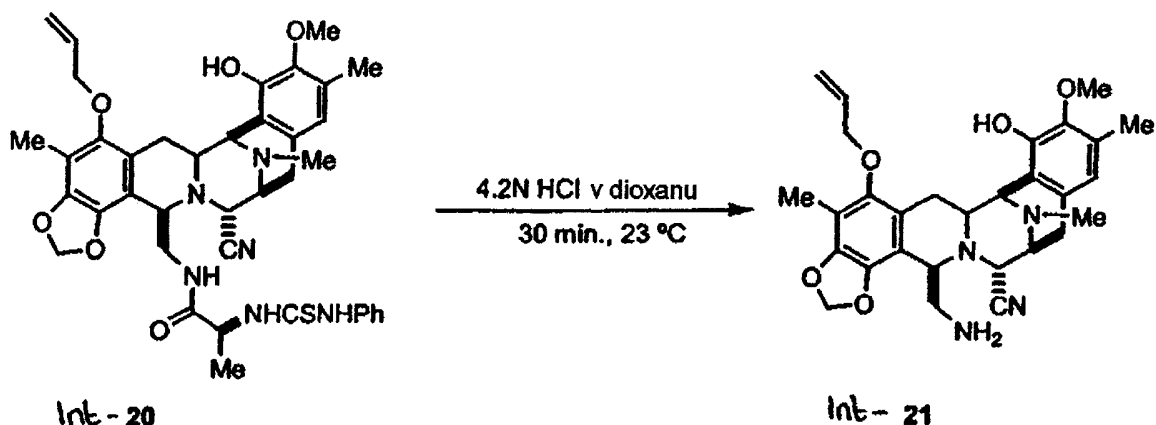
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (bs, 1H), 7,45 - 6,97 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,40 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,38 (bs, 1H), 5,23 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 5H), 3,71 (s, 3H),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

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178,4, 171,6, 148,6, 146,8, 144,3, 142,7, 138,7, 136,2, 133,6, 130,7, 129,8, 126,6, 124,2, 124,1, 120,9, 120,5, 117,7, 117,4, 116,7, 112,6, 112,5, 101,0, 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-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 724,8. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 725,3.

Příklad 21

Sloučenina Int-21



Do roztoku Int-20 (270 mg, 0,37 ml) v dioxanu (1 ml) byla přidána 4,2 M HCl/dioxan (3,5 ml) a reakční směs byla míchána při teplotě 23 °C po dobu 30 minut. Potom byl přidán ethylacetát (20 ml) a H₂O (20 ml) a organická vrstva byla dekantována. Vodná fáze byla zalkalizována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (60 ml) (pH = 8) při teplotě 0°C a potom byla extrahována CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (síranem sodným) a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát:methanol 5:1) za vzniku sloučeniny Int-21 (158 mg, 82 %) jako bílé pevné látky.

Rf: 0,3 (ethylacetát:methanol 1:1).

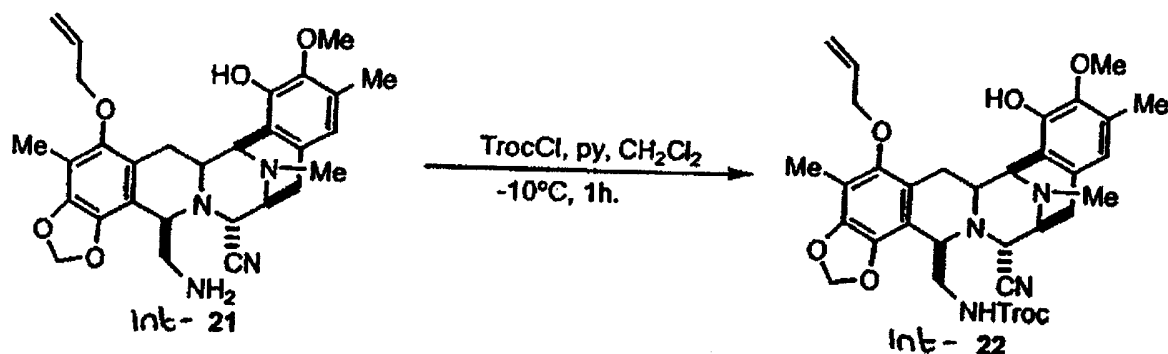
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (s, 1H), 6,12 - 6,03 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,38 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 17,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, J₁ = 1,2 Hz, J₂ = 10,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 4H), 3,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 - 3,02 (m, 5H), 2,72 - 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, J₁ = 11,7 Hz, J₂ = 15,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 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-MS m/z: Vypočteno pro C₂₉H₃₄N₄O₅: 518,3. Nalezeno (M+H)⁺: 519,2.

