



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 119963

(13) C2

(51) МПК

C07D 309/10 (2006.01)

C07D 309/30 (2006.01)

C07D 309/32 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2014 06894****(22)** Дата подання заявки: **19.12.2008****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.09.2019****(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **07123882.8, а2010 09034****(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **20.12.2007, 19.12.2008****(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP, UA****(41)** Публікація відомостей про заявку: **27.10.2014, Бюл.№ 20****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **10.09.2019, Бюл.№ 17****(72)** Винахідник(и):

**Родрігес Вісенте Альберто (ES),
Гаррансо Гарсія-Ібаррола Марія (ES),
Мурсія Перес Кармен (ES),
Санчес Санчо Франсиско (ES),
Куевас Марчанте Марія дель Кармен (ES),
Матео Урбано Крістіна (ES),
Дігон Хуарес Ісабель (ES)**

(73) Власник(и):

**ФАРМА МАР, С.А.,
Poligono Industrial La Mina-Norte, Avda. De
los Reyes, 1, E-28770, Colmenar Viejo-Madrid (ES)**

(74) Представник:

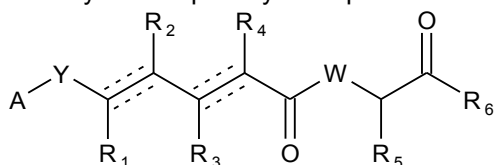
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

**HERMANN C ET AL, "Total Synthesis of
Napalysin and Two Ring Expanded Analogs",
TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE
PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,
(20001020), vol. 56, no. 43, ISSN 0040-4020,
pages 8461 - 8471
WO 2005/117894 A, 15.12.2005
WO 2007/144423 A, 21.12.2007**

(54) ПРОТИПУХЛИННІ СПОЛУКИ**(57)** Реферат:

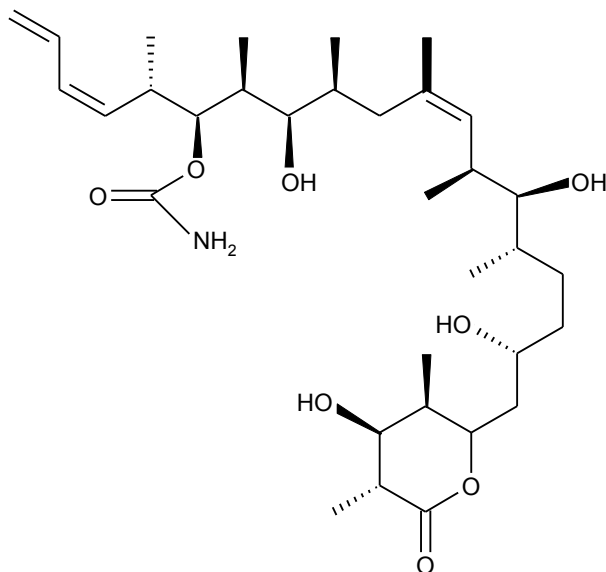
Сполука загальної формули (I), де A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ мають різні значення, для застосування при лікуванні ракового захворювання.



UA 119963 C2

Даний винахід стосується нових протипухлинних сполук, фармацевтичних композицій, які їх містять, і їх застосування як протипухлинних агентів.

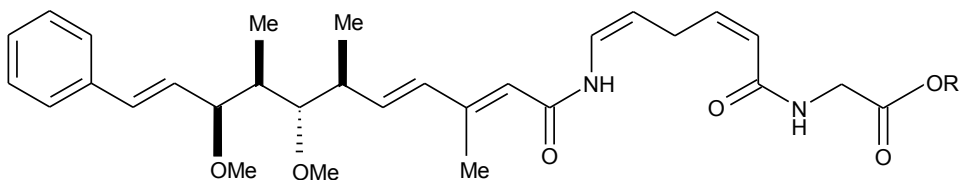
У 1990 році, Gunasekera і ін. описали виділення нового полігідроксильованого лактону, (+)-дискодермоліду, з глибоководної губки Карибського моря, *Discodermia dissoluta* (Gunasekera S.P. et. al., J. Org. Chem., 1990, 55, 4912-4915, і J. Org. Chem., 1991, 56, 1346)



(+)-дискодермолід.

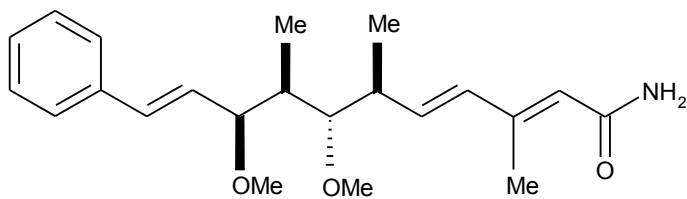
Показано, що ця сполука є ефективним антимітотичним агентом (Hung D.T. et. al., Chem. Biol., 1996, 3, 287-293 і ter Haar E. et. al., Biochemistry, 1996, 35, 243-250), що має спосіб дії, подібний такому клінічно доведеного протиракового агента паклітакселу (Schiff P.B. et. al., Nature, 1979, 277, 665-667). Обидва природних продукти пригнічують клітинний цикл в М-фазі, сприяють утворенню мікроканальців і мають схожі інгібувальні ефекти проти раку молочної залози (IC₅₀ становить 2,4 нМ і 2,1 нМ, відповідно).

З іншого боку, деякі виняткові лінійні дипептиди, що містять N-ациленамідну функціональність, виділені з міксобактерій, що належать до роду *Chondromyces* (Kunze B. et. al., J. Antibiot., 1994, 47, 881-886, і Jansen R. et. al., J. Org. Chem., 1999, 1085-1089). Особливо, ці сполуки є крокацинами А, В, С і D і являють собою групу інгібіторів транспорту електронів.

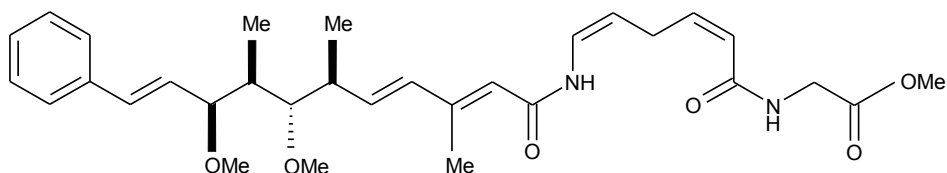


Крокацин А: R = Me

Крокацин В: R = H



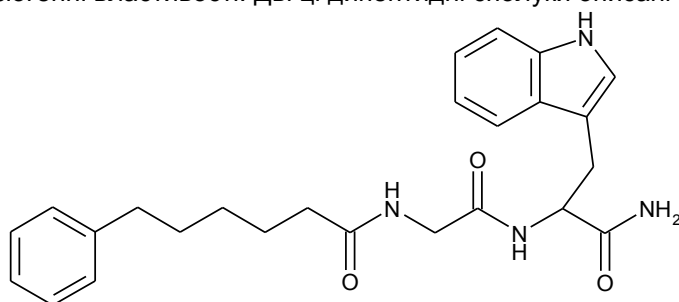
Крокацин С



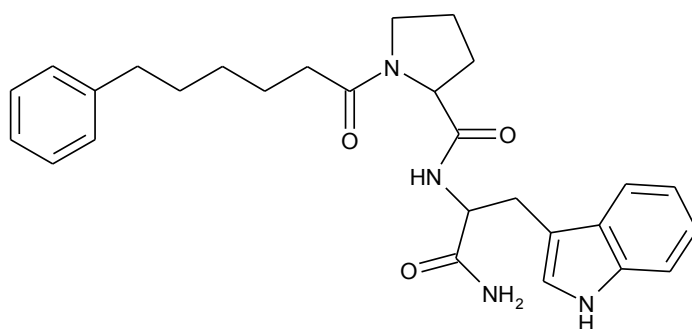
Крокацин D

Крокацини A-D помірно інгібують ріст деяких грампозитивних бактерій і є ефективними інгібіторами клітинних культур тварин і деяких дріжджів і грибів. Найбільшу активність виявляє крокацин D, який показує мінімальну інгібувальну концентрацію (MIC), що дорівнює 1,4 нг/мл, проти грибів *Saccharomyces cerevisiae* і сильну токсичність (IC_{50} становить 0,06 мг/л) відносно культури мишачих фібробластів L929.

Gudasheva і ін. (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2007, 44(4), 413-420, і Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, 40(7), 367-372) описали дизайн дипептидних сполук, що базується на структурі ендogenous тетрапептиду холецистокініну-4 (ССК-4). У цьому відношенні, розкрито, що похідні L-триптофану виявляють анксиолітичні властивості і похідні D-триптофану - анксиогенні властивості. Дві ці дипептидні сполуки описані Gudasheva і ін. таким чином:

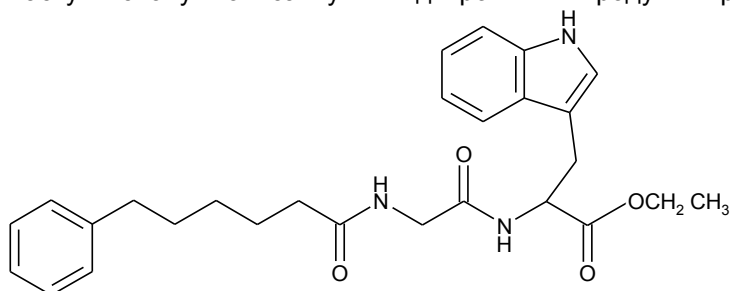


, Сполука R

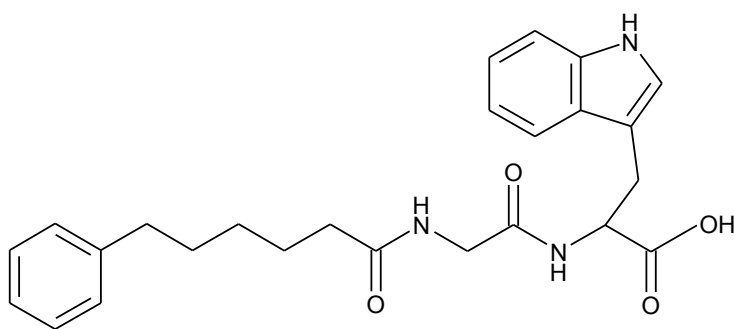


, Сполука U

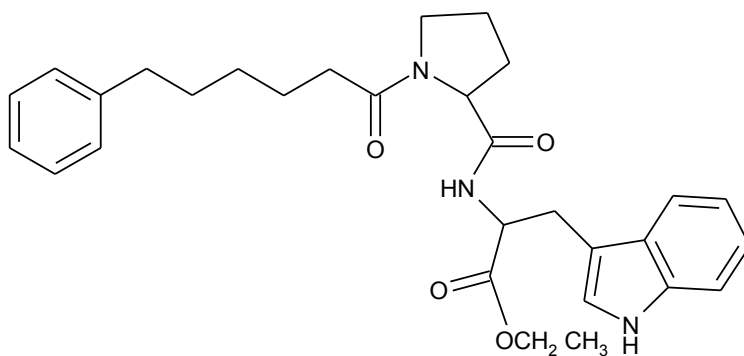
і наступні сполуки описані у вигляді проміжних продуктів при синтезі сполук R і U:



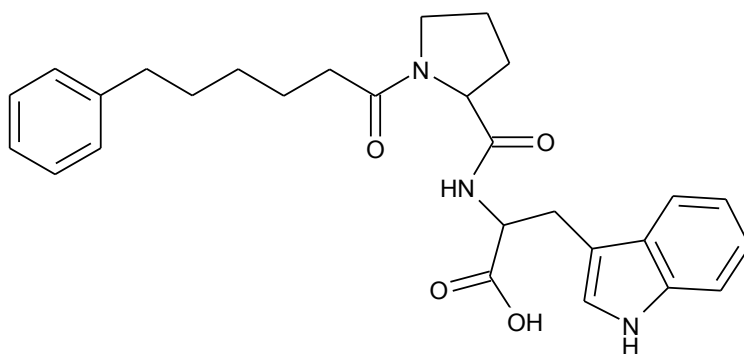
, Сполука S



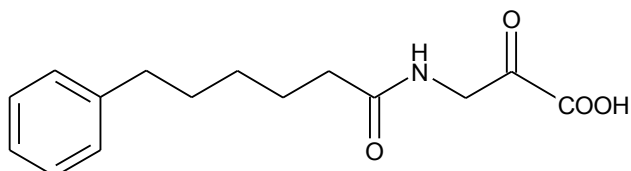
, Сполука Т



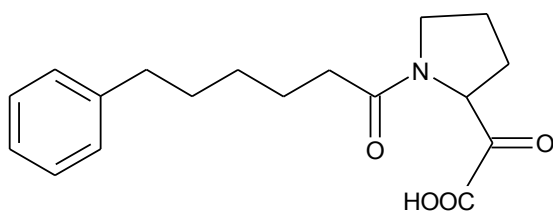
, Сполука V



, Сполука W



, Сполука Y



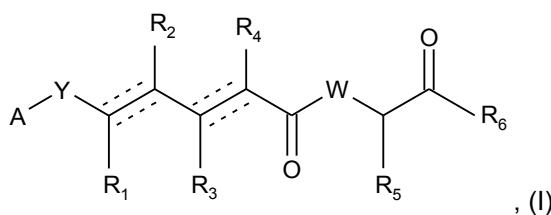
. Сполука Z

5

Рак є основною причиною смерті тварин і людей. Докладалися і як і раніше докладаються величезні зусилля з метою одержання протипухлинного агента, активного і безпечного відносно введення його пацієнтам, страждаючим від ракового захворювання. Проблемою, що вирішується згідно з даним винаходом, є одержання сполук, які придатні для лікування ракового захворювання.

10

У одному аспекті, даний винахід стосується сполук загальної формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів, проліків або стереоізомерів:



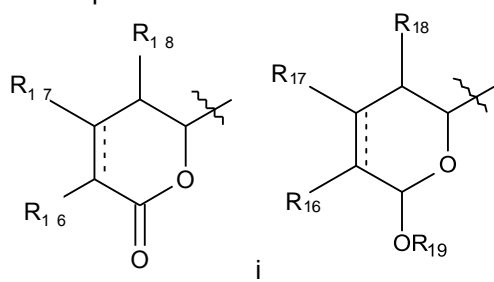
де Y вибирають з групи, яка складається з $-\text{CHR}_{\text{av}}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-$, $-\text{CR}_{\text{av}}=\text{CR}_{\text{av}}-$, $\text{C} \equiv \text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-\text{CHR}_{\text{cv}}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-\text{i}-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{C} \equiv \text{C}-$;

кожний R_{av} , R_{bv} і R_{cv} незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу;

кожний R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу;

R_6 вибирають з NR_8R_9 і OR_{10} ;

A вибирають з:



W вибирають з O і NR_7 ;

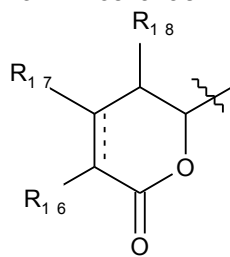
R_7 вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу, або R_7 і R_5 , разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати заміщену або незаміщену гетероциклічну групу;

R_8 вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ -алкенінілу;

R_{10} вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу;

кожна пунктирна лінія означає необов'язковий додатковий зв'язок, але, якщо існує потрібний зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані R_1 і R_2 , то R_1 і R_2 відсутні, і, якщо існує потрібний зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані R_3 і R_4 , то R_3 і R_4 відсутні; і

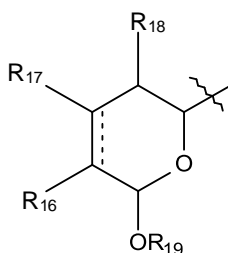
коли A означає:



, тоді

R_9 вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ -алкенінілу, при умові, що, коли Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-\text{CHR}_{\text{cv}}-$ або $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$ і існує одинарний або подвійний зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані R_3 і R_4 , тоді R_9 означає заміщений або незаміщений $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ -алкенініл; і

коли A означає:



, тоді

R_9 вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ -алкенінілу;

кожний R_{16} , R_{17} і R_{18} незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OR_a , OCOR_a , OCOOR_a , NR_aR_b , NR_aCOR_b , $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_a\text{R}_b$, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу;

R_{19} вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , CONR_aR_b , S(O)R_a , SO_2R_a , $\text{P(O)(R}_a\text{)OR}_b$, $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу і заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу; і

кожний R_a , R_b і R_c незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкенілу, заміщеного або незаміщеного $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи.

У іншому аспекті, даний винахід також стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, проліків або стереоізомера для застосування як лікарського засобу.

У іншому аспекті, даний винахід також стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, проліків або стереоізомера для застосування як лікарського засобу для лікування ракового захворювання.

У подальшому аспекті, даний винахід також стосується застосування сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів, проліків або стереоізомерів для лікування ракового захворювання або для одержання лікарського засобу з метою лікування ракового захворювання. Інші аспекти даного винаходу являють собою способи лікування і сполуки для використання в цих способах. Отже, даний винахід, далі, стосується способу лікування будь-якого ссавця, особливо людини, ураженого раковим захворюванням, який включає введення ураженому індивідууму терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, проліків або стереоізомера.

Ще в подальшому аспекті, даний винахід також стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, таутомеру, проліків або стереоізомера для застосування як протиракового агента.

У іншому аспекті, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, проліки або стереоізомер разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Даний винахід стосується сполук загальної формули I, як описано вище.

У цих сполуках групи можна вибирати відповідно до наступного керівництва:

Алкільні групи можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, і, переважно, можуть мати від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. Один більш переважний клас алкільних груп має від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Ще більш переважними є алкільні групи, що мають 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутіл, включаючи трет-бутіл, втор-бутіл і ізобутіл, є особливо переважними алкільними групами в сполуках згідно з даним винаходом. Інший переважний клас алкільних груп має від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і навіть більш переважно 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Гептил, октил і ноніл є найбільш переважними алкільними групами в цьому класі.

Переважні алкенільні і алкінільні групи в сполуках згідно з даним винаходом можуть бути розгалуженими або нерозгалуженими, можуть мати один або більше ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. Один більш переважний клас алкенільних і алкінільних груп має від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю. Навіть більш переважними є алкенільні і алкінільні групи, що мають 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Інший переважний клас алкенільних і алкінільних груп має від 4 до приблизно 10 атомів вуглецю, ще більш переважно від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і навіть більш переважно 7, 8 або 9 атомів вуглецю.

Автори даного винаходу визначають алкенінільну групу як алкільну групу, що містить один або більше подвійних зв'язків і один або більше потрійних зв'язків, і переважними

алкенінільними групами є такі, що мають від 4 до приблизно 12 атомів вуглецю. Один більш переважний клас алкенінільних груп має від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю.

Придатні арильні групи в сполуках згідно з даним винаходом включають моно- і поліциклічні сполуки, включаючи поліциклічні сполуки, які містять ізольовані і/або конденсовані арильні групи. Типові арильні групи містять 1-3 ізольовані або конденсовані цикли і від 6 до приблизно 18 атомів вуглецю в циклі. Переважні арильні групи містять від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю в циклі. Особливо переважні арильні групи включають заміщений або незаміщений феніл, заміщений або незаміщений нафтил, заміщений або незаміщений біфеніл, заміщений або незаміщений фенантрин і заміщений або незаміщений антрин.