Příklad 22

Sloučenina Int-22



Do roztoku Int-21 (0,64 g, 1,22 ml) v CH_2Cl_2 (6,13 ml) byl přidán pyridin (0,104 ml, 1,28 ml) a 2,2,2-trichlorethylchloroformát (0,177 ml, 1,28 ml) při teplotě -10°C . Směs byla míchána při této teplotě po dobu 1 hodiny a potom byla reakce ukončena přidáním 0,1 N HCl (10 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , hexan:ethylacetát 1:2) za vzniku Int-22 (0,84 g, 98 %) jako bílé pěny.

Rf: 0,57 (ethylacetát:methanol 5:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,10 - 6,00 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 5,37 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,26 (dq, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 4,19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,37 - 3,18 (m, 5H), 3,04 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H).

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

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

Příklad 23

Sloučenina Int-23



Do roztoku Int-22 (0,32 g, 0,46 ml) v CH_3CN (2,33 ml) byl přidán diisopropylethylamin (1,62 ml, 9,34 ml), brommethylnmethyleter (0,57 ml, 7,0 ml) a dimethylaminopyridin (6 mg, 0,046 ml) při teplotě 0°C . Směs byla zahřívána při teplotě 30°C po dobu 10 hodin. Potom byla reakční směs zředěna dichlormethanem (30 ml) a nalita do vodného roztoku HCl o $\text{pH} = 5$ (10 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku zbytku, který byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , hexan:ethylacetát 2:1) za vzniku Int-23 (0,304 g, 88 %) jako bílé pěny.

Rf: 0,62 (hexan:ethylacetát 1:3).

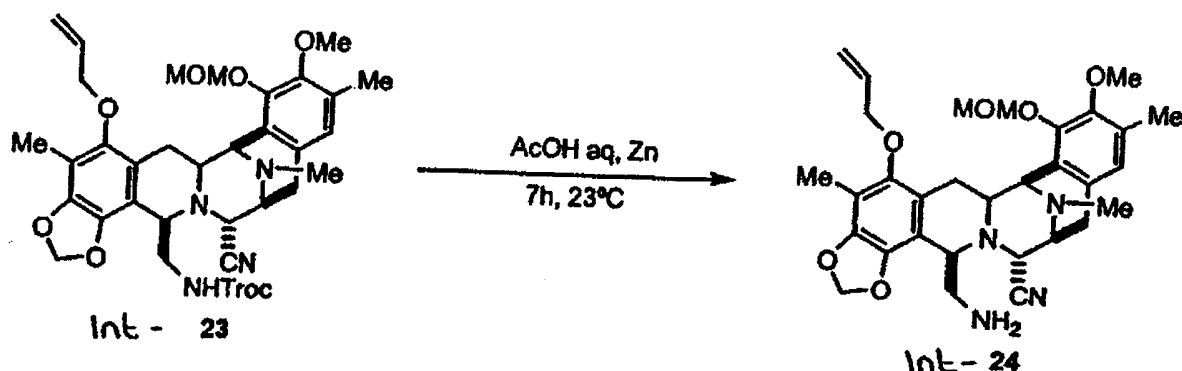
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,39 (dq, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,1$ Hz, 1H), 5,26 (dq, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,61 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 5H), 3,05 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (dd, $J_1 = 12,3$ Hz, $J_2 = 15,9$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, 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-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_8$: 738,20. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 739,0.

Příklad 24

Sloučenina Int-24



Do suspenze Int-23 (0,304 g, 0,41 ml) v 90 % vodné kyselině octové (4 ml) byl přidán práškový zinek (0,2 g, 6,17 ml) a reakce byla míchána po dobu 7 hodin při teplotě 23 °C. Směs byla zfiltrována přes celit, který byl promyt CH₂Cl₂. Organická vrstva byla promyta vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (pH = 9) (15 ml) a vysušena síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku Int-24 (0,191 g, 83 %) jako bílé pevné látky.

Rf: 0,3 (ethylacetát:methanol 5:1).