Придатні гетероциклічні групи включають гетероароматичні і гетероаліциклічні групи, що містять 1-3 ізольовані або конденсовані цикли і від 5 до приблизно 18 атомів вуглецю в циклі. Переважно гетероароматичні і гетероаліциклічні групи містять від 5 до приблизно 10 атомів вуглецю в циклі, найбільш переважно 5, 6 або 7 атомів вуглецю в циклі. Придатні гетероароматичні групи в сполуках згідно з даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і включають, наприклад, кумариніл, включаючи 8-кумариніл, хіноліл, включаючи 8-хіноліл, ізохіноліл, піридил, піразиніл, піразоліл, піримідиніл, фурил, піроліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, імідазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, піридазиніл, триазиніл, цінолініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуropіридил. Придатні гетероаліциклічні групи в сполуках згідно з даним винаходом містять один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, і включають, наприклад, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідротіопіраніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидил, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, 3-азабіцикло[4.1.0]гептил, 3H-індоліл і хінолізиніл.

Групи, вказані вище, можуть бути заміщені в одному або більше доступних положеннях однією або більше придатними групами, такими як OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', захищений OH, заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R'-груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, CO₂H, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі є заміщеними, замісники можуть бути вибрані з вищенаведеного переліку.

Придатні галогензамісники в сполуках згідно з даним винаходом включають F, Cl, Br і I.

Придатні захисні групи для OH добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Загальний огляд відносно захисних груп в органічній хімії представлений Wuts P.G.M. і Greene T.W. в керівництві "Protecting Groups in Organic Synthesis", 4-те вид., Wiley-Interscience, і Kocienski P.J. в керівництві "Protecting Groups", 3-тє вид., Georg Thieme Verlag. Ці посилання стосуються розділів відносно захисних груп для OH. Всі ці посилання включені шляхом посилання у всій їх повноті. Приклади таких захищених OH включають прості ефіри, прості силільні ефіри, складні ефіри, сульфонати, сульфенати і сульфінати, карбонати і карбамати. У випадку простого ефіру, захисну групу для OH можна вибирати з групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, метилтіометилу, (фенілдиметилсиліл)-метоксиметилу, бензилоксиметилу, п-метоксибензилоксиметилу, [(3,4-диметоксибензил)окси] метилу, п-нітробензилоксиметилу, о-нітробензилоксиметилу, [(R)-1-(2-нітрофеніл)етокси] метилу, (4-метоксифенокси)метилу, гваяколметилу, [(п-фенілфеніл)окси]-метилу, трет-бутоксиметилу, 4-пентенілоксиметилу, силілоксиметилу, 2-метоксіетоксиметилу, 2-ціаноетоксиметилу, біс(2-хлоретокси)метилу, 2,2,2-трихлоретоксиметилу, 2-(триметилсиліл)-етоксиметилу, ментоксиметилу, о-біс(2-ацетоксіетокси)метилу, тетрагідропіранілу, фтортетрагідропіранілу, 3-бромтетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу, 1-метоксициклогексилу, 4-метокситетрагідропіранілу, 4-метокситетрагідротіопіранілу, 4-метокситетрагідротіопіраніл-8,8-діоксиду, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(2-фторфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1-(4-хлорфеніл)-4-метоксипіперидин-4-ілу, 1,4-діоксан-2-ілу,

тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофуранілу, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ілу, 1-етоксіети́лу, 1-(2-хлоретоксі)ети́лу, 2-гідроксіети́лу, 2-бромети́лу, 1-[2-(триметилсилі́л)етоксі]ети́лу, 1-метил-і-метоксіети́лу, 1-метил-1-бензил оксіети́лу, 1-метил-1-бензилокси-2-фторети́лу, 1-метил-1-феноксіети́лу, 2,2,2-трихлорети́лу, 1,1-діанізил-2,2,2-трихлорети́лу, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фенілізопропі́лу, 1-(2-ціаноетоксі)ети́лу, 2-триметилсилі́лети́лу, 2-(бензилтіо)ети́лу, 2-(фенілселені́л)ети́лу, трет-бути́лу, циклогекси́лу, 1-метил-1'-циклопропі́лмети́лу, алі́лу, прені́лу, цинамі́лу, 2-феналі́лу, пропаргі́лу, н-хлорфені́лу, п-метоксифені́лу, п-нітрофені́лу, 2,4-динітрофені́лу, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фені́лу, бензи́лу, п-метоксибензи́лу, 3,4-диметоксибензи́лу, 2,6-диметоксибензи́лу, о-нітробензи́лу, п-нітробензи́лу, пентадієні́лнітробензи́лу, пентадієні́лнітропіпероні́лу, галогенбензи́лу, 2,6-дихлорбензи́лу, 2,4-дихлорбензи́лу, 2,6-дифторбензи́лу, п-ціанобензи́лу, фторбензи́лу, 4-фторалкоксибензи́лу, триметилсилі́лксилі́лу, п-фені́лбензи́лу, 2-фені́л-2-пропі́лу, п-ациламінобензи́лу, п-азидобензи́лу, 4-азидо-3-хлорбензи́лу, 2-трифторметилбензи́лу, 4-трифторметилбензи́лу, п-(метилсульфі́ніл)бензи́лу, п-силетані́лбензи́лу, 4-ацетоксибензи́лу, 4-(2-триметилсилі́л)етоксиметоксибензи́лу, 2-нафтилмети́лу, 2-піколі́лу, 4-піколі́лу, N-оксидо-3-метил-2-п1колшу, 2-хінолі́ніл мети́лу, 6-метокси-2-(4-метилфені́л)-4-хінолі́нмети́лу, 1-пірені́лмети́лу, дифені́лмети́лу, 4-метоксидифені́лмети́лу, 4-фені́лдифені́лмети́лу, п, п'-дині́тробензгі́дрилу, 5-добензосубери́лу, трифені́лмети́лу, трис(4-трет-бутилфені́л)мети́лу, α-нафтилдифені́лмети́лу, п-метоксифені́лдифені́лмети́лу, ди(п-метоксифені́л)фені́лмети́лу, три(п-метоксифені́л)мети́лу, 4-(4'-бромфенацілокси)фені́лдифені́лмети́лу, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталі́мідофені́л)-мети́лу, 4,4',4"-трис(левуліно́їлоксифені́л)-мети́лу, 4,4',4"-трис(бензо́їлоксифені́л)-мети́лу, 4,4'-диметоксі-3"-[N-(імідазолі́лмети́л)]три́тилу, 4,4'-диметоксі-3"-[N-(імідазолі́лети́л)карбамо́їл]три́тилу, біс(4-метоксифені́л)-1'-пірені́лмети́лу, 4-(17-тетрабензо[а, с, g, і]флуорені́лмети́л)-4,4"-диметокситри́тилу, 9-антри́лу, 9-(9-фені́л)ксанте́нілу, 9-фені́лтіоксанти́лу, 9-(9-фені́л-10-оксо)антри́лу, 1,3-бензодитіола́н-2-ілу і 4,5-біс(етоксикарбоні́л)-[1,3]діоксола́н-2-ілу, S, S'-діоксидобензі́зотіазолі́лу. У випадку простих силі́льних ефі́рів, захисну групу для ОН можна ви́бирати з групи, яка складається з триметилсилі́лу, триетилсилі́лу, триізопропі́лсилі́лу, диметілі́зопропі́лсилі́лу, діетілі́зопропі́лсилі́лу, диметилгексилсилі́лу, 2-норборні́лдиметилсилі́лу, трет-бутилдиметилсилі́лу, трет-бутилдифені́лсилі́лу, трибензилсилі́лу, три-п-ксилі́лсилі́лу, трифені́лсилі́лу, дифені́лметилсилі́лу, ди-трет-бутил метилсилі́лу, біс(трет-бутил)-1-пірені́лметоксисилі́лу, трис(триметилсилі́л)-силі́лу, (2-гідроксистирі́л)диметилсилі́лу, (2-гідроксистирі́л)-діізопропі́лсилі́лу, трет-бутилметоксифені́лсилі́лу, трет-бутоксидифені́лсилі́лу, 1,1,3,3-тетраізопропі́л-3-[2-(трифені́лметоксі)етокси]дисилокса́н-1-ілу і фторсилі́лу. У випадку складних ефі́рів, захисну групу для ОН можна ви́бирати з групи, яка складається з форміату, бензо́їлформіату, ацетату, хлорацетату, дихлорацетату, трихлорацетату, трихлорацетаміда́ту, трифторацетату, метоксіацетату, трифені́лметоксіацетату, феноксіацетату, п-хлорфеноксіацетату, фені́лацетату, дифені́лацетату, 3-фені́лпропіо́нату, бісфторованого ланцю́га типу пропано́їлу, 4-пентеноа́ту, 4-оксопентаноа́ту, 4,4-(етилендітіо)пентаноа́ту, 5-[3-біс(4-метоксифені́л)-гідроксиметилфеноксі]левулі́нату, півало́ату, 1-адамантоа́ту, крото́нату, 4-метоксикрото́нату, бензо́ату, п-фені́лбензо́ату, 2,4,6-триметилбензо́ату, 4-бромбензо́ату, 2,5-дифторбензо́ату, п-нітробензо́ату, піколі́нату, нікотина́ту, 2-(азидометил)бензо́ату, 4-азидобути́рату, (2-азидометил)фені́лацетату, 2-[[[трити́лтіо]окси]метил} бензо́ату, 2-[[[4-метокситри́тилтіо]окси]-метил} бензо́ату, 2-[[[метил(трити́лтіо)аміно] метил} бензо́ату, 2-[[[4-метокситри́тилтіо]тіо]-метиламіно} метил} бензо́ату, 2-(алілокси)фені́лацетату, 2-(прені́локсиметил)-бензо́ату, 6-(левулі́нілоксиметил)-3-метокси-2-нітробензо́ату, 6-(левулі́нілоксиметил)-3-метокси-4-нітробензо́ату, 4-бензилоксибути́рату, 4-триалкі́лсилі́локсибути́рату, 4-ацетокси-2,2-диметилбути́рату, 2,2-диметил-4-пентеноа́ту, 2-йодбензо́ату, 4-ні́тро-4-метилпентаноа́ту, о-(дибромметил)бензо́ату, 2-формі́лбензолсульфо́нату, 4-(метилтіо́метокси)бути́рату, 2-(метилтіо́метоксиметил)бензо́ату, 2-(хлорацетоксиметил)бензо́ату, 2-[[2-(хлорацетоксі)етил]бензо́ату, 2-[2-(бензилокси)етил]-бензо́ату, 2-[2-(4-метоксибензилокси)етил]бензо́ату, 2,6-дихлор-4-метилфеноксіацетату, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-феноксіацетату, 2,4-біс(1,1-диметилпропі́л)-феноксіацетату, хлордифені́лацетату, ізобути́рату, моносукциноа́ту, (Е)-2-метил-2-бутеноа́ту, о-(метоксикарбоні́л)бензо́ату, α-нафтоа́ту, ні́трату, алкі́л-N,N,N',N'-тетраметилфосфородіаміда́ту і 2-хлорбензо́ату. У випадку сульфона́тів, сульфена́тів і сулфі́натів, захисну групу для ОН можна ви́бирати з групи, яка складається з сульфату, алі́лсульфо́нату, метансульфо́нату, бензилсульфо́нату, тозилату, 2-[[4-ні́трофені́л]етил]сульфо́нату, 2-трифторметилбензолсульфо́нату, 4-монометокситри́тилсульфена́ту, алкі́л-2,4-дині́трофені́лсульфена́ту, 2,2,5,5-тетраметилпіролі́дин-3-он-1-сульфі́нату, борату і

диметилфосфінотіолілу. У випадку карбонатів, захисну групу для ОН можна вибирати з групи, яка складається з метилкарбонату, метоксиметилкарбонату, 9-флуоренілметилкарбонату, етилкарбонату, брометилкарбонату, 2-(метилтіометоксі)етилкарбонату, 2,2,2-трихлоретилкарбонату, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбонату, 2-(триметилсиліл)етилкарбонату, 2-[диметил(2-нафтилметил)силіл]-етилкарбонату, 2-(фенілсульфоніл)етилкарбонату, 2-(трифенілфосфоніо)етилкарбонату, цис[4-[(метокситритил)-сульфеніл]окси]-тетрагідрофуран-3-іл]оксикарбонату, ізобутилкарбонату, трет-бутилкарбонату, вінілкарбонату, алілкарбонату, цинамілкарбонату, пропаргілкарбонату, п-хлорфенілкарбонату, п-нітрофенілкарбонату, 4-етокси-1-нафтилкарбонату, 6-бром-7-гідроксикумарин-4-ілметилкарбонату, бензилкарбонату, о-нітробензилкарбонату, п-нітробензилкарбонату, п-метоксибензилкарбонату, 3,4-диметоксибензилкарбонату, антрахінон-2-ілметилкарбонату, 2-дансилетилкарбонату, 2-(4-нітрофеніл)етилкарбонату, 2-(2,4-динітрофеніл)етилкарбонату, 2-(2-нітрофеніл)пропілкарбонату, алкіл-2-(3,4-метилендіокси-6-нітрофеніл)пропілкарбонату, 2-ціано-1-фенілетилкарбонату, 2-(2-піридил)аміно-1-фенілетилкарбонату, 2-[N-метил-N-(2-піридил)]аміно-1-фенілетил карбонату, фенацилкарбонату, 3',5'-диметоксибензоїлкарбонату, метилдитіокарбонату і S-бензилтіокарбонату. І, у випадку карбаматів, захисну групу для ОН можна вибирати з групи, яка складається з диметилтіокарбамату, N-фенілкарбамату, N-метил-N-(о-нітрофеніл)карбамату. Згадування цих груп не повинно бути інтерпретоване як обмеження обсягу охорони даного винаходу, оскільки ці групи згадані лише як ілюстрації захисних груп для ОН, однак, інші групи, що мають вищезгадану функцію, можуть бути відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі і мають на увазі, що вони також входять в рамки даного винаходу.

Термін "фармацевтично прийнятні солі, проліки" стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, сольвату, гідрату або будь-якої іншої сполуки, яка, після введення пацієнту, здатна давати (прямо або непрямо) сполуку, як описано в даному контексті.

Однак, треба брати до уваги, що фармацевтично неприйнятні солі також входять в рамки даного винаходу, оскільки вони можуть бути придатні при одержанні фармацевтично прийнятних солей. Одержання солей і проліків можна здійснювати способами, відомими в даній галузі.

Наприклад, фармацевтично прийнятні солі сполук, представлені в даному контексті, синтезують з вихідної сполуки, яка містить лужний або кислотний залишок, при використанні стандартних хімічних способів. Як правило, такі солі, наприклад, одержують шляхом введення у взаємодію вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти, у воді або в органічному розчиннику, або в суміші обох. Як правило, переважні неводні середовища, подібні діетиловому ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу або ацетонітрилу. Приклади адитивних солей кислот включають адитивні солі неорганічних кислот, такі як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, нітрат, фосфат, і адитивні солі органічних кислот, такі як, наприклад, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади адитивних солей основ включають неорганічні солі, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію і амонію, і солі органічних основ, таких як, наприклад, етилендіамін, етаноламін, N,N-діалкіленетаноламін, триетаноламін і солі основних амінокислот.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть знаходитися в кристалічній формі або у вигляді вільних сполук, або у вигляді сольватів (наприклад, гідратів), і мають на увазі, що обидві форми входять в рамки даного винаходу. Способи сольватації звичайно відомі в даній галузі.

Будь-яка сполука, яка є проліками сполуки формули I, входить в обсяг і суть даного винаходу. Термін "проліки", як використовується в даній заявці, визначений в даному контексті як такий, що означає хімічну сполуку, яка піддається хімічній дериватизації, такий як заміщення або введення іншої хімічної групи для зміни (для фармацевтичного застосування) будь-якої з її фізико-хімічних властивостей, таких як розчинність або біодоступність, наприклад, складноефірні і прості ефірні похідні активної сполуки, які дають активну сполуку, по суті, після введення суб'єкту. Приклади добре відомих способів одержання проліків даної активної сполуки відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі і можуть бути знайдені, наприклад, в керівництві Krogsgaard-Larsen і ін. "Textbook of Drugdesign and Discovery", Taylor & Francis (квітень 2002 року).

Мають на увазі, що будь-яка сполука, згадана в даному контексті, являє собою таку конкретну сполуку, а також деякі варіації або форми. Особливо, сполуки, згадані в даному контексті, можуть мати асиметричні центри і, отже, існувати в різних енантімерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук, згадані в даному контексті, і їх суміші, розглядаються в рамках даного винаходу. Таким чином, мають на увазі, що будь-яка дана сполука, згадана в даному контексті, являє собою будь-яке одне з рацемату, однієї або більше енантімерних

форм, однієї або більше діастереомерних форм, однієї або більше атропоізомерних форм, і їх сумішей. Особливо, сполуки згідно з даним винаходом, представлені вищеописаною формулою I, можуть включати енантіомери, залежно від їх асиметрії, або діастереоізмери. Стереοізомерія по подвійному зв'язку також можлива, отже, в деяких випадках, молекула може існувати у вигляді (E)-ізомеру або (Z)-ізомеру. Якщо молекула містить декілька подвійних зв'язків, то кожний подвійний зв'язок має свою стереοізомерію, яка може бути такою ж або іншою, ніж стереοізомерія інших подвійних зв'язків в молекулі. Окремі ізомери і суміші ізомерів входять в рамки даного винаходу.

Крім того, сполуки, згадані в даному контексті, можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- і транс-ізомерів), у вигляді таутомерів або у вигляді атропоізомерів. Особливо, термін "таутомер" стосується одного з двох або більше структурних ізомерів сполуки, які існують в рівновазі і без великих зусиль перетворюються з однієї ізомерної форми в іншу. Загальновідомими таутомерними парами є амін-імін, амід-імід, кето-енол, лактам-лактим і т. д. Крім того, мають на увазі, що будь-яка сполука, згадана в даному контексті, являє собою гідрати, сольвати, поліморфи і їх суміші, коли такі форми існують в середовищі. На доповнення, сполуки, згадані в даному контексті, можуть існувати в мічених ізотопами формах. Всі геометричні ізомери, таутомери, атропоізомери, гідрати, сольвати, поліморфи і мічені ізотопами форми сполук, згадані в даному контексті, і їх суміші входять в рамки даного винаходу.

Для забезпечення більш короткого опису, деякі з кількісних виразів, представлених в даному контексті, не кваліфіковані терміном "приблизно". Зрозуміло, що, використовують термін "приблизно" визначено чи ні, мають на увазі, що кожна кількість, вказана в даному контексті, стосується реальної даної величини, і також мають на увазі, що вона стосується наближення до такої даної величини, яка повинна бути розумно обґрунтована висновком кваліфікованого фахівця в даній галузі, включаючи еквіваленти і наближення, зумовлені експериментальними умовами і/або умовами вимірювання у випадку такої даної величини.

У сполуках загальної формули I, особливо переважно, Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-$, $-\text{CR}_{\text{av}}=\text{CR}_{\text{bv}}-$ і $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$, де R_{av} , R_{bv} і R_{cv} мають значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_{av} , R_{bv} і R_{cv} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_{av} , R_{bv} і R_{cv} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, ще більш переважно, означають водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'^1$, $=\text{N-R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , галоген, COR'' , COOR'^1 , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, захищений OH, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожному з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Ще більш переважними замісниками вищезгаданих груп є OH, SCH_3 , SH, NH_2 , $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, CONH_2 , COOH, феніл, п-, м-або о-гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл, включаючи 4-і 5-імідазоліл. Водень і метил є найбільш переважними для груп R_{av} , R_{t} , v і R_{cv} . Особливо, коли Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає метил, коли Y означає $-\text{CR}_{\text{av}}=\text{CR}_{\text{bv}}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає водень і, особливо переважно, R_{bv} означає метил, і, коли Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає водень або метил, особливо переважно, R_{bv} означає водень, і, особливо переважно, R_{cv} означає метил.

Особливо переважно, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означають водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N-R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , галоген, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR'' , $\text{CONR}'\text{R}'$, захищений OH, заміщений або незаміщений

C₁-C₁₂-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожна з R'-груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або
 5 незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Навіть більш переважними замісниками вищезгаданих груп є OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC(=NH)NH₂, CONH₂, COOH, фенол, п-, м- або о-гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл,
 10 включаючи 4- і 5-імідазоліл. Водень, метил, ізопропіл, трет-бутил і бензил є найбільш переважними групами R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅. Конкретно, особливо переважно, R₁, R₂, R₃ і R₄ означають водень. І, особливо переважно, R₅ означає метил, ізопропіл і трет-бутил.

Особливо переважним W є NR₇, де R₇ має значення, як описано вище.

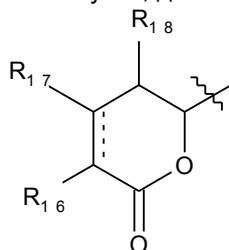
Особливо переважним R₆ є NR₈R₉ і OR₁₀, де R₈, R₉ і R₁₀ мають значення, як описано вище, і,
 15 навіть більш переважно, R₆ означає NR₈R₉.

Особливо переважно, R₇ і R₈ означають водень і заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл. Більш переважно, R₇ і R₈ означають водень і заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл; і, навіть більш переважно, означають водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Водень є найбільш переважним.

У іншому втіленні, особливо переважно, що R₇ і R₈, разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероциклічну групу. У цьому відношенні, переважною гетероциклічною групою є гетероаліциклічна група, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, найбільш переважно, один атом азоту, і що має від 5 до приблизно 10 атомів в циклі, найбільш переважно, 5, 6 або 7 атомів в циклі. Піролідинова група є найбільш переважною.

Особливо переважною є наявність одного або більше додаткових зв'язків в місцях, позначених пунктирною лінією. Більш переважною є наявність одного додаткового зв'язку між атомами вуглецю, до яких приєднані R₁ і R₂, і наявність одного або двох додаткових зв'язків між атомами вуглецю, до яких приєднані R₃ і R₄. На доповнення, стереохімія кожного подвійного зв'язку може існувати у вигляді (E) або (Z). Окремі ізомери і суміші цих ізомерів входять в рамки даного винаходу.

У сполуках, де A означає:



коли Y означає: а) -CHR_{ay}-, -CHR_{ay}-CHR_{by}-, -CR_{ay}=CR_{by}-, -OC- або -CHR_{ay}-OC-; або б) -CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}- або -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-, і потрібний зв'язок існує між атомами вуглецю, до яких приєднані R₃ і R₄, тоді, особливо переважно, R₉ означає водень, заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл і заміщений або незаміщений C₄-C₁₂-алкенініл. Більш переважно, R₉ означає водень, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл і заміщений або незаміщений C₄-C₁₂-алкенініл. Переважно, заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл і заміщений алкенініл можуть бути присутніми не тільки у вигляді одного, але і двох або більше замісників. Більш переважними алкільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Гептил, октил і ноніл є найбільш переважними алкільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окта-1,6-дієніл, окта-1,5-дієніл, окта-1,4-дієніл, окта-1,3-дієніл, нона-1,7-дієніл, нона-1,6-дієніл, нона-1,5-дієніл, нона-1,4-дієніл, нона-1,3-дієніл, гепта-1,5-дієніл, гепта-1,4-дієніл, гепта-1,3-дієніл є найбільш переважними алкенільними групами. З іншого боку, більш переважними алкінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-7-ініл, окт-6-ініл, окт-5-ініл, окт-4-ініл, окт-3-ініл, окт-2-ініл, окт-1-ініл, нон-8-ініл, нон-7-ініл, нон-6-ініл, нон-5-ініл, нон-4-ініл, нон-3-ініл, нон-2-ініл, нон-1-ініл, гепт-6-ініл, гепт-5-ініл, гепт-4-ініл, гепт-3-ініл, гепт-2-ініл і гепт-1-ініл є найбільш переважними алкінільними групами. З іншого боку, більш

переважними алкенінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-і-ен-5-ініл, окт-і-ен-4-ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-і-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-і-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R' NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', захищений OH, заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожна з R'-груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' і захищений OH, де кожна з R'-груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу і заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' і захищений OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, гризопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)-силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, і де кожна з R'-груп більш переважно вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C₁-C₆-алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-фенілу і захищеного OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметил гексил силілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]-дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп.

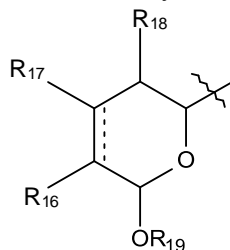
Коли Y означає -CHR_{av}-CHR_{bv}-CHR_{cv}- або -CHR_{av}-CR_{bv}=CR_{cv}- і одинарний або подвійний зв'язок існує між атомами вуглецю, до яких приєднані R₃ і R₄, тоді R₉ означає заміщений або незаміщений C₄-C₁₂-алкенініл. Переважний заміщений алкенініл може бути присутнім не тільки у вигляді одного, але і двох або більше -замісників. Більш переважні алкенінільні групи являють собою такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-1-ен-5-ініл, окт-1-ен-4-ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-1-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-і-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкенінільних груп є OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R' NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C(=NR')NR'R', CN, галоген, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', захищений OH, заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₂-алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожна з R'-груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенінільних

груп є галоген, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де кожну з R' -груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу і заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкенільних груп є галоген, OR' , $=O$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-*p*-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторвмісного силілу, і де кожну з R' -груп більш переважно вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C_1 - C_6 -алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl , OH , $=O$, $CONH_2$, $CONH$ -фенілу і захищеного OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-*p*-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]-дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкенільних груп.

Особливо переважно, R_{16} означає водень, OR_a і $OCOR_a$, де R_a вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу. Особливо переважно, R_a означає водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл; і, навіть більш переважно, означає водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Водень, OH і метокси є найбільш переважними групами R_{16} .

Особливо переважно, R_{17} і R_{18} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_{17} і R_{18} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означають водень.

З іншого боку, в сполуках, де A означає:



особливо переважно, R_9 означає водень, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл, і, більш переважно, означає водень, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл. Переважні заміщені алкіли, заміщені алкеніли, заміщені алкініли і заміщені алкенініли можуть бути присутніми не тільки у вигляді одного, але і двох або більше замісників. Більш переважними алкільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Гептил, октил і ноніл є найбільш переважними алкільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окта-1,6-дієніл, окта-1,5-дієніл, окта-1,4-дієніл, окта-1,3-дієніл, нона-1,7-дієніл, нона-1,6-дієніл, нона-1,5-дієніл, нона-1,4-дієніл, нона-1,3-дієніл, гепта-1,5-дієніл, гепта-1,4-дієніл, гепта-1,3-дієніл є найбільш переважними алкенільними групами. З іншого боку, більш переважними алкінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-7-ініл, окт-6-ініл, окт-5-ініл, окт-4-ініл, окт-3-ініл, окт-2-ініл, окт-1-ініл, нон-8-ініл, нон-7-ініл, нон-6-ініл, нон-5-ініл, нон-4-ініл, нон-3-ініл, нон-2-ініл, нон-1-ініл, гепт-6-ініл, гепт-5-ініл, гепт-4-ініл, гепт-3-ініл, гепт-2-ініл і гепт-1-ініл є найбільш переважними алкінільними групами. З іншого боку, більш переважними

алкенінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-1-ен-5-ініл, окт-і-ен-4-ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-1-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-і-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш

5 переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкініл,

10 заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожна з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, COH , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі

15 групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де кожна з R' -груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкінілу і

20 заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-

25 норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметил силілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)-диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-

30 бутілметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, і де кожна з R' -груп більш переважно вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C_1-C_6 -алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl , OH , $=O$, $CONH_2$, $CONH$ -фенілу і захищеного OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-

35 норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-

40 бутілметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп.

Особливо переважно, R_{16} означає водень, OR_a і $OCOR_a$, де R_a вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу. Особливо переважно, R_a означає водень і заміщений або незаміщений C_1-C_6 -алкіл; і, навіть більш переважно, означає водень, метил,

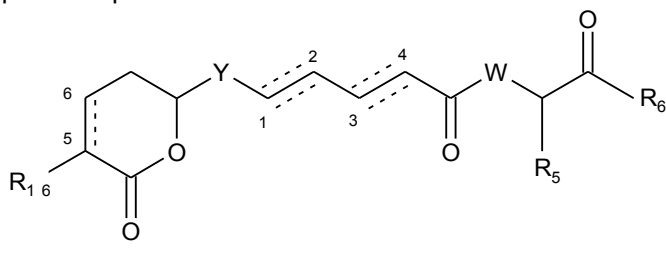
45 етил, пропіл, ізопропіл і бутіл, включаючи трет-бутил. Водень, OH і метокси є найбільш переважними групами R_{16} .

Особливо переважно, R_{17} і R_{18} означають водень і заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл і, особливо переважно, R_{19} означає водень, заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл і COR_a , де R_a означає заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_{17} і R_{18} означають

50 водень і заміщений або незаміщений C_1-C_6 -алкіл, і, більш переважно, R_{19} означає водень, заміщений або незаміщений C_1-C_6 -алкіл і COR_a , де R_a означає заміщений або незаміщений C_1-C_6 -алкіл. Особливо переважно, R_a означає метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутіл, включаючи трет-бутил. Навіть більш переважно, R_{17} , R_{18} і R_{19} означають водень.

Особливо переважною є наявність одного або більше додаткових зв'язків в місцях, позначених пунктирною лінією. Більш переважною є наявність одного додаткового зв'язку між атомами вуглецю, до яких приєднані R_1 і R_2 , і наявність одного або двох додаткових зв'язків між атомами вуглецю, до яких приєднані R_3 і R_4 . На доповнення, стереохімія кожного подвійного зв'язку може існувати у вигляді (E) або (Z). Окремі ізомери і суміші цих ізомерів входять в рамки даного винаходу.

Більш конкретно, переважними сполуками загальної формули I є такі, які також мають загальну формулу IA, або їх фармацевтично прийнятні солі, таутмери, проліки або стереоізомери:



, (IA)

- де Y вибирають з групи, яка складається з $-\text{CHR}_{\text{av}}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-$, $-\text{CR}_{\text{av}}=\text{CR}_{\text{bv}}-$, $\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-\text{CHR}_{\text{cv}}-$, $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$ і $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;
кожний R_{av} , R_{bv} і R_{cv} незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу;
- R_5 вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу;
- R_6 вибирають з NR_8R_9 і OR_{10} ;
- W вибирають з O і NR_7 ;
- R_7 вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, або R_7 і R_5 , разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати заміщену або незаміщену гетероциклічну групу;
- кожний R_8 і R_9 незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , COOR_a , заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу і заміщеного або незаміщеного C_4 - C_{12} -алкенінілу; при умові, що, коли Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CHR}_{\text{bv}}-\text{CHR}_{\text{cv}}-$ або $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$ і одинарний або подвійний зв'язок існує між C_3 і C_4 , тоді R_9 означає заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл;
- R_{10} вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу;
- R_{16} вибирають з групи, яка складається з водню, OR_a , OCOR_a , OCOOR_a , NR_aR_b , NR_aCOR_b і $\text{NR}_a\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_a\text{R}_b$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу; і
- кожний R_a і R_b незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; і
- кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий додатковий зв'язок.
- У сполуках загальної формули IA, особливо переважно, Y означає $-\text{CHR}_{\text{av}}-$, $-\text{CR}_{\text{av}}=\text{CR}_{\text{bv}}-$ і $-\text{CHR}_{\text{av}}-\text{CR}_{\text{bv}}=\text{CR}_{\text{cv}}-$, де R_{av} , R_{bv} і R_{cv} мають значення, як описано вище.
- Особливо переважно, R_{av} , R_{bv} і R_{cv} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_{av} , R_{bv} і R_{cv} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означають водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , галоген, COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, захищений OH, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, галогену, COH, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Навіть більш переважними замісниками вищезгаданих груп є OH, SCH_3 , SH, NH_2 , $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, CONH_2 , COOH, феніл, p-, m- або o-гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл,

включаючи 4- і 5-імідазоліл. Водень і метил є найбільш переважними групами R_{av} , R_{bv} і R_{cy} . Особливо, коли Y означає $-CHR_{av}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає метил, коли Y означає $-CR_{av}=CR_{bv}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає водень і, особливо переважно, R_{bv} означає метил, і, коли Y означає $-CHR_{av}-CR_{bv}=CR_{cy}-$, тоді, особливо переважно, R_{av} означає водень або метил, особливо переважно, R_{bv} означає водень, і, особливо переважно, R_{cy} означає метил.

Особливо переважно, R_5 означає водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_5 означає водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означає водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, CON , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Навіть більш переважними замісниками вищезгаданих груп є OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, фенол, p -, m - або o -гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл, включаючи 4- і 5-імідазоліл. Водень, метил, ізопропіл, трет-бутіл і бензил є найбільш переважними групами R_5 , і навіть найбільш переважними є метил, ізопропіл і трет-бутіл.

Особливо переважно, W означає NR_7 , де R_7 має значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_6 означає NR_8R_9 , де R_8 і R_9 мають значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_7 і R_8 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл.

Більш переважно, R_7 і R_8 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл; і, навіть більш переважно, означають водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутіл, включаючи трет-бутіл. Водень є найбільш переважним.

У іншому втіленні, особливо переважно, що R_7 і R_5 , разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероциклічну групу. У цьому відношенні, переважною гетероциклічною групою є гетероаліциклічна група, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N , O або S , найбільш переважно, один атом азоту, і що має від 5 до приблизно 10 атомів в циклі, найбільш переважно, 5, 6 або 7 атомів в циклі. Піролідинова група є найбільш переважною.

Коли Y означає: а) $-CHR_{av}-$, $-CHR_{av}-CHR_{bv}-$, $-CR_{av}=CR_{bv}-$, $-C\equiv C-$ або $-CHR_{av}-C\equiv C-$; або б) $-CHR_{av}-CHR_{bv}-CHR_{cy}-$ або $-CHR_{av}-CR_{bv}=CR_{cy}-$, і потрібний зв'язок існує між C_3 і C_4 , тоді, особливо переважно, R_9 означає водень, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл. Більш переважно, означає водень, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл. Переважно, заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл і заміщений алкенініл можуть бути присутніми не тільки у вигляді одного, але і двох або більше замісників. Більш переважними алкільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Гептил, октил і ноніл є найбільш переважними алкільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окта-1,6-дієніл, окта-1,5-дієніл, окта-1,4-дієніл, окта-1,3-дієніл, нона-1,7-дієніл, нона-1,6-дієніл, нона-1,5-дієніл, нона-1,4-дієніл, нона-1,3-дієніл, гепта-1,5-дієніл, гепта-1,4-дієніл, гепта-1,3-дієніл є найбільш переважними алкенільними групами. З іншого боку, більш переважними алкінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-7-ініл, окт-6-ініл, окт-5-ініл, окт-4-ініл, окт-3-ініл, окт-2-ініл, окт-1-ініл, нон-8-ініл, нон-7-ініл, нон-6-ініл, нон-5-ініл, нон-4-ініл, нон-3-ініл, нон-2-ініл, нон-1-ініл, гепт-6-ініл, гепт-5-ініл, гепт-4-ініл, гепт-3-ініл, гепт-2-ініл і гепт-1-ініл є найбільш переважними алкінільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-1-ен-5-ініл, окт-1-ен-4-

ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-1-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-і-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, COH , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де кожну з R' -груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкінілу і заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистиріл)-диметилсилілу, (2-гідроксистиріл)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етоксидисилоксан-1-іл] і фторсилілу, і де кожну з R' -груп більш переважно вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C_1-C_6 -алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl , OH , $=O$, $OCONH_2$, $CONH$ -фенілу і захищеного OH , де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистиріл)диметилсилілу, (2-гідроксистиріл)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етоксидисилоксан-1-іл] і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп.

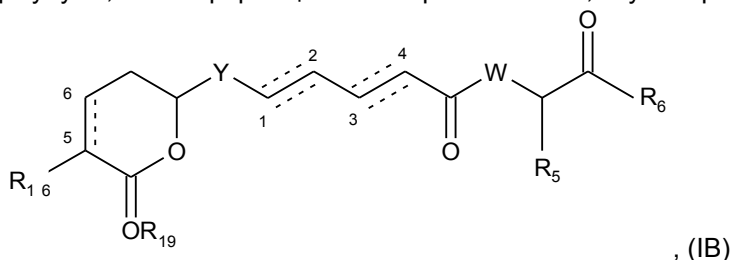
Коли Y означає $-CHR_{av}-CHR_{bv}-CHR_{cv}-$ або $-CHR_{av}-CR_{bv}=CR_{cv}-$ і одинарний або подвійний зв'язок існує між C_3 і C_4 , тоді R_9 означає заміщений або незаміщений C_4-C_{12} -алкенініл. Переважний заміщений алкенініл може бути присутнім не тільки у вигляді одного, але і двох або більше замісників. Більш переважні алкенінільні групи являють собою такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-і-ен-5-ініл, окт-і-ен-4-ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-1-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-1-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкенінільних груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1-C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2-C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, COH , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH , де кожну з R' -груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} -

алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу і заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкенінільних груп є галоген, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' і захищений OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)-діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, і де кожну з R'-груп більш переважно вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C₁-C₆-алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-фенілу і захищеного OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкенінільних груп.

Особливо переважно, R₁₆ означає водень, OR_a і OCOR_a, де R_a вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу. Особливо переважно, R_a означає водень і заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл; і, навіть більш переважно, означає водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Водень, OH і метокси є найбільш переважними групами R₁₆.

Особливо переважною є наявність одного або більше додаткових зв'язків в місцях, позначених пунктирною лінією. Більш переважною є наявність одного додаткового зв'язку між C₁ і C₂, і/або наявність одного або двох додаткових зв'язків між C₃ і C₄, і/або наявність одного додаткового зв'язку між C₅ і C₆. На доповнення, стереохімія кожного подвійного зв'язку може існувати у вигляді (E) або (Z). Окремі ізомери і суміші цих ізомерів входять в рамки даного винаходу.

Іншими, особливо переважними, сполуками загальної формули I є такі, що мають загальну формулу IB, або їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери, проліки або стереоізомери:



де Y вибирають з групи, яка складається з -CHR_{av}-, -CHR_{av}-CHR_{bv}-, -CR_{av}=CR_{bv}-, C≡C-, -CHR_{av}-CHR_{bv}-CHR_{cv}-, -CHR_{av}-CR_{bv}=CR_{cv}-i-CHR_{av}-C≡C-;

кожний R_{av}, R_{bv} і R_{cv} незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу;

R₅ вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу;

R₆ вибирають з NR₈R₉ і OR₁₀;

W вибирають з O і NR₇;

R₇ вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a, COOR_a, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу і заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу, або R₇ і R₅, разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати заміщену або незаміщену гетероциклічну групу;

кожний R₈ і R₉ незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a, COOR_a, заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкенілу, заміщеного або незаміщеного C₂-C₁₂-алкінілу і заміщеного або незаміщеного C₄-C₁₂-алкенінілу;

R_{10} вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу;

R_{16} вибирають з групи, яка складається з водню, OR_a , $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b , NR_aCOR_b і $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу;

R_{19} вибирають з групи, яка складається з водню, COR_a , $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a , $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу і заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу; і

кожний R_a , R_b і R_c незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; і

кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий додатковий зв'язок.