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

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

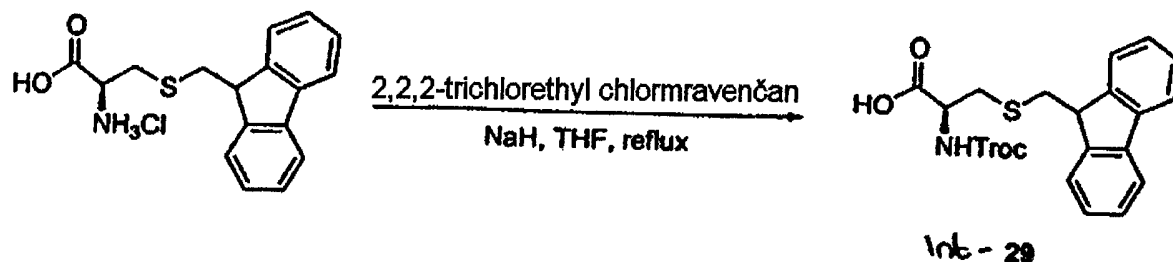
ESI-MS m/z: Vypočteno pro C₃₁H₃₈N₄O₆: 562,66. Nalezeno (M+H)⁺: 563,1.

Sloučenina Int-25

ESI-MS m/z: Vypočteno pro $C_{31}H_{37}N_3O_7$: 563,64. Nalezeno $(M+H)^+$: 564,1.

Příklad 29

Sloučenina Int-29



Výchozí látka (2,0 g, 5,90 ml) byla přidána do suspenze hydridu sodného (354 mg, 8,86 ml) v THF (40 ml) při teplotě 23 °C, potom byl do suspenze přidán allylchloroformát (1,135 ml, 8,25 ml) při teplotě 23 °C a směs byla refluxována po dobu 3 hodin. Suspenze byla ochlazená, zfiltrována, pevná látka byla promyta ethylacetátem (100 ml) a filtrát byl zkoncentrován. Surový olej byl převrstven hexanem (100 ml) nechán stát přes noc při teplotě 4 °C. Potom bylo rozpouštědlo dekantováno a světle žlutá usazenina byla promyta CH₂Cl₂ (20 ml) a vysrážena hexanem (100 ml). Po 10 minutách bylo rozpouštědlo znovu dekantováno. Tento postup byl opakován, dokud nevznikla bílá pevná látka. Ta byla zfiltrována a vysušena za vzniku požadované sloučeniny Int-29 (1,80 g, 65 %) jako bílé pevné látky.

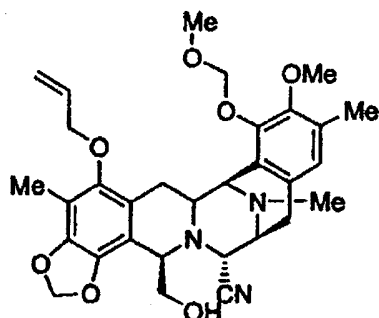
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 6,0 Hz, J = 2,7 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz, 2H).

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

ESI-MS m/z: Vypočteno pro C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S: 474,8. Nalezeno (M+Na)⁺: 497,8

Příklad 30

Sloučenina Int-30



Byla vytvořena azeotropická směs sloučeniny Int-25 (585 mg, 1,03 ml), sloučeniny Int-29 (1,47 mg, 3,11 ml) a bezvodého toluenu (3 x 10 ml). Do roztoku Int-25 a Int-29 v bezvodém CH_2Cl_2 (40 ml) byl přidán DMAP (633 mg, 5,18 ml) a EDC.HCl (994 mg, 5,18 ml) při teplotě 23 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 23 °C po dobu 3 hodin. Směs byla rozdělena nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla promyta CH_2Cl_2 (50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným, zfiltrovány a zkoncentrovány. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (ethylacetát/hexan 1:3) za vzniku Int-30 (1,00 g, 95 %) jako světle žluté pevné látky.