У сполуках загальної формули IB, особливо переважно, Y означає $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$ і $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, де R_{ay} , R_{by} і R_{cy} мають значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_{ay} , R_{by} і R_{cy} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_{ay} , R_{by} і R_{cy} означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означають водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R''$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, CON , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Навіть більш переважними замісниками для вищезгаданих груп є OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, феніл, p -, m - або o -гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл, включаючи 4- і 5-імідазоліл. Водень і метил є найбільш переважними групами R_{ay} , R_{by} і R_{cy} . Особливо, коли Y означає $-CHR_{ay}-$, тоді, особливо переважно, R_{ay} означає метил, коли Y означає $-CR_{ay}=CR_{by}-$, тоді, особливо переважно, R_{ay} означає водень і, особливо переважно, R_{by} означає метил, і, коли Y означає $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, тоді, особливо переважно, R_{ay} означає водень або метил, особливо переважно, R_{by} означає водень, і, особливо переважно, R_{cy} означає метил.

Особливо переважно, R_5 означає водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл. Більш переважно, R_5 означає водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл, і, навіть більш переважно, означає водень, заміщений або незаміщений метил, заміщений або незаміщений етил, заміщений або незаміщений пропіл, заміщений або незаміщений ізопропіл і заміщений або незаміщений бутіл, включаючи заміщений або незаміщений трет-бутіл, заміщений або незаміщений ізобутіл і заміщений або незаміщений втор-бутіл. Переважними замісниками вищезгаданих груп є OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R''$, $NHCOR''$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, захищений OH , заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл, заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожну з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , галогену, CON , CO -алкілу, $COOH$, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Навіть більш переважними замісниками вищезгаданих груп є OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, феніл, p -, m - або o -гідроксифеніл, індоліл, включаючи 1-, 2- і 3-індоліл, і імідазоліл, включаючи 4- і 5-імідазоліл. Водень, метил, ізопропіл, трет-бутіл і бензил є найбільш переважними групами R_5 , і навіть найбільш переважними є метил, ізопропіл і трет-бутіл.

Особливо переважно, W означає NR_7 , де R_7 має значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_6 означає NR_8R_9 , де R_8 і R_9 мають значення, як описано вище.

Особливо переважно, R_7 і R_8 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл.

Більш переважно, R_7 і R_8 означають водень і заміщений або незаміщений C_1 - C_6 -алкіл; і, ще
 5 більш переважно, означають водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Водень є найбільш переважним.

У іншому втіленні, особливо переважно, що R_7 і R_8 , разом з відповідним атомом азоту і атомом вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють заміщену або незаміщену гетероциклічну групу. У цьому відношенні, переважною гетероциклічною групою є гетероаліциклічна група, що
 10 містить один, два або три гетероатоми, вибрані з атомів N, O або S, найбільш переважно, один атом азоту, і що має від 5 до приблизно 10 атомів в циклі, найбільш переважно, 5, 6 або 7 атомів в циклі. Піролідінова група є найбільш переважною.

Особливо переважно, R_9 означає водень, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і
 15 заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл і, більш переважно, означає водень, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл і заміщений або незаміщений C_4 - C_{12} -алкенініл. Переважно, заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений алкініл і заміщений алкенініл можуть бути присутніми не тільки у вигляді одного, але і двох або
 20 більше замісників. Більш переважними алкільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Гептил, октил і ноніл є найбільш переважними алкільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8
 25 або 9 атомів вуглецю. Окта-1,6-дієніл, окта-1,5-дієніл, окта-1,4-дієніл, окта-1,3-дієніл, нона-1,7-дієніл, нона-1,6-дієніл, нона-1,5-дієніл, нона-1,4-дієніл, нона-1,3-дієніл, гепта-1,5-дієніл, гепта-1,4-дієніл, гепта-1,3-дієніл є найбільш переважними алкенільними групами. З іншого боку, більш переважними алкінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-7-ініл, окт-6-ініл, окт-5-ініл, окт-4-ініл, окт-3-ініл, окт-2-ініл, окт-1-ініл, нон-8-ініл, нон-7-ініл, нон-6-ініл, нон-5-ініл, нон-4-ініл, нон-3-ініл, нон-2-ініл, нон-1-ініл, гепт-6-ініл, гепт-5-ініл, гепт-4-ініл, гепт-3-ініл, гепт-2-ініл і гепт-1-ініл є найбільш переважними алкінільними групами. З іншого боку, більш переважними алкенінільними групами є такі, що мають від 6 до приблизно 10 атомів вуглецю; і, навіть більш
 30 переважно, 7, 8 або 9 атомів вуглецю. Окт-1-ен-7-ініл, окт-1-ен-6-ініл, окт-1-ен-5-ініл, окт-1-ен-4-ініл, окт-1-ен-3-ініл, нон-1-ен-8-ініл, нон-1-ен-7-ініл, нон-1-ен-6-ініл, нон-1-ен-5-ініл, нон-1-ен-4-ініл, нон-1-ен-3-ініл, гепт-1-ен-6-ініл, гепт-1-ен-5-ініл, гепт-1-ен-4-ініл і гепт-1-ен-3-ініл є найбільш переважними алкенінільними групами. Переважними замісниками для вищезгаданих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є OR' , $=O$, SR' , SOR'' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCO_2R'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , галоген, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $CONHR$, $CONR'R'$, $CONHR$, $CONR'R''$, захищений OH, заміщений або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, заміщений або незаміщений C_2 - C_{12} -алкініл,
 40 заміщений або незаміщений арил і заміщена або незаміщена гетероциклічна група, де кожному з R' -груп незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, галогену, CON, CO-алкілу, COOH, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу і заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи. У випадках, де такі
 45 групи самі заміщені, замісники можна вибирати з вищенаведеного переліку. Більш переважними замісниками для вищезгаданих алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $OCOR'$, $CONHR''$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH, де кожному з R' -груп переважно вибирають з групи, яка складається з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} -алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкенілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} -алкінілу і
 50 заміщеного або незаміщеного арилу. Навіть більш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп є галоген, OR' , $=O$, $CONHR'$, $CONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ і захищений OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, гриетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-
 55 норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-пуренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)-диметилсилілу, (2-гідроксистирил)діізопропілсилілу, трет-
 60 бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксидифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, і де кожному з R' -груп більш переважно

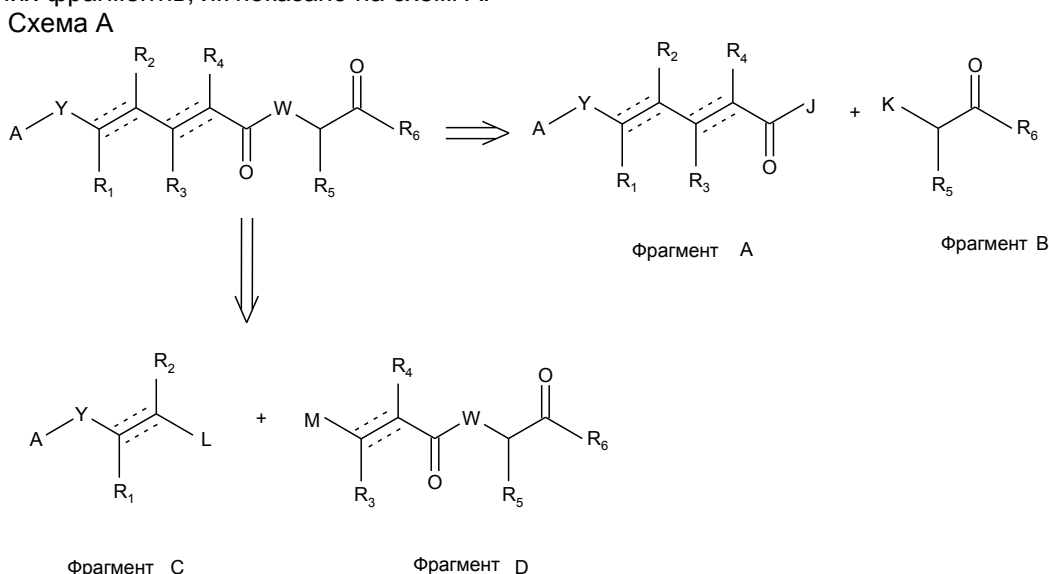
вибирають з групи, яка складається з водню, незаміщеного C₁-C₆-алкілу і заміщеного або незаміщеного арилу, Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONH-фенілу і захищеного OH, де захисну групу для OH переважно вибирають з групи, яка складається з триметилсилілу, триетилсилілу, триізопропілсилілу, диметилізопропілсилілу, діетилізопропілсилілу, диметилгексилсилілу, 2-норборнілдиметилсилілу, трет-бутилдиметилсилілу, трет-бутилдифенілсилілу, трибензилсилілу, три-п-ксилілсилілу, трифенілсилілу, дифенілметилсилілу, ди-трет-бутилметилсилілу, біс(трет-бутил)-1-піренілметоксисилілу, трис(триметилсиліл)силілу, (2-гідроксистирил)диметилсилілу, (2-гідроксистирил)-діізопропілсилілу, трет-бутилметоксифенілсилілу, трет-бутоксифенілсилілу, 1,1,3,3-тетраізопропіл-3-[2-(трифенілметоксі)етокси]дисилоксан-1-ілу і фторсилілу, які є найбільш переважними замісниками для цих алкільних, алкенільних, алкінільних і алкенінільних груп.

Особливо переважно, R₁₆ означає водень, OR_a і OCOR_a, де R_a вибирають з водню і заміщеного або незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу. Особливо переважно, R_a означає водень і заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл; і, навіть більш переважно, означає водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Водень, OH і метокси є найбільш переважними групами R₁₆.

Особливо переважно, R₁₉ означає водень, заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл і COR_a, де R_a означає заміщений або незаміщений C₁-C₁₂-алкіл. Більш переважно, R₁₉ означає водень, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл і COR_a, де R_a означає заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл. Особливо переважно, R_a означає метил, етил, пропіл, ізопропіл і бутил, включаючи трет-бутил. Ще більш переважно, R₁₉ означає водень.

Особливо переважною є наявність одного або більше додаткових зв'язків в місцях, позначених пунктирною лінією. Більш переважною є наявність одного додаткового зв'язку між C₁ і C₂, і/або наявність одного або двох додаткових зв'язків між C₃ і C₄, і/або наявність одного додаткового зв'язку між C₅ і C₆. На доповнення, стереохімія кожного подвійного зв'язку може існувати у вигляді (E) або (Z). Окремі ізомери і суміші цих ізомерів входять в рамки даного винаходу.

Сполуки згідно з даним винаходом можна одержувати синтетично шляхом приєднання різних фрагментів, як показано на схемі А.



де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆, A, Y і W означають бажані групи або придатну захисну групу, як необхідно, і J, K, L і M означають придатні реакційноздатні групи або групи, що видаляються.

Сполуки згідно з даним винаходом можна одержувати шляхом будь-якої з наступних стратегій:

1) Фрагменти А і В можна зв'язувати, додержуючись стандартних методик в органічній хімії (тобто Bodanszky M. and Bodanszky A., The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1993).

2) Фрагменти С і D можна зв'язувати, додержуючись стандартних методик металоорганічної хімії (тобто R.B. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals", 2-ге вид., Wiley, Nueva York, 1994).

Фрагменти А, В, С і D можна незалежно одержувати, додержуючись стандартних методик в органічному синтезі.

Зняття захисту відносно захисних груп можна досягати відповідно до відомих методик в органічному синтезі (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє вид., Wiley-Interscience; Burke and Danheiser, Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents, Wiley; Pla D. et. al., J. Org. Chem., 2005, 70, 8231).

Коли необхідно, придатні захисні групи можна використовувати як замісники для забезпечення того, щоб не були порушені реакційноздатні групи. Синтез можна здійснювати при використанні попередників замісників, які можуть перетворюватися, на придатній стадії, в бажаний замісник. Насиченість або ненасиченість в циклічній структурі можна вводити або видаляти, як частина синтезу. Вихідні речовини і реагенти можна модифікувати, як бажано, для забезпечення здійснення синтезу потрібної сполуки. На доповнення, аналоги також можна синтезувати з одержаних сполук по звичайних методиках в синтетичній органічній хімії, які відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Вищезгадані шляхи синтезу можна модифікувати, як бажано, для одержання стереоспецифічних сполук, а також сумішей стереоізомерів. Конкретні стереоізомери або конкретні суміші можна синтезувати різними способами, включаючи використання стереоспецифічних реагентів або шляхом введення хіральних центрів в сполуки під час синтезу. Можна вводити один або більше стереоцентрів під час синтезу і також інвертувати існуючі стереоцентри. Крім того, можна розділяти стереоізомери, якщо сполука вже синтезована, стандартними способами розділення, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Важливою властивістю вищеописаних сполук формули I є їх біоактивність і, особливо, їх цитотоксична активність.

Згідно з даним винаходом, авторами пропонуються нові фармацевтичні композиції, що включають сполуки загальної формули I, які мають цитотоксичну активність, і їх застосування як протипухлинних агентів. Таким чином, даний винахід, далі, стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку згідно з даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер, проліки або стереоізомер з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "носій" стосується розчинника, ад'юванту, ексципієнта або розріджувача, з яким вводять активний інгредієнт. Придатні фармацевтичні носії описані в керівництві "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 1995.

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

Введення сполук або композицій згідно з даним винаходом можна здійснювати будь-яким придатним способом, таким як внутрішньовенна інфузія, пероральне введення лікарської форми і інтраперитонеальне і внутрішньовенне введення. Переважно, щоб часи інфузії складали аж до 24 годин, більш переважно 1-12 годин, найбільш переважно 1-6 годин. Особливо бажані короткі часи інфузії, які дозволяють здійснювати лікування без перебування протягом ночі в стаціонарі. Однак, інфузія може тривати від 12 до 24 годин або навіть довше, якщо необхідно. Інфузію можна здійснювати у придатні інтервали, що складають від 1 до 4 тижнів. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно з даним винаходом, можуть бути доставлені за допомогою ліпосомної або наносферної інкапсуляції, при використанні готових лікарських форм з пролонгованим вивільненням або за допомогою інших стандартних способів доставки.

Точна доза сполук варіюється відповідно до конкретної готової лікарської форми, способу застосування і конкретної ділянки, "хазяїна" і пухлини, яку піддають лікуванню. Треба брати до уваги інші фактори, подібні віку, масі тіла, статі, режиму харчування, часу введення, швидкості екскреції, стану "хазяїна", лікарським комбінаціям, чутливості відносно реакції і тяжкості захворювання. Введення можна здійснювати безперервно або періодично, в межах максимально допустимих доз.

Сполуки і композиції згідно з даним винаходом можна застосовувати з іншими лікарськими засобами для здійснення комбінованої терапії. Інші лікарські засоби можуть утворювати частину тієї ж самої композиції або можуть бути передбачені у вигляді окремої композиції для введення в один і той же час або в інший час.

Протипухлинні активності цих сполук включають, але не обмежуючись цим, активність відносно раку легені, раку ободової кишки і раку молочної залози.

Приклади

Приклад 1 Синтез фрагмента 9

На схемі 1 представлений приклад синтезу фрагмента 9

Схема 1

C[C@H](C(=O)OC)[C@@H](OC(C)(C)C)CCOC(C)(C)C

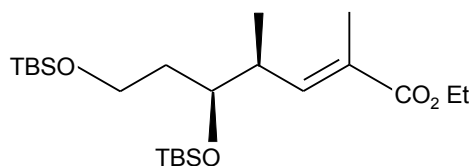
10

15

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,79 (с, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,04 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,85-0,88 (м, 18H), 0,03-0,07 (м, 12H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 205,4, 69,4, 59,6, 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

Синтез проміжного продукту 2

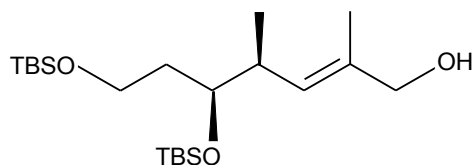


До розчину альдегіду 1 (45 г, 0,12 моль), в толуолі (625 мл), додають карбоетоксіетилідентрифенілфосфоран (113 г, 0,31 моль) і суміш нагрівають при температурі 60 °С протягом 17 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 100:0 до 10:1), одержуючи 53,3 г (вихід: 96 %) складного ефіру, сполуки 2.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,71 (дд, 1H, J=1,5, 10,2 Гц), 4,19 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,85 (д, 3H, J=1,5 Гц), 1,68 (м, 2H), 1,30 (т, 3H, J=7,2 Гц), 0,98 (д, 3H, 6,9 Гц), 0,90 (м, 18H), 0,05 (м, 12H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,3, 145,4, 126,7, 72,2, 60,4, 59,7, 38,4, 38,0, 25,9, 18,2, 18,1, 14,3, 14,3, 12,6, -4,4, -4,6, -5,4.

Синтез проміжного продукту 3



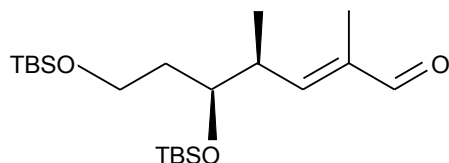
До розчину складного ефіру 2, охолодженого до температури -78 °С, (46,7 г, 0,105 моль), в безводному ТГФ (525 мл), в атмосфері аргону, додають 1М розчин діізобутилалюмінійгідриду (DIBAL) в толуолі (231 мл, 0,231 моль) протягом періоду часу 10 хвилин і суміш перемішують при температурі -78 °С. Через 4 години, реакційну суміш гасять за допомогою MeOH (10 мл) і додають насичений розчин тартрату натрію-калію (800 мл), і розбавляють етилацетатом (EtOAc) (1000 мл). Цю суміш перемішують протягом 2 годин і потім органічний шар декантують. Водний залишок екстрагують додатковою кількістю EtOAc (2 рази по 400 мл) і об'єднані органічні шари сушать над безводним Na₂SO₄ і розчинник випарюють.

Одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 20:1 до 10:1), одержуючи 32,5 г (вихід: 77 %) спирту 3.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 5,31 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,98 (м, 2H), 3,66 (м, 3H), 2,49 (м, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,70-1,62 (м, 2H), 0,91 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,88 (м, 18H), 0,03 (м, 12H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 133,9, 129,8, 73,1, 69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4, -4,4, -5,3.