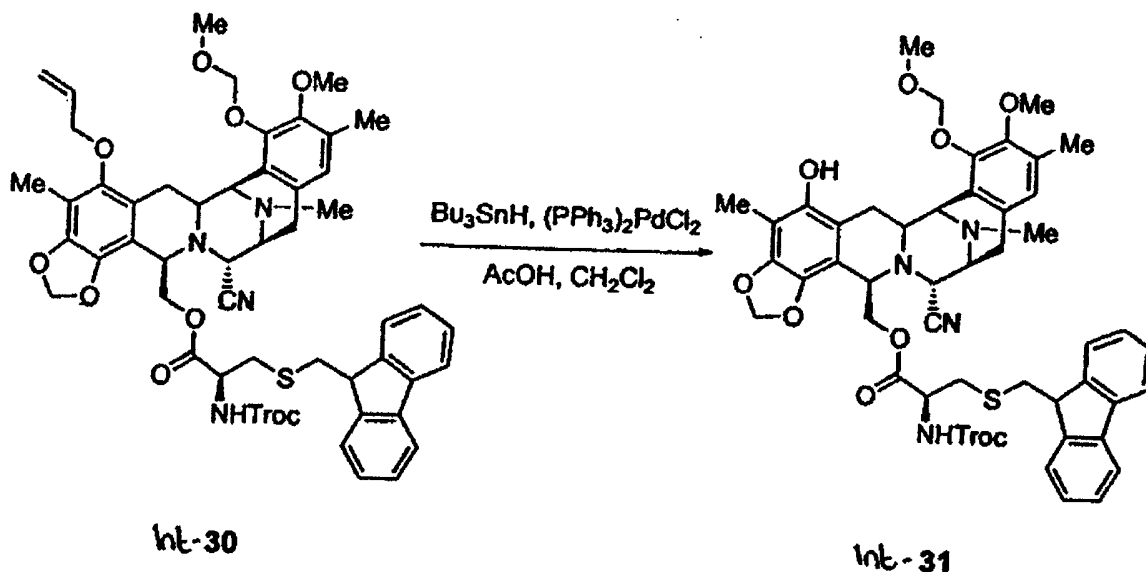
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,29 (dq, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,73 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,36 - 3,96 (m, 9H), 3,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H).

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

ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 1020,4. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 1021,2

Příklad 31

Sloučenina Int-31



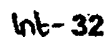
Do roztoku Int-30 (845 mg, 0,82 ml), kyseliny octové (500 mg, 8,28 ml) a $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (29 mg, 0,04 ml) v bezvodém CH_2Cl_2 byl při teplotě 23 °C přidán po kapkách Bu_3SnH (650 mg, 2,23 ml). Reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 15 minut za tvorby bublin. Surový produkt byl ochlazen vodou (50 ml) a extrahován CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným, zfiltrvány a zkoncentrovány. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (ethylacetát/hexan v gradientu od 1:5 do 1:3) za vzniku sloučeniny Int-31 (730 mg, 90 %) jako světle žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,51 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,83 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, 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, 51,9, 45,2, 40,1, 35,6, 33,3, 24,8, 23,3, 14,5, 7,3.

ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 980,3. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 981,2.

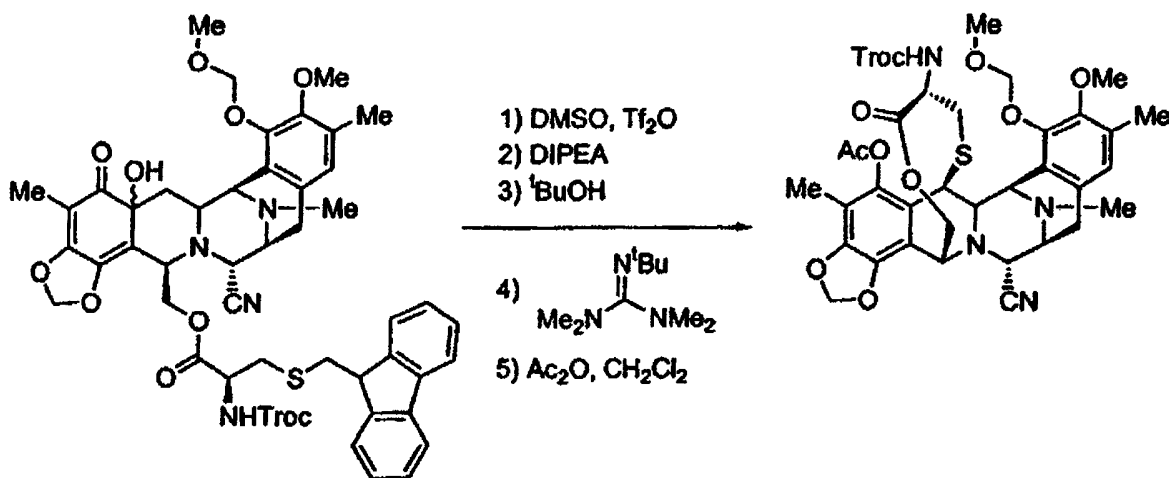
Sloučenina Int-32



ESI-MS m/z: Vypočteno pro $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{11}S$: 996,3. Nalezeno $(M+H)^+$: 997,2