Синтез проміжного продукту 4

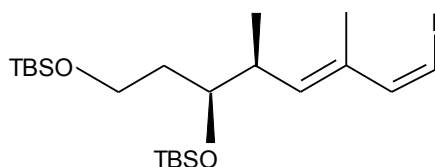


До розчину спирту 3 (31,2 г, 77,5 ммоль) в етиловому ефірі (387 мл), в атмосфері аргону, додають MnO₂ (101 г, 1,16 моль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Цю суміш фільтрують через колонку з силікагелем, елюючи за допомогою EtOAc (3 л), і одержаний розчин сушать при зниженому тиску, одержуючи 29,1 г (вихід: 94 %) альдегіду 4.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,37 (с, 1H), 6,44 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,82 (дд, 1H, J=6,3, 10,8 Гц), 3,65 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,67 (м, 2H), 1,02 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,86 (с, 18H), 0,04-0,01 (м, 12H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 195,4, 157,8, 138,3, 72,0, 59,5, 38,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,0, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Синтез проміжного продукту 5

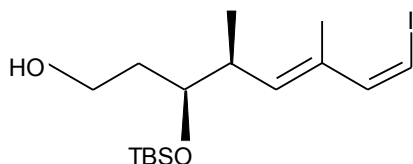


До суспензії йодметилтрифенілфосфоніййодиду (Gilbert Stork K.Z., Tetrahedron letters, 1989, 30(17), 2173) (96,3 г, 181,7 ммоль) в безводному ТГФ (727 мл), при температурі 0 °С, через краплинну лійку повільно додають 1М розчин натрійгексаметилдисилазану (NaHMDS) (181,7 мл, 181,7 ммоль), протягом періоду часу 10 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 5 хвилин, розчин охолоджують до температури -78 °С і потім через канюлю додають 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU) (43,9 мл, 363,4 ммоль), після чого додають альдегід 4 (29,1 г, 72,7 ммоль), розчинений в безводному ТГФ (727 мл). Підтримують температуру -78 °С під час перемішування реакційної суміші протягом 2 годин. Додають гексан (1 л) і одержану суспензію відфільтровують через целіт і промивають за допомогою додаткової кількості гексану (3 л). Фільтрат випарюють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 100:0 до 20:1), одержуючи 32 г (вихід: 84 %) йодиду 5.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,73 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,09 (дд, 1H, J=8,4, 1,2 Гц), 5,57 (дд, 1H, J=9,6, 1,2 Гц), 3,63-3,71 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,70 (м, 2H), 0,96 (дд, 3H, J=6,6, 1,2 Гц), 0,88 (с, 18H), 0,04 (м, 12H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

Синтез проміжного продукту 6

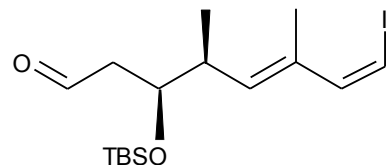


До розчину йодиду 5 (12 г, 22,9 ммоль) в EtOAc (114 мл) додають піридиній-п-толуолсульфонат (PPTS) (2,01 г, 8,0 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 10:1), одержуючи 8,7 г (вихід: 93 %) спирту 6.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,69 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,12 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,47 (д, 1H, J=9,9 Гц), 3,67-3,87 (м, 4H), 2,71 (м, 1H), 1,89 (с, 3H), 1,73-1,86 (м, 2H), 1,01 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,91 (с, 9H), 0,087-0,115 (м, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1, -4,2.

Синтез проміжного продукту 7

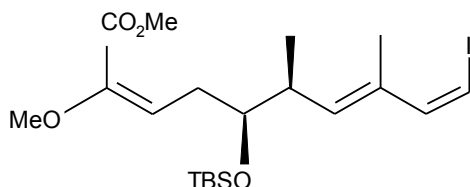


До охолодженого до температури 0 °С розчину спирту 6 (8,7 г, 21,2 ммоль), в суміші дихлорметан/ДМСО (50,9 мл/22,9 мл), через краплинну лійку додають Et₃N (14,8 мл, 106 ммоль). Через 10 хвилин, по частинах, додають SO₃-Py (8,43 г, 53,0 ммоль) і розчин перемішують протягом ще 2 годин, при температурі 0 °С. Потім його розбавляють дихлорметаном (800 мл) і гасять за допомогою HCl (0,5н розчин, 50 мл). Органічний шар декантують, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 10:1), одержуючи 6,9 г (вихід: 80 %) альдегіду 7.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,89 (т, 1H, J=1,5 Гц), 6,67 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,13 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,43 (д, 1H, J=10,2 Гц), 3,98 (м, 1H), 2,59-2,69 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,01 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,86 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Синтез проміжного продукту 8

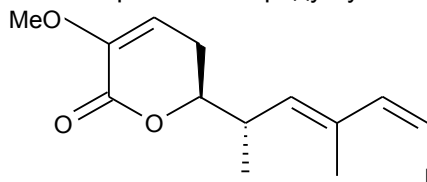


До розчину діетил(метокси[метоксикарбоніл]метил)фосфонату (5,51 г, 14,45 ммоль) і 18-краун-6 (11,5 г, 43,34 ммоль), в безводному ТГФ (390 мл), перемішуваного в атмосфері аргону, при температурі -78 °С, по краплях додають 0,5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDs) (43,34 мл, 21,67 ммоль). Через 15 хвилин, по краплях додають альдегід 7 (5,9 г, 14,45 ммоль) в безводному ТГФ, протягом 30 хвилин, і перемішують при температурі -78 °С протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш гасять за допомогою насиченого розчину NH₄Cl (200 мл), нагрівають до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном (1000 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/Et₂O=20:1), одержуючи 4,2 г (вихід: 59 %) чистого (Е)-8.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,70 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 5,47 (д, 1H, J=9,9 Гц), 5,37 (т, 1H, J=7,2 Гц), 3,78 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,52-2,67 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 0,99 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

Синтез проміжного продукту 9



До розчину складного ефіру 8 (4,15 г, 8,39 ммоль) в MeOH (125 мл), при кімнатній температурі, додають 37 %-ний розчин HCl (1,04 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Потім суміш нейтралізують за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (pH=7-8) і органічний розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану суспензію екстрагують дихлорметаном (3 рази по 200 мл), сушать і випарюють. Фільтрують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 10:1 до 2:1), одержуючи 2,76 г (вихід: 94 %) лактону 9.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 6,68 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,20 (д, 1H, J=8,5 Гц), 5,63 (дд, 1H, J=2,5, 6,5 Гц), 5,43 (д, 1H, J=10,0 Гц), 4,19 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,43 (де, 1H, J=3,0, 12,0, 15,0, 18,0 Гц), 1,87 (с, 3H), 1,16 (д, 3H, J=6,5 Гц).

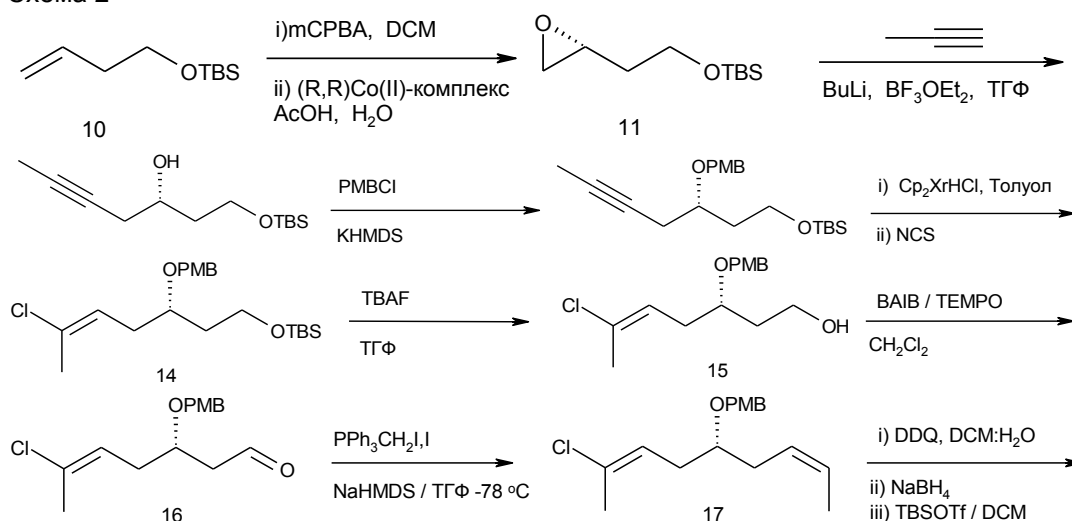
¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ: 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

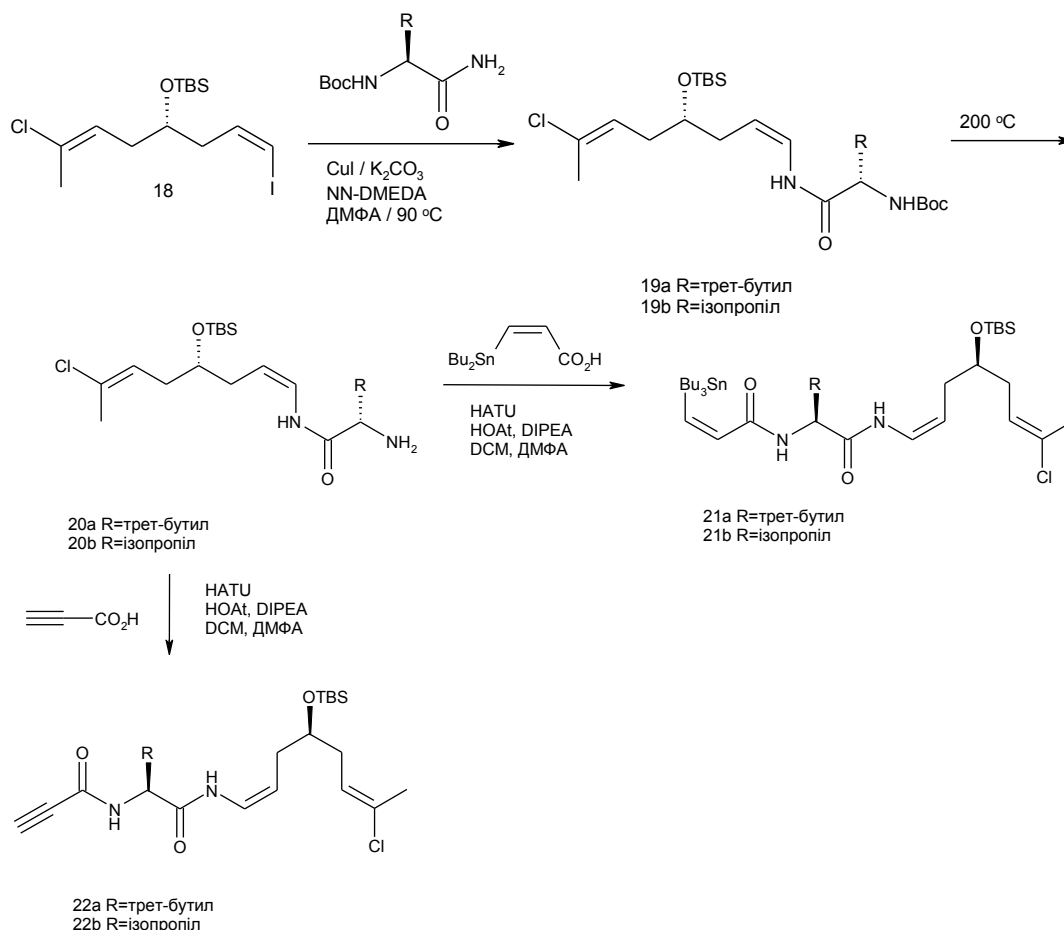
Приклад 2

Синтез фрагментів 21 і 22

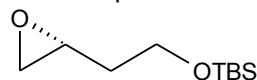
На схемі 2 представлений приклад синтезу фрагментів 21 і 22.

Схема 2





Синтез проміжного продукту 11



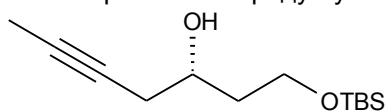
- 5 До розчину проміжного продукту 10 (72,3 г, 0,39 моль) в безводному дихлорметані (DCM) (918 мл), при кімнатній температурі, по частинах, додають 3-хлорнадбензойну кислоту (m-CPBA) (100 г, 0,58 моль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад білого кольору гасять за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, екстрагують дихлорметаном (DCM) (3 рази по 250 мл) і знов промивають за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (3 рази по 250 мл). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Одержане масло очищають на силікагелі (гексан-EtOAc = 15:1), одержуючи епоксид у вигляді безбарвного масла (64,5 г, вихід 82 %). До розчину рацемічного епоксиду (30 г, 0,15 моль) в безводному ТГФ (7,5 мл) додають (R, R)-(-)-N, N'-біс(3,5-ди-трет-бутилсаліциліден)-1,2-циклогександіамінокобальт(II) [(R, R)Co(II)-комплекс] (448 мг, 0,74 ммоль), потім AcOH (0,14 мл). Розчин охолоджують до температури 0 °C і по краплях додають воду (1,2 мл). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 18 годин. Після закінчення даного часу, леткі речовини випарюють у вакуумі і сирий продукт негайно завантажують в колонку з силікагелем. Здійснюють флеш-хроматографію, використовуючи суміш гексан/EtOAc (від 15:1 до 12:1) як елюент, одержуючи хіральний епоксид (+)-11 (13,6 г, вихід: 46 %) у вигляді безбарвного масла.

[α]_D=+14,1 (c=1, CHCl₃).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 3,74 (т, 2H, J=6,3 Гц), 3,01 (м, 1H), 2,74 (т, 1H, J=4,6 Гц), 2,48 (дд, 1H, J=5,1, 3,1 Гц), 1,70 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

- 25 Синтез проміжного продукту 12



Пропін (10 мл, 0,176 моль) конденсують при температурі -78°C і розчиняють в безводному ТГФ (165 мл). По краплях додають н-бутиллітій (75,1 мл, 0,188 моль), в атмосфері азоту, протягом 30 хвилин, і одержану суспензію білого кольору перемішують протягом ще 30 хвилин при температурі -78°C . Потім, по краплях, додають розчин (+)-(R)-2-[2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-етил]оксирану 11 (23,7 г, 0,117 моль) в безводному ТГФ (125 мл), з подальшим додаванням $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (22,1 мл, 0,176 моль). Суміш перемішують протягом 1 години при температурі -78°C і ще протягом години при температурі 0°C . Реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl (150 мл) і екстрагують Et_2O (3 рази по 150 мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/ EtOAc = від 10:1 до 1:1), одержуючи спирт 12 (22,7 г, вихід: 80 %) у вигляді безбарвного масла.

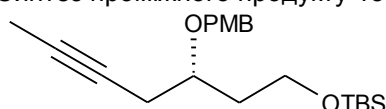
$[\alpha]_D^{25} = +5,6$ (с=0,1, CHCl_3).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 3,75-3,90 (м, 3H), 3,47 (д, 1H, $J=2,7$ Гц, OH), 2,34 (м, 2H), 1,79 (т, 3H, $J=2,4$ Гц), 1,75 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ : 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

MS (ES), m/z : 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

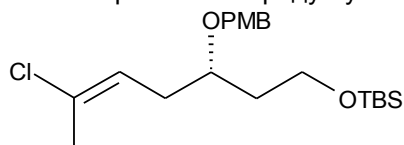
Синтез проміжного продукту 13



До розчину продукту 12 (41,8 г, 0,173 моль) і 18-краун-6-ефіру (50,27 г, 0,190 моль) в безводному ТГФ (1190 мл), при температурі -78°C , в атмосфері азоту, через краплинну лійку додають 0,5н розчин KHMDS в толуолі (380 мл, 0,190 моль), протягом 30 хвилин. Суміш перемішують при цій же температурі протягом 45 хвилин, потім додають розчин 4-метоксибензилхлориду (PMBCl) (23,89 г, 0,176 моль) в безводному ТГФ (100 мл). Після витримання протягом 2 годин при температурі -78°C , суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl (600 мл). Органічний шар відділяють і водну фазу повністю екстрагують EtOAc (3 рази по 500 мл). Об'єднані органічні шари промивають за допомогою насиченого водного розчину NaCl , сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують, одержуючи продукт 13 у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують на наступних стадіях без подальшого очищення (61,3 г, вихід: 99 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,25 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,90 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 4,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,65 (м, 3H), 2,40 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,79 (т, 3H, $J=2,4$ Гц), 0,92 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Синтез проміжного продукту 14



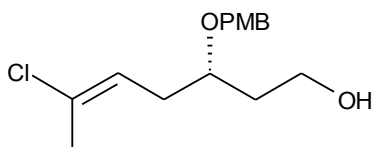
До розчину продукту 13 (61,3 г, 0,169 моль) в безводному толуолі (2,1 л), в атмосфері азоту і при температурі 0°C , додають реагент Шварца, (біс(циклопентадієніл)цирконій(IV)-хлоридгідрид, Cp_2ZrHCl) (130,3 г, 0,507 моль) і реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну температуру підвищують до 50°C , протягом 20 хвилин, і перемішують при температурі 50°C протягом 2,5 годин. Протягом цього часу, реакційний розчин стає оранжевого кольору. Реакційний розчин охолоджують до температури 0°C і додають N-хлорсукцинімід (58,45 г, 0,440 моль), у вигляді однієї порції. Продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і реакційну суміш розбавляють сумішшю гексан/ EtOAc (95:5; 500 мл). Видаляють тверду речовину шляхом фільтрації і випарюють леткі речовини, одержуючи продукт 14 у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують без подальшого очищення (15,1 г, вихід: 86 %).

$[\alpha]_D^{25} = +20,5$ (с=1, CHCl_3).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,25 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,87 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 5,64 (тд, 1H, $J=7,8$, 0,9 Гц), 4,45 (кв, 2H, $J=11,1$ Гц), 3,80 (с, 3H), 3,70 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 2,27 (т, 2H, $J=6,9$ Гц), 2,03 (с, 3H), 1,70 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

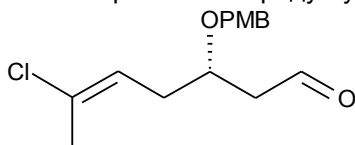
Синтез проміжного продукту 15



До розчину продукту 14 (23 г, 0,058 моль) в безводному ТГФ (288 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, по краплях додають розчин тетрабутиламоніюфториду (ТБАФ) (115,3 мл, 0,115 моль), протягом 20 хвилин (розчин стає червоного кольору). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl (200 мл). Шари розділяють і водну фазу повністю екстрагують EtOAc (3 рази по 150 мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/ EtOAc = від 4:1 до 1:1), одержуючи продукт 15 у вигляді безбарвного масла (11,9 г, вихід: 73 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,25 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,86 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 5,62 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 4,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,70 (м, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,75 (м, 2H).

Синтез проміжного продукту 16

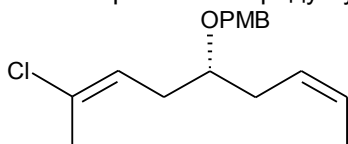


(Діацетоксид)бензол (BAIB) (11,5 г, 35,7 ммоль) додають до розчину спирту 15 (9,2 г, 32,4 ммоль) і 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду (TEMPO) (515 мг, 3,3 ммоль) в безводному дихлорметані (92 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин доти, поки спирт більше не буде виявлятися (ТШХ), і потім цю суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують DCM (3 рази по 100 мл). Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/ EtOAc = від 4:1 до 1:1), одержуючи продукт 16 у вигляді безбарвного масла (6,3 г, вихід: 69 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 9,78 (с, 1H), 7,25 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,85 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 5,64 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 4,45 (кв, 2H, $J=11,1$ Гц), 4,02 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,60 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 2,03 (с, 3H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 201, 159,6, 132,1, 130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5, 21,3.

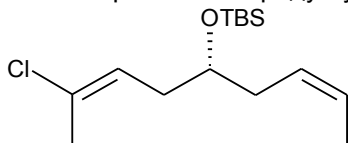
Синтез проміжного продукту 17



До суспензії йодметилтрифенілфосфоніййодиду (16,6 г, 31 ммоль) в безводному ТГФ (126 мл), при кімнатній температурі, повільно додають 1М розчин NaHMDS в безводному ТГФ (31,27 мл, 31,27 моль). Після перемішування протягом 2 хвилин, суміш жовтого кольору охолоджують до температури -78 °С і потім додають розчин продукту 16 (6,3 г, 22 ммоль) в безводному ТГФ (82 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі -78 °С протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, розбавляють гексаном і відфільтровують через шар целіту (Celite®). Шар целіту промивають гексаном, об'єднані фільтрати випарюють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 12:1 до 8:1), одержуючи продукт 17 у вигляді масла жовтого кольору (5,6 г, вихід: 62 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,25 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,85 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,25 (м, 2H), 5,64 (т, 1H, $J=7,8$ Гц), 4,42 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,55 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,03 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 18



2,3-Дихлор-5,6-диціано-п-бензохінон (DDQ) (3,6 г, 16 ммоль) додають до розчину продукту 17 (5 г, 12 ммоль) в суміші $\text{DCM-H}_2\text{O}$ (20:1, 98 мл), в атмосфері азоту, при кімнатній температурі.

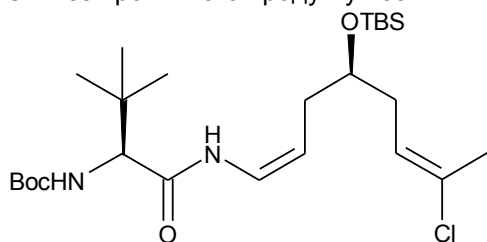
Через 1,5 години (гексан/EtOAc = 4:1, ТШХ показує відсутність вихідної речовини), реакційну суміш гасять шляхом виливання в Et₂O (200 мл) і промивання за допомогою 1М розчину NaOH (3 рази по 50 мл) і насиченого сольового розчину (50 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Хроматографічне відділення п-метоксибензальдегіду полегшується відновленням до п-метоксибензилового спирту. По закінченні цього, розчин одержаного залишку в MeOH (98 мл) з NaBH₄ (0,60 г, 16 ммоль), в атмосфері азоту, витримують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасять шляхом виливання в Et₂O (100 мл) і промивання за допомогою 1М розчину HCl (40 мл) і насиченого сольового розчину (40 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Одержане масло очищають на силікагелі (гексан/EtOAc = від 10:1 до 4:1), одержуючи вторинний спирт у вигляді безбарвного масла (2,8 г, вихід: 80 %).

До розчину вторинного спирту (2,8 г, 10 ммоль) в безводному DCM (38 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °C, по краплях додають 2,6-лутидин (2,28 мл, 20 ммоль), потім трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (TBSOTf) (2,33 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. У цей момент сиру суміш гасять за допомогою 0,5М розчину HCl (25 мл) і екстрагують DCM (2 рази по 25 мл). Об'єднані органічні шари промивають за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ і насиченого сольового розчину. Органічну фазу сушать над Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/EtOAc = від 100:1 до 20:1), одержуючи продукт 18 у вигляді безбарвного масла (3,14 г, вихід: 80 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,25 (м, 2H) 5,64 (т, 1H, J=7,8 Гц), 3,82 (м, 1H), 2,38 (т, 2H, J=6,0 Гц), 2,20 (т, 2H, J=6,3 Гц), 2,03 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

Синтез проміжного продукту 19a

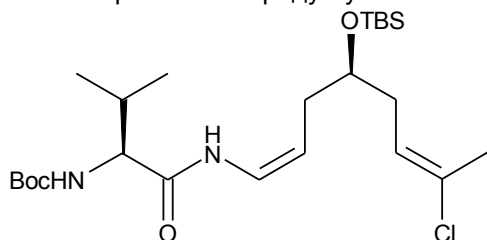


У пробірку Шленка, що герметично закривається, вводять йодид міді(I) (148 мг, 0,78 ммоль), карбонат калію (1,076 г, 7,78 ммоль) і Boc-трет-LeuCONH₂ (одержаний за методикою, описаною Pozdnev V.F., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 7115-7118) (0,96 г, 4,15 ммоль), створюють вакуум і заповнюють азотом. Додають N,N'-диметилетилендіамін (DMEDA) (0,166 мл, 1,55 ммоль), вінілйодид 18 (1,04 г, 2,59 ммоль) і безводний ДМФА (15 мл), в атмосфері азоту. Пробірку Шленка герметично закривають, нагрівають при температурі 90 °C протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляють EtOAc і гасять водою. Органічний шар промивають водою і сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1). Проміжний продукт 19a (670 мг, вихід: 53 %) одержують у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,72 (д, 1H, J=9,9 Гц), 6,70 (т, 1H, J=9,6 Гц), 5,54 (т, 1H, J=7,8 Гц), 5,35 (д, 1H, J=9,0 Гц), 4,76 (кв, 1H, J=7,8 Гц), 3,89 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,73-3,68 (м, 1H), 2,12 (м, 4H), 1,98 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 0,97 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,9, 156,0, 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Синтез проміжного продукту 19b



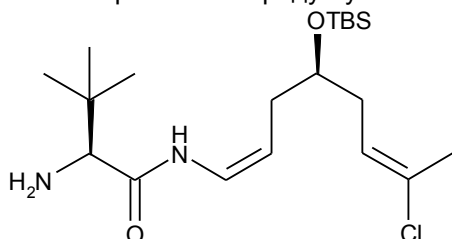
У пробірку Шленка, що герметично закривається, вводять йодид міді(I) (40,4 мг, 0,213 ммоль), карбонат калію (294 мг, 2,13 ммоль) і Boc-Val-CONH₂ (одержаний за методикою, описаною Pozdnev V.F., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 7115-7118) (230 мг, 1,06 ммоль),

створюють вакуум і заповнюють азотом. Додають N,N'-диметилетилендіамін (45 мкл, 0,426 ммоль), вінілйодид 18 (283 мг, 0,71 ммоль) і безводний ДМФА (35 мл), в атмосфері азоту. Пробірку Шленка герметично закривають, нагрівають при температурі 90 °C протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляють EtOAc і гасять водою.

5 Органічний шар промивають водою і сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc = від 7:1 до 3:1). Проміжний продукт 19b (270 г, вихід: 77 %) одержують у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,80 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,79-6,73 (м, 1H), 5,58 (т, 1H, J=7,5 Гц), 5,02 (ушир.с, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 3,93 (дд, 1H, J=8,4, 6,0 Гц), 3,80-3,73 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 5H), 2,02 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,98 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,93 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 20a



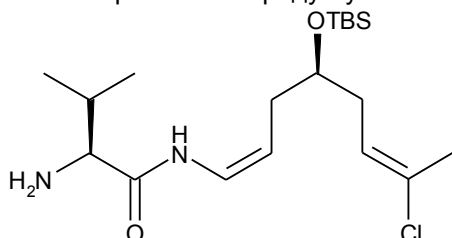
15 Розчин захищеного амінопохідного 19a (670 мг, 1,33 ммоль) в етиленгліколі (30 мл) нагрівають при температурі 200 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють DCM, гасять за допомогою насиченого сольового розчину і виливають у воду. Додають декілька крапель 3М розчину NaOH доти, поки pH розчину не досягне 14, і потім ретельно екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним

20 Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують у вакуумі, одержуючи первинний амін 20a (510 мг, вихід: 95 %) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,77 (д, 1H, J=9,9 Гц), 6,71 (т, 1H, J=9,6 Гц), 5,56 (т, 1H, J=7,8 Гц), 4,71 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,14 (с, 1H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

25 ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

Синтез проміжного продукту 20b



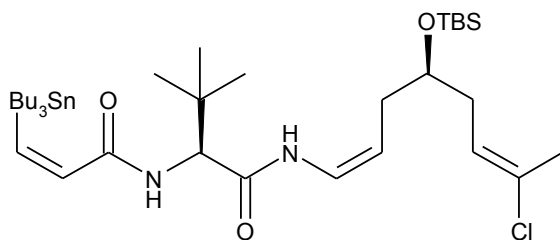
30 Розчин захищеного амінопохідного 19b (255 мг, 0,52 ммоль) в етиленгліколі (15 мл) нагрівають при температурі 200 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють DCM, гасять за допомогою насиченого сольового розчину і виливають у воду. Додають декілька крапель 3М розчину NaOH доти, поки pH розчину не досягне 14, і потім ретельно екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним

35 Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують у вакуумі, одержуючи первинний амін 20b (170 мг, вихід: 85 %) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,27 (д, 1H, J=10,2 Гц), 6,76 (дд, 1H, J=11,1, 9,6 Гц), 5,61 (т, 1H, J=7,8 Гц), 4,80-4,72 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,31 (д, 1H, J=3,6 Гц), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 4H), 2,03 (с, 3H), 1,59 (ушир.с, 2H), 1,00 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,82 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,05 (с, 6H).

40 ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 172,1, 131,1, 124,1, 122,5, 107,4, 71,5, 60,2, 36,2, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0, 18,3, 16,1, -4,3, -4,4.

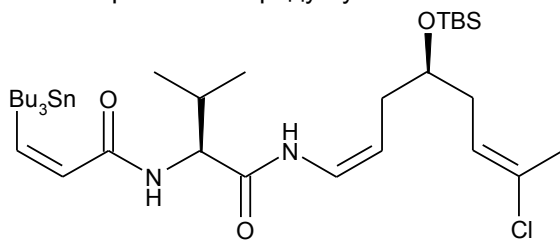
Синтез проміжного продукту 21a



До розчину аміну 20a (918 мг, 2,27 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (10:1, 39,6 мл) додають розчин (Z)-3-трибутилстанілакрилової кислоти (1028 мг, 2,84 ммоль) в безводному DCM, в атмосфері азоту, і потім охолоджують до температури 0 °С. До розчину додають діізопропілетиламін (DIPEA) (0,6 мл, 3,4 ммоль), 1-гідроксі-7-азабензотриазол (HOAt) (310 мг, 2,27 ммоль) і N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронійгексафторфосфат (HATU) (860 мг, 2,27 ммоль), і, через 30 хвилин, охолоджувальну баню відставляють. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1), одержуючи амід 21a (1,11 г, вихід: 66 %) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,63 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,97 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,75 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,72 (т, 1H, J=9,5 Гц), 6,50 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,56 (т, 1H, J=6,6 Гц), 4,83 (кв, 1H, J=9,0 Гц), 4,41 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,76 (м, 1H), 2,17 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 1,45 (м, 6H), 1,25 (м, 8H), 1,0 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,84 (м, 13H), 0,06 (с, 6H).

Синтез проміжного продукту 21b

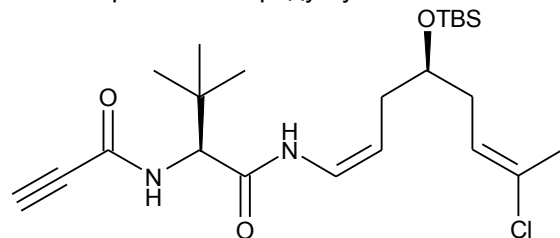


До розчину аміну 20b (170 мг, 0,437 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (10:1, 7,7 мл) додають розчин (Z)-3-трибутилстанілакрилової кислоти (197,2 мг, 0,546 ммоль) в безводному DCM, в атмосфері азоту, і потім охолоджують до температури 0 °С. До розчину додають DIPEA (0,11 мл, 0,655 ммоль), HOAt (59,4 мг, 0,437 ммоль) і HATU (166 мг, 0,437 ммоль), і, через 30 хвилин, охолоджувальну баню відставляють. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1), одержуючи амід 21b (250 мг, вихід: 78 %) у вигляді піни білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,94 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,00 (д, 1H, J=5, 12,3 Гц), 6,75 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,72 (т, 1H, J=9,5 Гц), 6,50 (д, 1H, J=9,0 Гц), 5,56 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,83 (кв, 1H, J=9,0 Гц), 4,41 (т, 1H, J=9,0 Гц), 3,76 (м, 1H), 2,17 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 1,45 (м, 7H), 1,25 (м, 8H), 0,88 (с, 9H), 0,84 (м, 19H), 0,06 (с, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

Синтез проміжного продукту 22a



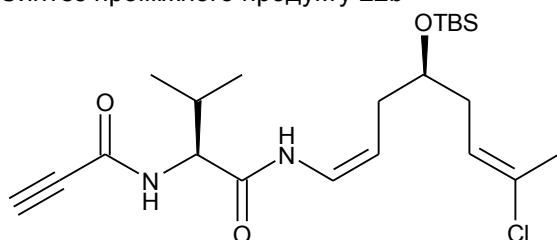
До розчину продукту 20a (120 мг, 0,30 ммоль) і пропіолової кислоти (23 мкл, 0,37 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (10:1, 4,2 мл), при температурі 0 °С, додають HATU (113 мг, 0,30 ммоль), HOAt (40 мг, 0,30 ммоль) і DIPEA (0,78 мкл, 0,44 ммоль). Реакційну суміш перемішують

при температурі 0 °C протягом 30 хвилин і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш обробляють за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрати промивають водою. Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску, сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (суміш

5 етилацетат/гексани), одержуючи чисту сполуку 22a (50 мг, вихід: 40 %).
 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,20 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 6,83 (д, 1H, $J=\text{Гц}$), 6,72 (т, 1H, $J=9,3$ Гц), 5,55 (т, 1H, $J=6,9$ Гц), 4,88 (кв, 1H, $J=\text{Гц}$), 4,58 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 3,75 (м, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,17 (м, 4H), 2,00 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

10 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 167,5, 152,1, 131,0, 124,1, 122,3, 109,4, 77,1, 74,8, 71,7, 60,9, 36,5, 35,7, 33,8, 26,7, 26,1, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Синтез проміжного продукту 22b



До розчину продукту 20b (200 мг, 0,51 ммоль) і пропіолової кислоти (39 мкл, 0,64 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (10:1, 8 мл), при температурі 0 °C, додають HATU (194 мг, 0,51 ммоль), HOAt (69 мг, 0,51 ммоль) і DIPEA (133 мкл, 0,76 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 30 хвилин і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш обробляють за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрати промивають водою. Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску, сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (суміш

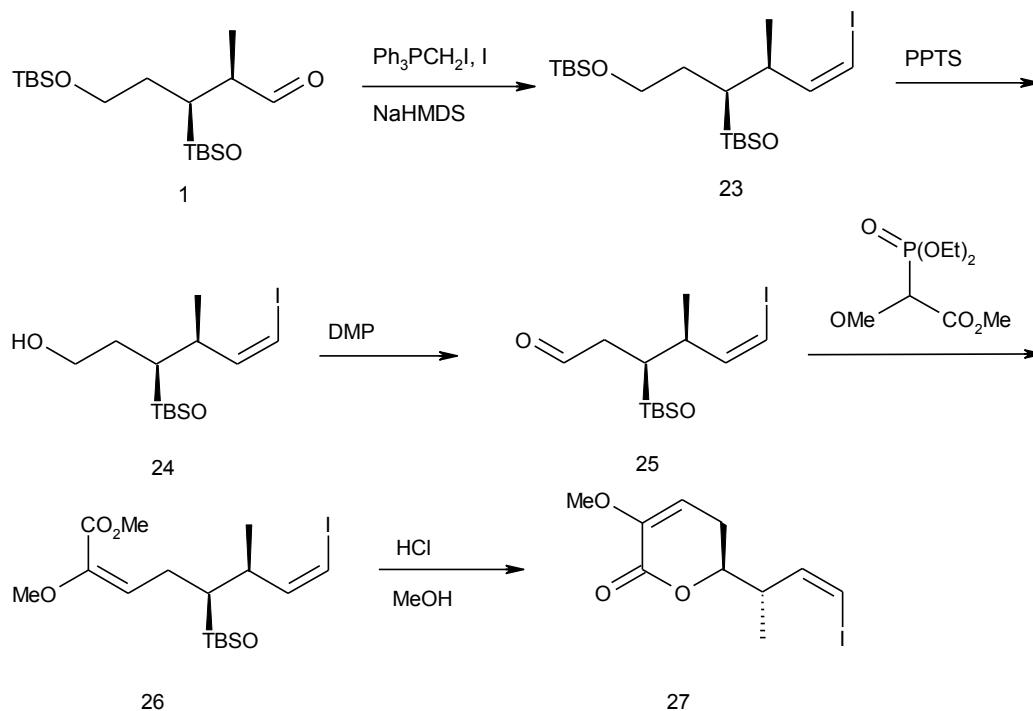
20 етилацетат/гексани), одержуючи чисту сполуку 22b (150 мг, вихід: 67 %).
 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,02 (д, 1H, $J=11\text{A}$ Гц), 6,75 (дд, 1H, $J=20, 10,8, 9,0$ Гц), 6,53 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 5,58 (дд, 1H, $J=9,0, 7,8$ Гц), 4,87 (кв, 1H, $J=7,8$ Гц), 4,33 (дд, 1H, $J=8,7, 6,3$ Гц), 3,84-3,76 (м, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,23-2,11 (м, 5H), 2,05-2,03 (м, 3H), 0,99 (д, 6H, $J=6,9$ Гц), 0,89 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

25 Приклад 3

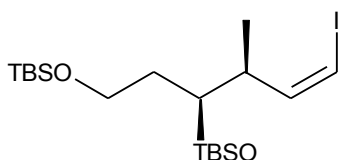
Синтез фрагмента 27

На схемі 3 представлений приклад синтезу фрагмента 27.

Схема 3



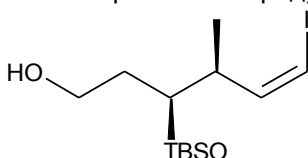
Синтез проміжного продукту 23



До суспензії йодметилтрифенілфосфоніййодиду (Gilbert Stork K.Z., Tetrahedron letters, 1989, 30(17), 2173) (6,6 г, 12,47 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл), при температурі 0 °С, через краплинну лійку повільно додають 1М розчин натріюгексаметилдисилазану (NaHMDS) (12,5 мл, 12,47 ммоль), протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 5 хвилин, розчин охолоджують до температури -78 °С і потім через канюлю додають 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2 (1H)-піримідинон (DMPU) (3,02 мл, 24,95 ммоль), потім альдегід 1 (1,80 г, 4,99 ммоль), розчинений в безводному ТГФ (50 мл). Підтримують температуру -78 °С, поки перемішують реакційну суміш протягом 2 годин. Додають гексан (200 мл) і одержану суспензію відфільтровують через целіт (Celite®) і промивають за допомогою додаткової кількості гексану (200 мл). Фільтрат випарюють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 100:0 до 20:1), одержуючи 1,64 г (вихід: 68 %) йодиду 23.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,18-6,09 (м, 2H), 3,79 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 0,96 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,89 (м, 18H), 0,04 (м, 12H).

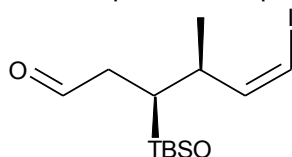
Синтез проміжного продукту 24



До розчину йодиду 23 (520 мг, 1,07 ммоль) в етанолі (5,3 мл) додають піридиній-п-толуолсульфонат (PPTS) (94,4 мг, 0,38 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = 4:1), одержуючи 380 мг (вихід: 87 %) спирту 24.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,20 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,08 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 3H), 2,69 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 0,99 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,90 (м, 9H), 0,09 (м, 6H).

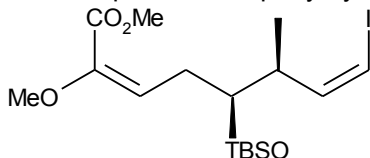
Синтез проміжного продукту 25



До охолодженого до температури 0 °С розчину спирту 24 (380 мг, 1,03 ммоль) в безводному DCM (10,3 мл) додають періодинан Десс-Мартіна (870 мг, 2,05 ммоль). Через 1 годину, додають насичений водний розчин NaHCO₃ (50 мл) і органічний шар відфільтровують, сушать над безводним MgSO₄ і концентрують у вакуумі. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = 1:1), одержуючи 350 мг (вихід: 93 %) альдегіду 25.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,82 (т, 1H, J=2,1 Гц), 6,26 (дд, 1H, J=0,6, 7,5 Гц), 6,05 (дд, 1H, J=1,5, 9,0 Гц), 4,14 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,58 (м, 2H), 1,01 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,87 (м, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 26



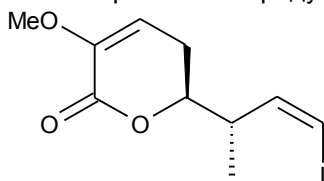
До розчину діетил(метокси[метоксикарбоніл]метил)фосфонату (362 мг, 1,42 ммоль) і 18-краун-6 (754 мг, 2,85 ммоль) в безводному ТГФ (27 мл), перемішуваного в атмосфері аргону, при температурі -78 °С, по краплях додають 0,5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDS) (2,85 мл, 1,42 ммоль). Через 15 хвилин, по краплях додають альдегід 25 (350 мг, 0,95 ммоль) в безводному ТГФ (14 мл), протягом 30 хвилин, і перемішують при температурі -78 °С протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш гасять за допомогою насиченого розчину NH₄Cl (20 мл), нагрівають до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном (50 мл). Органічну

фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 20:1), одержуючи 370 мг (вихід: 86 %) чистого (E)-26.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 6,12 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 6,03 (м, 1H), 5,32 (т, 1H, $J=7,5$ Гц), 3,78 (с, 3H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,69 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 0,97 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

5

Синтез проміжного продукту 27



До розчину складного ефіру 26 (95 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (3,15 мл), при кімнатній температурі, додають 37 % розчин HCl (26 мкл) і реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Потім суміш нейтралізують за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 ($\text{pH}=7-8$) і органічний розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану суспензію екстрагують дихлорметаном (4 рази по 20 мл), сушать і випарюють. Здійснюють фільтрацію за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 10:1 до 2:1), одержуючи 210 мг (вихід: 84 %) лактону 27.