Příklad 33

Sloučenina Int-33



Int-32

Int-33

Reakční nádoba byla dvakrát zahřáta, několikrát vyčištěna vakuem/argonem a byla udržována v atmosféře argonu po dobu reakce. Do roztoku DMSO (39,1 mg, 0,55 ml, 5 ekv.) v bezvodém CH_2Cl_2 (4,5 ml) byl při teplotě -78°C přikapáván anhydrid kyseliny triflátové (37,3 mg, 0,22 ml, 2 ekv.). Reakční směs byla míchána při teplotě -78°C po dobu 20 minut, potom byl při této teplotě přidán kanylou roztok Int-32 (110 mg, 0,11 ml, HPLC: 91,3 %) v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml jako hlavní přídavek a 0,5 ml na promytí). Během přidávání byla teplota udržována při -78°C v obou nádobách a barva se změnila ze žluté na hnědou. Reakční směs byla míchána při teplotě -40°C po dobu 35 minut. Během této doby se barva roztoku změnila ze žluté na tmavě zelenou. Po této době byl po kapkách přidán $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (153 mg, 0,88 ml, 8 ekv.) a reakční směs byla udržována při teplotě 0°C po dobu 45 minut a barva roztoku se změnila na hnědou. Potom byl po kapkách přidán t-butanol (41,6 ml, 0,44 ml, 4 ekv.) a 2-t-butyl-1,1,3,3-tetramethylguanin (132,8 ml, 0,77 ml, 7 ekv.) a reakční směs byla míchána při teplotě 23°C po dobu 40 minut. Po této době byl po kapkách přidán anhydrid kyseliny octové (104,3 mg, 1,10 ml, 10 ekv.) a reakční směs byla udržována při teplotě 23°C po dobu 1 hodiny. Potom byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 (20 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (50 ml), hydrogenuhličitanem sodným (50 ml) a chloridem sodným (50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným, zfiltrány a zkoncentrovány. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií (eluent: ethylacetát/hexan gradient 1:3 do 1:2) za vzniku sloučeniny Int-33 (54 mg, 58 %) jako světle žluté pevné látky.

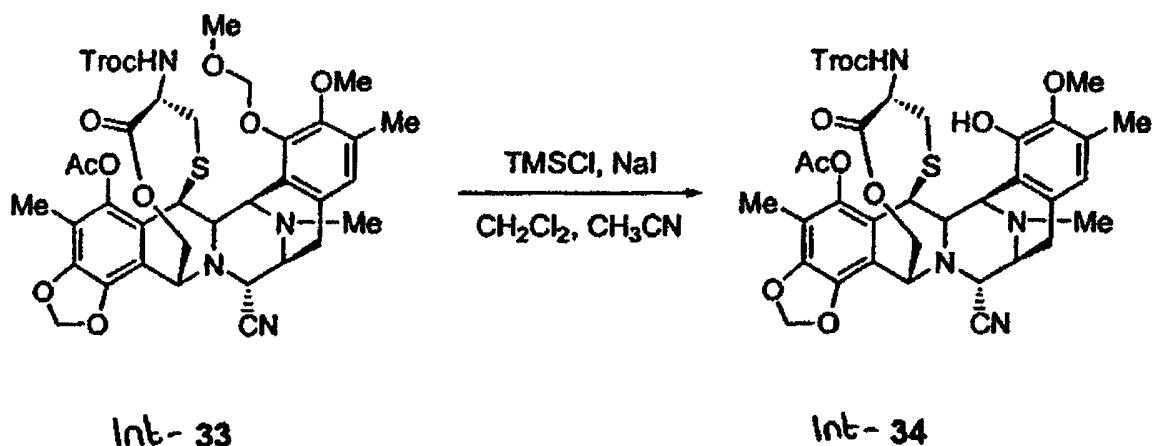
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H),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

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

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

Příklad 34

Sloučenina Int-34



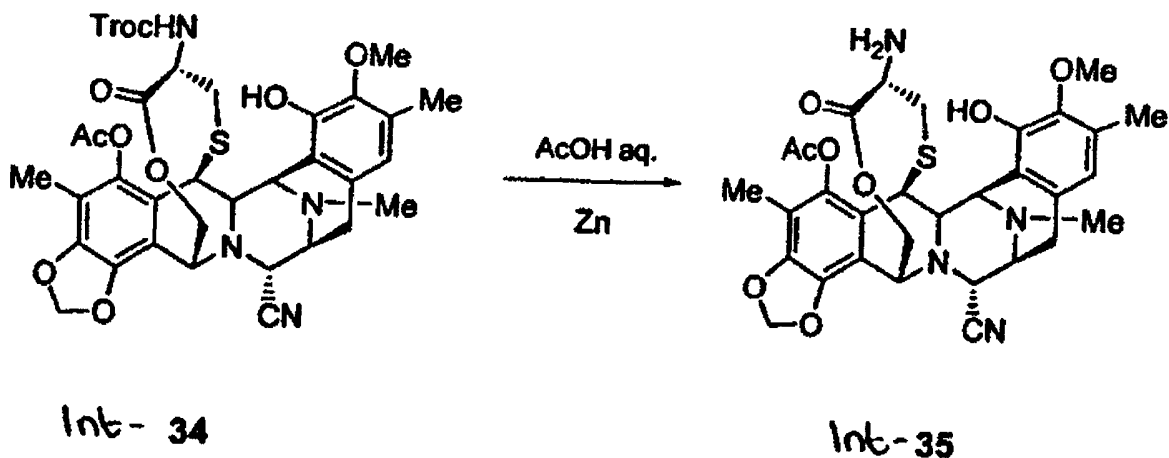
Do roztoku Int-33 (12 mg, 0,014 ml) v suchém dichlormethanu (1,2 ml) a HPLC acetonitrilu (1,2 ml) byl přidán při teplotě 23 °C jodidu sodného (21 mg, 0,14 ml) a čerstvě destilovaného (přes hydrid vápenatý za atmosférického tlaku) trimethylsilylchloridu (15,4 mg, 0,14 ml). Reakční směs se zbarvila do oranžova. Po 15 minutách byl roztok zředěn dichlormethanem (10 ml) a promyt vodným nasyceným roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 x 10 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina Int-34 (13 mg, kvantitativně) jako světle žlutá pevná látka, která byla dále použita bez dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,85 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ESI-MS m/z : Vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 798,1. Nalezeno $(\text{M}+\text{H})^+$: 799,1

Příklad 35

Sloučenina Int-35



Do roztoku Int-34 (13 mg, 0,016 ml) ve směsi kyseliny octové /H₂O (90:10, 1 ml) byl přidán práškový zinek (5,3 mg, 0,081 ml) při teplotě 23 °C. Reakční směs byla zahřívána při teplotě 70 °C po dobu 6 hodin. Po této době byla ochlazená na 23 °C, zředěna CH₂Cl₂ (20 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (15 ml) a vodným roztokem Et₃N (15 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem-NH₂ (eluent: ethylacetát/hexan gradient od 0:100 do 50:50) za vzniku sloučeniny Int-35 (6,8 mg, 77 % po dvou krocích) jako světle žluté pevné látky.

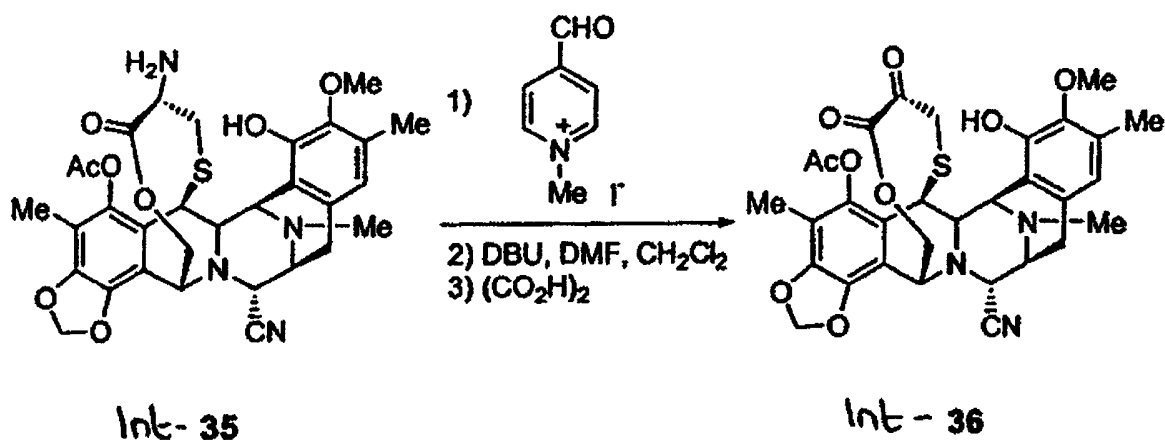
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (s, 1H), 6,03 (dd, J = 1,3 Hz, J = 26,5 Hz, 2H), 5,75 (bs, 1H), 5,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 1,9 Hz, J = 11,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m,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