10

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 6,32 (дд, 1H, $J=0,6, 7,5$ Гц), 6,08 (дд, 1H, $J=1,5, 9,3$ Гц), 5,62 (дд, 1H, $J=3,0, 6,3$ Гц), 4,28 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,13 (д, 3H, $J=6,6$ Гц).

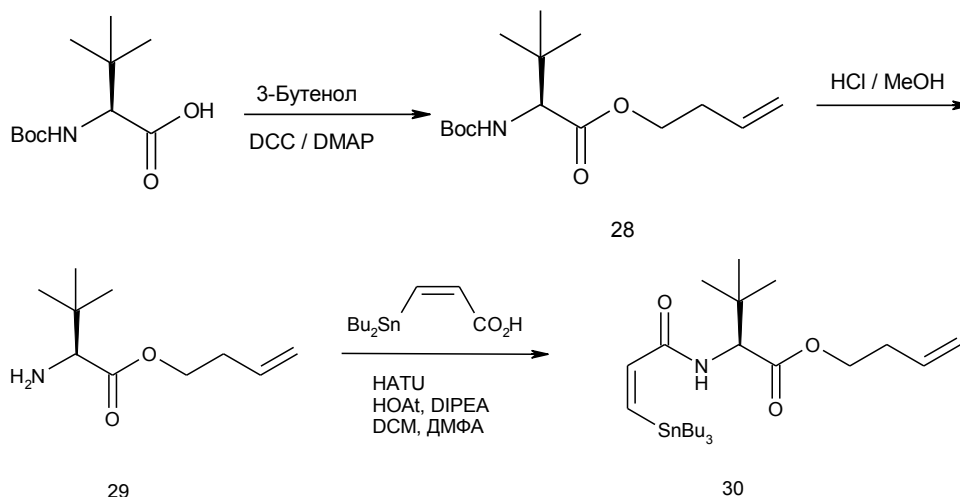
15

Приклад 4

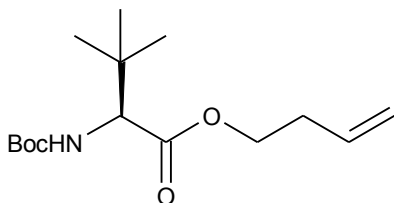
Синтез фрагмента 30 На схемі 4 представлений приклад синтезу фрагмента 30.

20

Схема 4



Синтез проміжного продукту 28



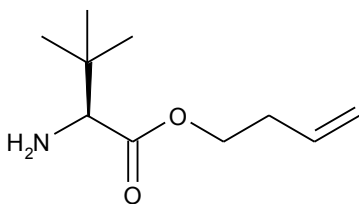
25

До суміші L-Вос-трет-лейцину (300 мг, 1,3 ммоль) в безводному DCM (13 мл) і дициклогексилкарбодіміду (DCC) (295 мг, 1,43 ммоль), при температурі 0°C , в атмосфері азоту, додають 3-бутенол (0,3 мл, 3,9 ммоль) і диметиламінопіридин (DMAP) (15,9 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при температурі 0°C і протягом 4 годин при кімнатній температурі. Органічний розчинник випарюють при зниженому тиску і одержану тверду речовину очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 10:1), одержуючи складний ефір 28 (300 мг, вихід: 81 %).

30

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 5,82-5,71 (м, 1H), 5,14-5,06 (м, 2H), 4,24-4,12 (м, 2H), 4,08 (д, 1H, $J=9,8$ Гц), 2,41 (кв, 2H, $J=6,7$ Гц), 1,43 (с, 9H), 0,96 (с, 9H).

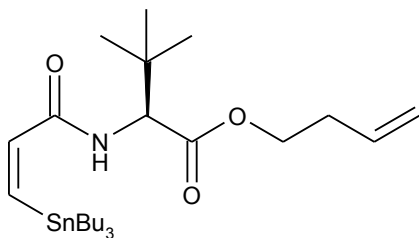
Синтез проміжного продукту 29



Розчин складного ефіру 28 (180 мг, 0,63 ммоль) в 1М розчині HCl в метанолі (3,6 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Органічний розчинник випарюють при зниженому тиску і одержану тверду речовину розчиняють в DCM і промивають водою, одержану органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і розчинник випарюють, одержуючи 116 мг (вихід: 100 %) продукту 29.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 5,85-5,72 (м, 1H), 5,15-5,06 (м, 2H), 4,16 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,15 (с, 1H), 4,44-4,37 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).

Синтез проміжного продукту 30



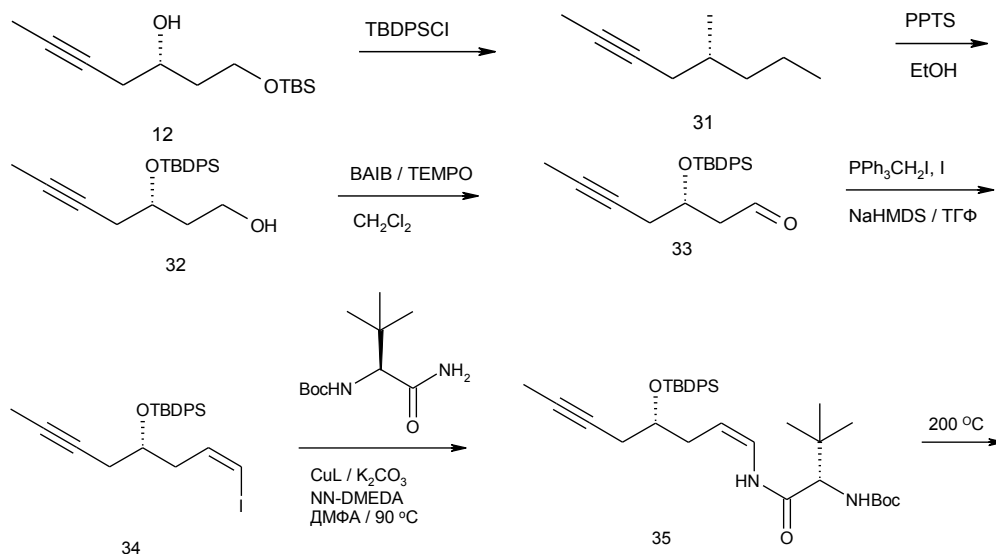
DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль), HOAt (123,3 мг, 0,9 ммоль) і HATU (345 мг, 0,9 ммоль) додають до розчину продукту 29 (168 мг, 0,9 ммоль) і (Z)-3-трибутилстанілакрилової кислоти (393 мг, 1,2 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (10:1, 14 мл), при температурі 0 °С, в атмосфері аргону. Через 2 години, охолоджувальну баню відставляють і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/ЕтОАс = від 15:1 до 10:1), одержуючи продукт 30 (340 мг, вихід: 72 %).

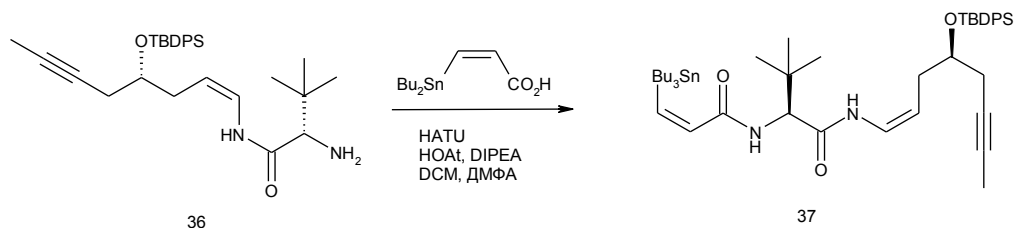
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,01 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,75 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,03 (д, 1H, J=9,73 Гц), 5,84-5,69 (м, 1H), 5,14-5,05 (м, 2H), 4,60 (д, 1H, J=9,76 Гц), 4,19-4,14 (м, 2H), 2,40 (кв, 2H, J=6,70 Гц), 1,48-1,40 (м, 6H), 1,31-1,19 (м, 6H), 0,96 (с, 9H), 0,93-0,83 (м, 15H).

Приклад 5 Синтез фрагмента 37

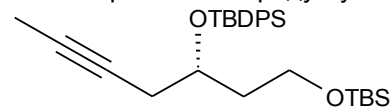
На схемі 5 представлений синтез фрагмента 37.

Схема 5





Синтез проміжного продукту 31

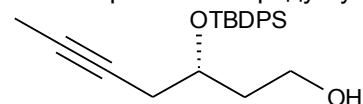


Розчин спирту 12 (2,88 г, 11,9 ммоль), трет-бутилдифенілсилілхлориду (4,39 мл, 16,89 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (43,6 мг) в ДМФА (14 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляють водою і екстрагують Et₂O, і органічну фазу промивають за допомогою насиченого сольового розчину, сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/EtOAc = 95:1), одержуючи силільний ефір 31 (5,3 г, вихід: 93 %) у вигляді безбарвної рідини.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (м, 4H), 7,40-7,34 (м, 6H), 3,99-3,95 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 2H), 2,23-2,22 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,69 (т, 3H, J=2,7 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 136,1, 134,6, 129,7, 127,8, 77,8, 76,2, 69,9, 60,1, 39,6, 27,5, 27,2, 26,2, 19,6, 18,5, 3,7, -5,1.

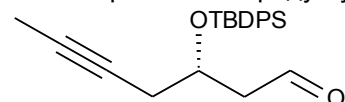
Синтез проміжного продукту 32



PPTS (837,7 мг, 3,33 ммоль) додають, у вигляді однієї порції, до розчину продукту 31 (4 г, 8,33 ммоль) в етанолі (80 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють DCM і промивають за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃. Органічний шар екстрагують, сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/EtOAc = 95:1), одержуючи силільний ефір 32 (2,12 г, вихід: 69 %), у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,63 (м, 4H), 7,45-7,26 (м, 6H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,79 (т, 3H, J=2,4 Гц), 1,07 (с, 9H).

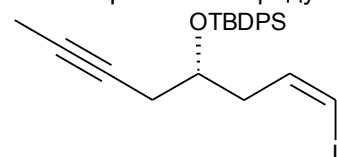
Синтез проміжного продукту 33



(Діацетоксид)бензол (BAIB) (1,93 г, 6,00 ммоль) додають до розчину спирту 32 (2,0 г, 5,46 ммоль) і 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду (ТЕМПО) (85 мг, 0,55 ммоль) в безводному дихлорметані (27 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин доти, поки спирт більше не буде виявлятися (ТШХ), і потім її гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують DCM (3 рази по 500 мл). Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 10:1), одержуючи продукт 33 у вигляді безбарвного масла (1,64 г, вихід: 82 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,72 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 4H), 7,45-7,26 (м, 6H), 4,29 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,04 (с, 9H).

Синтез проміжного продукту 34



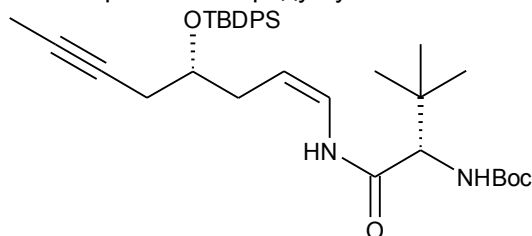
До суспензії йодметилтрифенілфосфоніййодиду (3,14 г, 6,04 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл), при кімнатній температурі, повільно додають 1М розчин NaHMDS в ТГФ (6,0 мл). Після перемішування протягом 2 хвилин, суміш жовтого кольору охолоджують до температури -78 °C і

потім додають розчин продукту 33 (1,57 г, 4,31 ммоль) в безводному ТГФ (35 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі -78 °С протягом 2 годин і при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, розбавляють гексаном і відфільтровують через шар целіту (Celite®). Шар целіту промивають гексаном і об'єднані фільтрати випарюють при зниженому тиску, і одержане

масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = 50:1), одержуючи продукт 34 у вигляді масла жовтого кольору (1,31 г, вихід: 62 %).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (м, 4H), 7,44-7,34 (м, 6H), 6,27-6,24 (м, 2H), 3,99-3,95 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 2H), 2,27-2,23 (м, 2H), 1,71 (т, 3H, J=2,7 Гц), 1,07 (с, 9H).

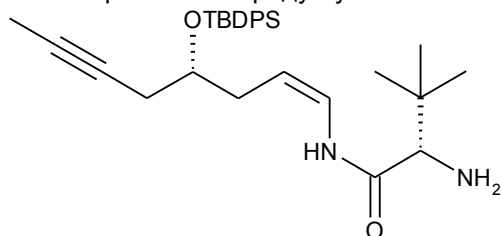
Синтез проміжного продукту 35



У пробірку Шленка, що герметично закривається, вводять йодид міді(I) (85,1 мг, 0,447 ммоль), карбонат калію (0,618 г, 4,47 ммоль) і Boc-трет-LeuCONH₂ (одержаний за методикою, описаною Pozdnev V.F., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 7115-7118) (0,514 г, 2,23 ммоль), створюють вакуум і заповнюють аргонном. Додають N,N'-диметилетилендіамін (DMEDA) (0,095 мл, 0,89 ммоль), вінілйодид 34 (0,727 г, 1,49 ммоль) і безводний ДМФА (11 мл), в атмосфері аргону. Пробірку Шленка герметично закривають, нагрівають при температурі 90 °С протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляють EtOAc і гасять водою. Органічний шар промивають водою і сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1). Проміжний продукт 35 (388 мг, вихід: 44 %) одержують у вигляді масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (м, 4H), 7,53 (д, 1H, J=10,5 Гц), 7,43-7,26 (м, 6H), 6,73 (т, 1H, J=9,6 Гц), 5,29 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,06 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

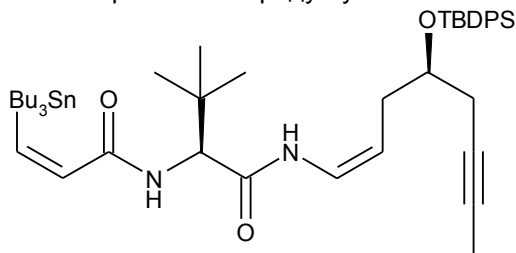
Синтез проміжного продукту 36



Розчин захищеного амінопохідного 35 (288 мг, 0,487 ммоль) в етиленгліколі (17 мл) нагрівають при температурі 200 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють DCM, гасять за допомогою насиченого сольового розчину і виливають у воду. Додають декілька крапель 3М розчину NaOH доти, поки pH розчину не досягне 14, і потім ретельно екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують у вакуумі, одержуючи первинний амін 36 (165 мг, вихід: 69 %) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,46 (д, 1H, J=11,1 Гц), 7,71-7,63 (м, 4H), 7,45-7,26 (м, 6H), 6,76 (т, 1H, J=10,2 Гц), 4,77 (кв, 1H, J=10,2 Гц), 3,89 (м, 1H), 3,06 (с, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,98 (с, 9H).

Синтез проміжного продукту 37



До розчину аміну 36 (221 мг, 0,450 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (4:1, 5 мл) додають розчин (Z)-3-трибутилстанілакрилової кислоти (195 мг, 0,54 ммоль) в безводному DCM, в атмосфері аргону, і потім охолоджують до температури 0 °С. До розчину додають DIPEA (0,094 мл, 0,54 ммоль), HOAt (73,5 мг, 0,54 ммоль) і HATU (205 мг, 0,54 ммоль) і, через 30

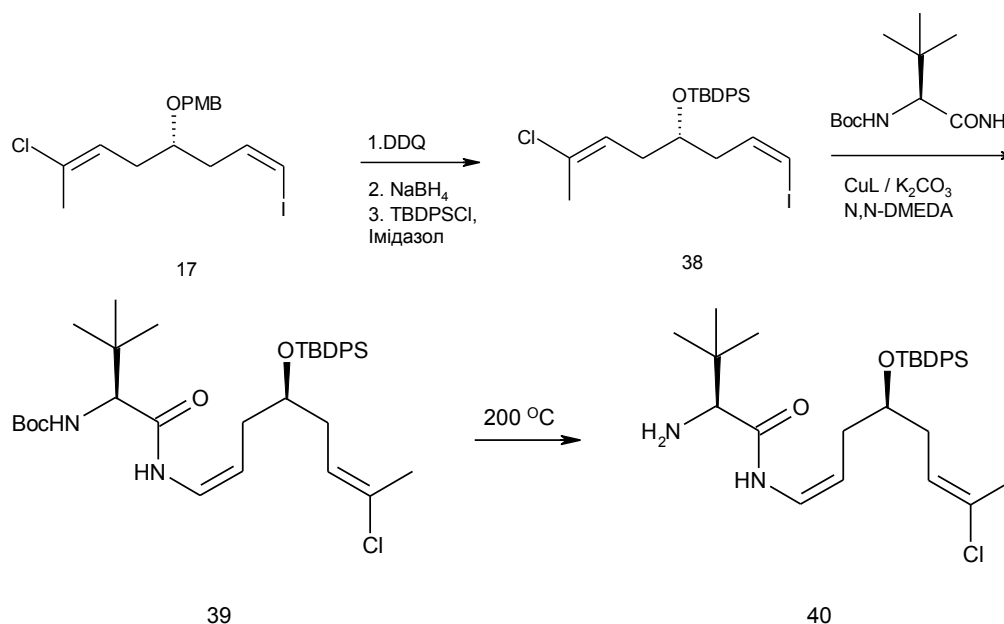
хвилин, охолоджувальну баню відсталяють. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl , виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/ EtOAc = від 20:1 до 15:1), одержуючи амід 37 (288 мг, вихід: 77 %) у вигляді масла.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,70-7,66 (м, 4H), 7,61 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 7,42-7,38 (м, 6H), 7,02 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 6,77-6,70 (м, 2H), 6,28 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 4,82 (кв, 1H, $J=8,4$ Гц), 4,36 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 3,89-3,86 (м, 1H), 2,39-2,24 (м, 4H), 1,94 (с, 3H), 1,50-1,41 (м, 6H), 1,30-1,23 (м, 6H), 1,07 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,92-0,84 (м, 15H).

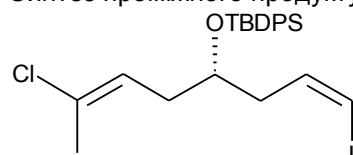
Приклад 6

Синтез фрагмента 40 На схемі 6 представлений синтез фрагмента 40.