¹³C NMR (75 MHz, 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-MS m/z: Vypočteno pro C₃₁H₃₄N₄O₈S: 622,7. Nalezeno (M+H)⁺: 623,2.

Příklad 36

Sloučenina Int-36



Do roztoku N-methylpyridin-4-karboxaldehyd jodidu (378 mg, 1,5 mmol) v bezvodém DMF (5,8 ml) byl přidán bezvodý toluen (2 x 10 ml), aby se odstranila voda azeotropickou směsí toluenu a vody. Roztok Int-35 (134 mg, 0,21 mmol), do kterého byl předtím přidán bezvodý toluen (2 x 10 ml), bezvodý CH_2Cl_2 (destilovaný přes CaH_2 , 7,2 ml), byl přidán kanylou při teplotě 23 °C do tohoto oranžového roztoku. Reakční směs byla míchána při teplotě 23 °C po dobu 4 hodin. Po této době byl při teplotě 23 °C po kapkách přidán DBU (32,2 ml, 0,21 mmol) a reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 15 minut. Do reakční směsi byl přidán nasycený vodný roztok šťavelové kyseliny (5,8 ml) a směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 23 °C. Potom byla reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a potom byl po částech přidán NaHCO_3 a nasycený vodný roztok NaHCO_3 . Směs byla extrahována Et_2O . K_2CO_3 byl přidán do vodné vrstvy a ta byla extrahována Et_2O . Spojené organické vrstvy byly vysušeny MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (AcOEt /hexan z 1/3 do 1/1) za vzniku sloučeniny Int-36 (77 mg, 57 %) jako světle žluté pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,48 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,70 (bs, 1H), 5,09 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,66 (bs, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,88 - 2,54 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 186,7, 168,5, 160,5, 147,1, 146,4, 142,9, 141,6, 140,7, 130,4, 129,8, 121,7 (2C), 120,0, 117,8, 117,1, 113,5, 102,2, 61,7, 61,4, 60,3, 59,8, 58,9, 54,6,

41,6, 36,9, 29,7, 24,1, 20,3, 15,8, 14,1, 9,6. ESI-MS m/z: Vypočteno pro $C_{31}H_{31}N_3O_9S$: 621,7.
Nalezeno $(M+H)^+$: 622,2.

Hlavní odkazy

Evropský patent 309 477.

US patent 5 721 362.

Skai, R., Jares-Erijman, E. A., Manzanares, I., Elipe, M. V. S., and Rinehart, K. L., J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017 - 9023.

Martinez, E. J., Owa, T., Schreiber, S. L. and Corey, E. J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 3496 - 3501.

Japonský patent JP-A2 59/225189.

Japonský patent JP-A2 60/084288.

Arai, T.: Kubo, A. In The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology; Brossi, A. Ed.; Academic: New York, 1983, Vol 21; pp. 56 - 110.

Remers, W. A.: In The Chemistry of Antitumour Antibiotics; Vol.2; Wiley; New York, 1988, pp. 93 - 118.

Gulavita N. K.; Scheuer, P. J.; Desilva, E. D. Abst. Indo-United States Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb. 23 - 27, 1989, p. 28.

Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A., J. Antibiot., 1977, 30, 1015 - 1018.

Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.: Kubo, A., Experientia 1980, 36, 1025 - 1028.

Miakami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A., J. Antibiot., 1988, 41, 734 - 740.

Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K., J. Antibiot., 1980, 33, 951 - 960.

Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A., J. Antibiot., 1986, 39, 1639 - 1650.

Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y., Antimicrob. Agent Chemother., 1985, 28, 5 - 11.

Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A., J. Antibiot., 1982, 35, 196 - 201.

Yazawa, K.; Azalka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T., J. Antibiot., 1982, 35, 915 - 917.

Frincke, J. M.; Faulkner, D. J., J. Am. Chem., 1989, 54, 5822 - 5824.

Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T., Chem. Pharm. Bull., 1987, 35, 440 - 442.

Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G., Liebigs Ann. Chem., 1988, 475 - 481.

Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T., J. Antibiot., 1983, 36, 1279 - 1283.

Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K., J. Antibiot., 1983, 36, 1184 - 1194.

Munakata et al., US patent 4, 400, 752, 1984.

Y. Ikeda et al., The Journal of Antibiotics, Vol XXXVI, N°10, 1284, 1983.

R. Cooper, S. Unger, The Journal of Antibiotics, VOL XXXVIII, N°1, 1985.

Corey et al., US patent 5 721 362, 1998.

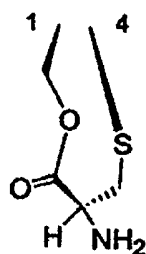
Corey et al., J. Am. Chem. Soc., vol 118, p. 9202 - 9204, 1996.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 96, pp. 3496 - 3501, 1999.

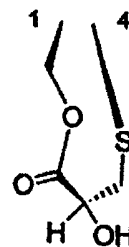
29.11.02
2002-3752

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Ecteinascidin mající pět spojených kruhů s 1,4-můstkem, který má strukturu obecného vzorce VIa nebo VIb:



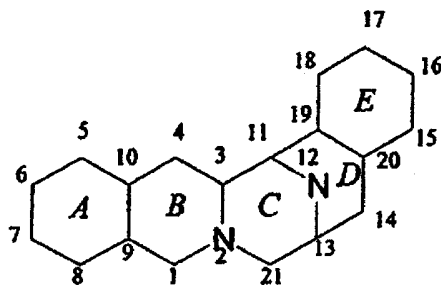
VIa



VIb

a sloučeniny, kde $-NH_2$ nebo $-OH$ skupiny na 1,4-můstku jdou derivatizovány; s výjimkou ecteinascidinu 583 nebo 597 a s výjimkou sloučenin 14, 15 nebo 47 US patentu č. 5 721 362.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde ecteinascidin mající pět spojených kruhů má obecný vzorec XIV:



kde kruhy A a E jsou fenolické; kruhy B a D jsou tetrahydro a kruh C je perhydro.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde substituenty na pozicích 5, 6, 7, 8, 12, 16, 17, 18 a 21 jsou takové, které známe v ecteinascidinu.
4. Sloučenina podle nároku 3, kde substituenty na pozicích 5, 6, 7, 8, 12, 16, 17 a 18 jsou takové, které známe v ecteinascidinu.
5. Sloučenina podle nároku 3 nebo 4, kde ecteinascidin je ecteinascidin 743.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde -NH_2 nebo -OH skupina na 1,4-můstku je derivatizována.
7. Sloučenina podle nároku 6, kde skupina $\text{-CHNH}_2\text{-}$ na 1,4-můstku je nahrazena skupinou $\text{-C(X}_2\text{)}_2\text{-}$, kde X_2 je OX_1 nebo $\text{N(X}_1\text{)}_2$, kde každý X_1 je nezávisle na sobě H, C(=O)R' , substituovaný nebo nesubstituovaný C1 až C18 alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2 až C18 alkynyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo dvě X_1 skupiny mohou společně tvořit cyklický substituent na atomu dusíku.
8. Farmaceutický prostředek *vyznačující se tím, že* zahrnuje ecteinascidin mající pět spojených kruhů s 1,4-můstkem, který má strukturu obecného vzorce VIa nebo VIb a sloučeniny, kde -NH_2 nebo -OH skupiny na 1,4-můstku jdou derivatizovány; s výjimkou ecteinascidinu 583 nebo 597 společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.
9. Použití ecteinascidinu *vyznačující se tím, že* zahrnuje pět spojených kruhů s 1,4-můstkem, který má strukturu obecného vzorce VIa nebo VIb a sloučeniny, kde -NH_2 nebo -OH skupiny na 1,4-můstku jdou derivatizovány; s výjimkou ecteinascidinu 583 nebo 597 pro přípravu léčiva pro léčení nádoru.
10. Způsob léčení nádoru *vyznačující se tím, že* zahrnuje podávání účinného množství ecteinascidinu, který má pět spojených kruhů, s 1,4-můstkem, který má strukturu obecného vzorce VIa nebo VIb a sloučeniny, kde -NH_2 nebo -OH skupiny na 1,4-můstku jsou derivatizovány; s výjimkou ecteinascidinu 583 nebo 597.