Схема 6



Синтез проміжного продукту 38



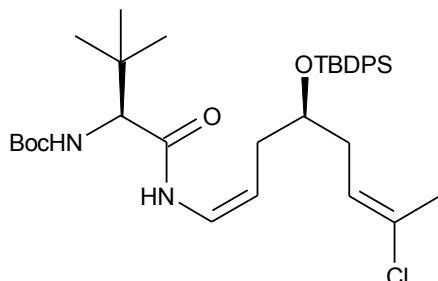
2,3-Дихлор-5,6-диціано-п-бензохінон (DDQ) (8,70 г, 38 ммоль) додають до розчину продукту 17 (12 г, 30 ммоль) в суміші дихлорметан- H_2O (20:1, 236 мл), в атмосфері аргону, при кімнатній температурі. Через 1,5 години (гексан/ EtOAc =4:1, ТШХ показує відсутність вихідної речовини), реакційну суміш гасять шляхом виливання в Et_2O (400 мл) і промивання за допомогою 1М водного розчину NaOH (3 рази по 200 мл) і насиченого сольового розчину (200 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Хроматографічне відділення п-метоксибензальдегіду полегшується відновленням до п-метоксибензилового спирту. По закінченні цього, розчин одержаного залишку в MeOH (236 мл) з NaBH_4 (1,5 г, 38 ммоль), в атмосфері аргону, витримують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасять шляхом виливання в Et_2O (400 мл) і промивання за допомогою 1М водного розчину HCl (200 мл) і насиченого сольового розчину (200 мл). Органічну фазу сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Одержане масло очищають на силікагелі (гексан/ EtOAc = від 10:1 до 4:1), одержуючи вторинний спирт у вигляді безбарвного масла (6 г, вихід: 73 %).

До розчину вторинного спирту (6 г, 21 ммоль) в безводному ДМФА (25 мл), в атмосфері аргону і при кімнатній температурі, по частинах, додають імідазол (3,3 г, 48,6 ммоль), потім трет-бутилдифенілсилілхлорид (TBDPSCl) (7,6 мл, 29,3 ммоль) і DMAP (77 мг, 0,63 ммоль).

Суміш перемішують протягом ночі і в цей момент часу сирий продукт гасять водою (30 мл) і екстрагують Et₂O (3 рази по 30 мл). Об'єднані органічні шари ретельно промивають за допомогою води і насиченого сольового розчину. Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/EtOAc = від 100:1 до 30:1), одержуючи продукт 38 (9,6 г, вихід: 92 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,67 (м, 4H), 7,45-7,37 (м, 6H), 6,25 (м, 2H), 5,51 (т, 1H, J=7,8 Гц), 3,89 (м, 1H), 2,30 (т, 2H, J=5,5 Гц), 2,14 (т, 2H, J=6,4 Гц), 1,85 (с, 3H), 1,07 (с, 9H).

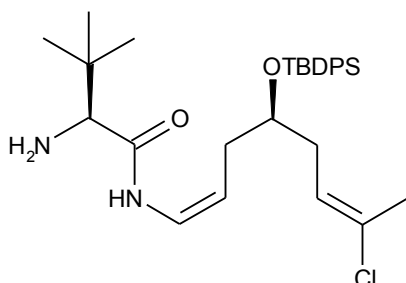
Синтез проміжного продукту 39



У пробірку Шленка, що герметично закривається, вводять йодид міді(I) (1,05 г, 5,54 ммоль), карбонат калію (7,65 г, 55,4 ммоль) і Boc-трет-LeuCONH₂ (одержаний за методикою, описаною Pozdnev V.F., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 7115-7118) (6,8 г, 29,6 ммоль), створюють вакуум і заповнюють аргонном. Додають N,N'-диметилетилендіамін (DMEDA) (1,18 мл, 11,1 ммоль), вінілйодид 38 (9,7 г, 18,5 ммоль) і безводний ДМФА (92 мл), в атмосфері аргону. Пробірку Шленка герметично закривають, нагрівають при температурі 90 °C протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляють EtOAc і гасять водою. Органічний шар промивають водою і сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1), одержуючи сполуку 39 (5,8 г, вихід: 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,67 (м, 4H), 7,47-7,37 (м, 6H), 7,02 (д, 1H, J=10,2 Гц), 6,67 (т, 1H, J=9,4 Гц), 5,51 (т, 1H, J=7,3 Гц), 5,23 (д, 1H, J=8,4 Гц), 4,72 (кв, 1H, J=8,1 Гц), 3,81 (м, 2H), 2,18-2,04 (м, 4H), 1,86 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,05 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

Синтез сполуки 40



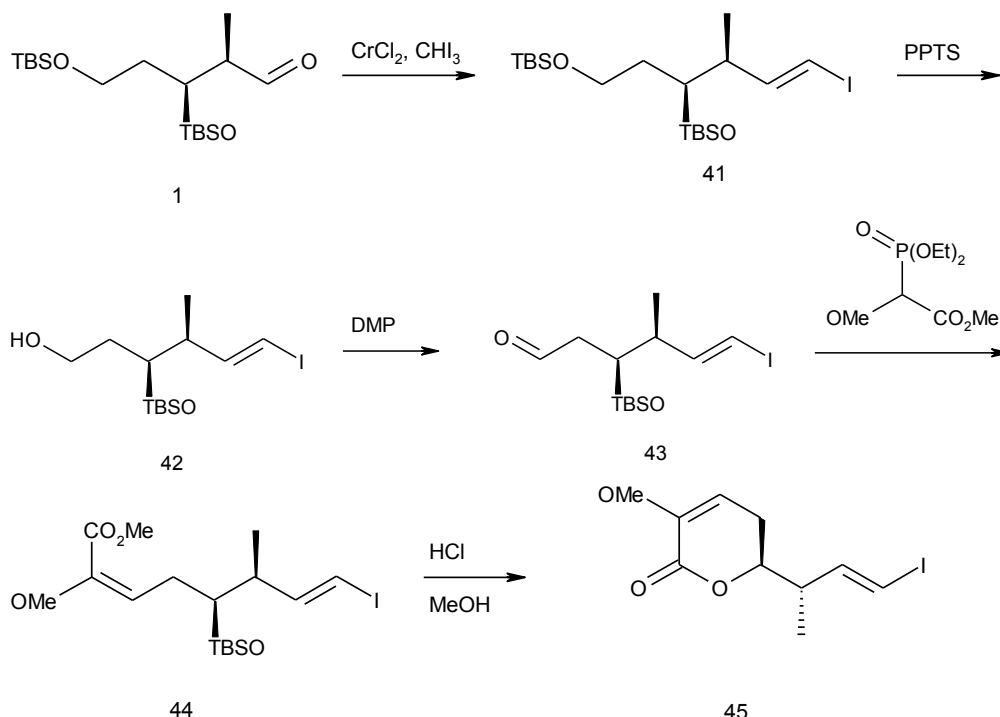
Розчин захищеного амінопохідного 39 (4,75 г, 7,6 ммоль) в етиленгліколі (140 мл) нагрівають при температурі 200 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють дихлорметаном, гасять за допомогою насиченого сольового розчину і виливають у воду. Додають декілька крапель 3М розчину NaOH доти, поки pH розчину не досягне 14, і потім ретельно екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи первинний амін 40 (3,8 г, вихід: 95 %) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,66 (д, 1H, J=10,5 Гц), 7,66 (м, 4H), 7,47-7,33 (м, 6H), 6,71 (т, 1H, J=9,3 Гц), 5,53 (т, 1H, J=8,3 Гц), 4,72 (кв, 1H, J=8,4 Гц), 3,83 (м, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,22-2,05 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).

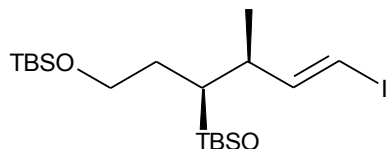
Приклад 7 Синтез фрагмента 45

На схемі 7 представлений приклад синтезу фрагмента 45.

Схема 7



Синтез проміжного продукту 41



5

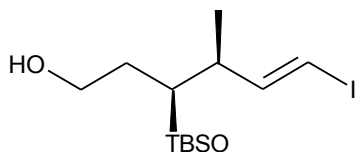
До розчину безводного CrCl_2 (2,03 г, 16,55 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл), при температурі 0°C , додають розчин альдегіду 1 (0,995 г, 2,76 ммоль) і йодоформу (2,17 г, 5,52 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл). Після 4 годин перемішування при температурі 23°C , суміш розбавляють Et_2O і відфільтровують через целіт (Celite®). Фільтрат концентрують, одержуючи залишок, який очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/дихлорметан = від 50:1 до 5:1), одержуючи вінілідид 41 (0,79 г, вихід: 57 %) у вигляді масла злегка жовтого кольору.

10

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 6,58 (дд, 1H, $J=14,5$, 6,7 Гц), 5,98 (дд, 1H, $J=14,5$, 1,3 Гц), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,67-3,59 (м, 2H), 2,37-2,32 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 2H), 0,96 (д, 3H, $J=7,2$ Гц), 0,89 (м, 18H), 0,04 (м, 12H).

15

Синтез проміжного продукту 42



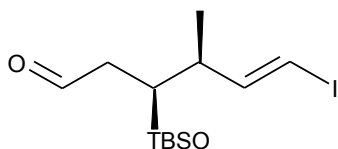
До розчину йодиду 41 (786 мг, 1,58 ммоль) в EtOH (15 мл) додають піридиній-п-толуолсульфонат (PPTS) (139 мг, 0,55 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 4:1), одержуючи 379,7 мг (вихід: 63 %) спирту 42 у вигляді безбарвного масла.

20

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 6,56 (дд, 1H, $J=14,5$, 6,7 Гц), 6,01 (дд, 1H, $J=14,5$, 1,3 Гц), 3,78-3,3,69 (м, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 2H), 1,00 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 0,90 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,07 (с, 3H).

25

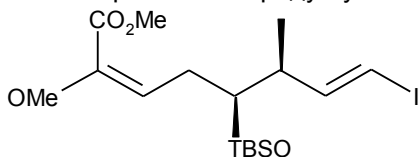
Синтез проміжного продукту 43



При температурі 0 °С, до розчину спирту 42 (389 мг, 1,01 ммоль) в безводному DCM (10 мл) додають періодинан Десс-Мартіна (644 мг, 1,52 ммоль). Після 1 години перемішування при температурі 0 °С і 30 хвилин при температурі 23 °С, реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃. Органічний шар відфільтровують, сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 2:1), одержуючи 349,3 мг (вихід: 90 %) альдегіду 43 у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,77 (т, 1H, J=2,1 Гц), 6,52 (дд, 1H, J=14,7, 7,5 Гц), 6,05 (дд, 1H, J=14,7, 1,2 Гц), 4,12-4,07 (м, 1H), 2,52-2,47 (м, 2H), 2,43-2,36 (м, 1H), 0,98 (д, 3H, J=7,2 Гц), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

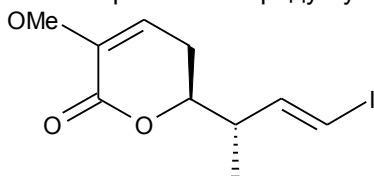
Синтез проміжного продукту 44



До розчину діетил(метокси[метоксикарбоніл]метил)фосфонату (348,4 мг, 1,37 ммоль) і 18-краун-6 (722,3 мг, 2,73 ммоль) в безводному ТГФ (13 мл), перемішаного в атмосфері аргону, при температурі -78 °С, по краплях додають 0.5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDS) в толуолі (2,74 мл, 1,37 ммоль). Через 15 хвилин, по краплях додають альдегід 43 (349,4 мг, 0,91 ммоль) в безводному ТГФ (9 мл), протягом 30 хвилин, і перемішують при температурі -78 °С протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl (20 мл), нагрівають до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном (50 мл). Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 30:1 до 5:1), одержуючи 410 мг (вихід: 99 %) продукту 44 у вигляді суміші E/Z-ізомерів (регіоселективність >5:1, визначена за допомогою ¹H-ЯМР).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) для (2E, 7E)-44 δ: 6,51 (дд, 1H, J=14,4, 7,8 Гц), 5,97 (дд, 1H, J=14,4, 1,2 Гц), 5,29 (т, 1H, J=7,7 Гц), 3,82 (с, 3H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,39-2,21 (м, 1H), 1,00 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Синтез проміжного продукту 45



До розчину складного ефіру 44 (410,9 мг, 0,90 ммоль) в MeOH (13,5 мл), при кімнатній температурі, додають 37 %-ний водний розчин HCl (160 мкл) і реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Потім суміш нейтралізують за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (pH=7-8) і органічний розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану суспензію екстрагують за допомогою дихлорметану (4 рази по 20 мл), сушать і випарюють. Сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 10:1 до 2:1), одержуючи 192 мг (вихід: 69 %) лактону 45 у вигляді твердої речовини білого кольору.

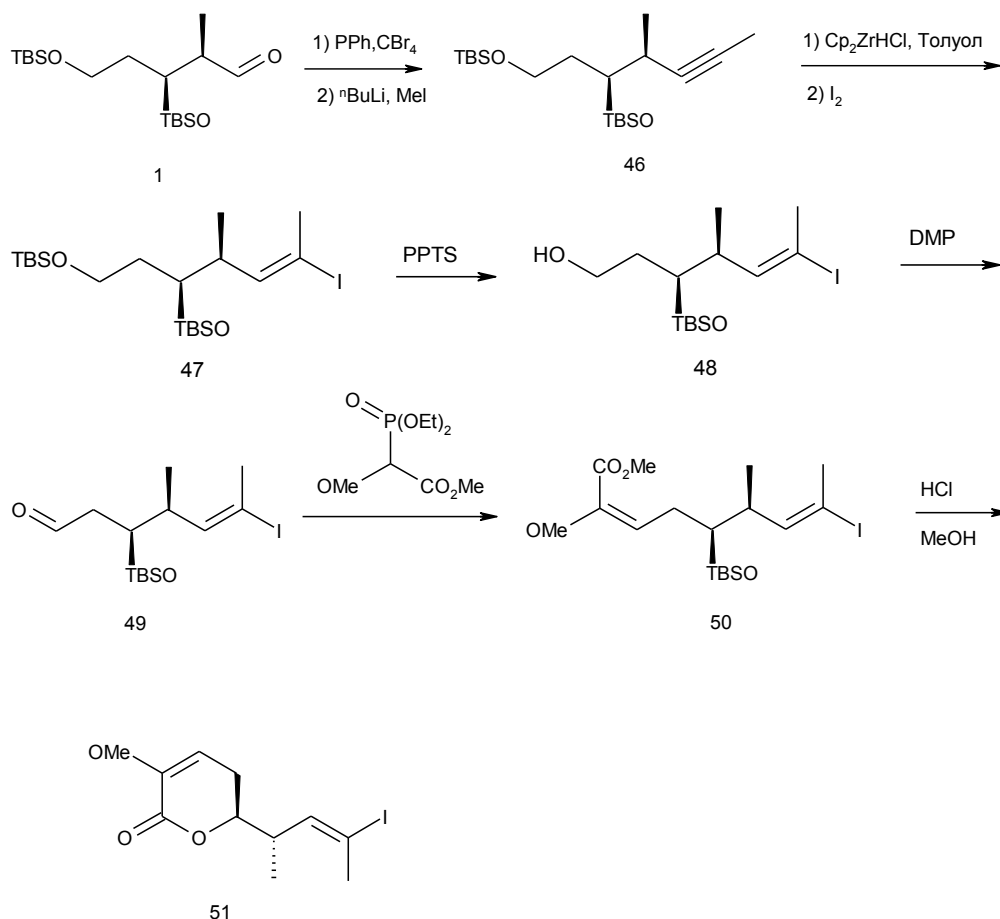
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,32 (дд, 1H, J=14,7, 8,4 Гц), 6,21 (дд, 1H, J=14,7, 1,2 Гц), 5,62 (дд, 1H, J=6,6, 2,7 Гц), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 2H), 1,14 (д, 3H, J=6,9 Гц).

MS (ES) [m/z] = 331,1 [M+Na]⁺.

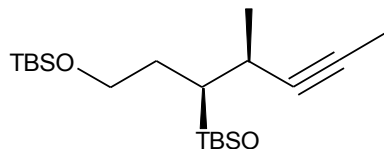
Приклад 8 Синтез фрагмента 51

На схемі 8 представлений приклад синтезу фрагмента 51.

Схема 8



Синтез проміжного продукту 46

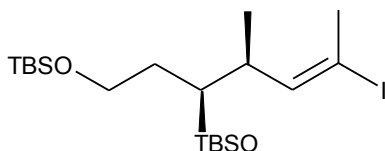


5

До розчину тетраброміду вуглецю (8,74 г, 26,35 ммоль) в безводному дихлорметані (26 мл) додають, по краплях, розчин трифенілфосфіну (1,38 г, 52,69 ммоль) в безводному DCM (50 мл), при температурі 0 °С. Розчин темно-жовтого кольору охолоджують до температури -78 °С і швидко додають альдегід 1 (4,75 г, 13,2 ммоль) в безводному DCM (13 мл). Одержану суміш перемішують при температурі -78 °С (30 хвилин) і при температурі 0 °С (10 хвилин). Реакційну суміш розбавляють Et₂O і потім промивають за допомогою насиченого сольового розчину. Водний шар екстрагують Et₂O і органічні шари об'єднують, сушать, відфільтровують і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою флеш-хроматографії (гексан/дихлорметан = 10:1), одержуючи 4,37 г (вихід: 66 %) вінілдиброміду у вигляді безбарвного масла. До розчину дибромолефіну в безводному ТГФ (80 мл) додають, по краплях, 2,5М розчин н-бутиллітію в гексані (7,03 мл), при температурі -78 °С. Реакційну суміш нагрівають до температури -25 °С і перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш знову охолоджують до температури -78 °С і, по краплях, додають метилйодид (0,55 мл, 8,79 ммоль) в безводному ТГФ (9 мл). Одержану суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують ще протягом 1 години. Реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, потім розбавляють Et₂O. Органічний шар сушать, відфільтровують і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою флеш-хроматографії (гексан/дихлорметан = від 50:1 до 5:1), одержуючи 2,77 мг (вихід: 89 %) алкіну 46 у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 3,74-3,66 (м, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,78 (с, 3H), 1,08 (д, 3H, J=7,2 Гц), 0,89 (м, 18H), 0,07 (с, 3H), 0,06 (с, 3H), 0,05 (с, 6H).

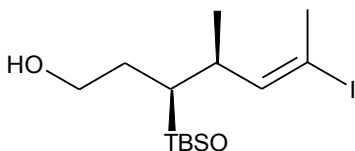
Синтез проміжного продукту 47



До розчину продукту 46 (200 мг, 0,56 ммоль) в безводному толуолі (7 мл), в атмосфері аргону і при температурі 23 °С, додають біс(циклопентадієніл)цирконій(IV)-хлоридгидрид (432,3 мг, 1,68 ммоль) і реакційну суміш перемішують при температурі 50 °С протягом 1 години. Після закінчення цього часу, реакційний розчин стає оранжевого кольору. Реакційну суміш охолоджують до температури 23 °С і, у вигляді однієї порції, додають йод (284,3 мг, 1,12 ммоль). Продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і реакційну суміш розбавляють гексаном і відфільтровують через целіт (Celite®). Фільтрат концентрують, одержуючи залишок, який очищають за допомогою флеш-хроматографії, елюючи сумішшю гексан/дихлорметан (від 10:1 до 1:2), одержуючи вініліодид 47 (140,4 мг, вихід: 49 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,07 (дд, 1H, J=9,9, 1,5 Гц), 3,72-3,67 (м, 1H), 3,65-3,61 (т, 2H, J=6,6 Гц), 2,53-2,47 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,68-1,61 (м, 2H), 0,92 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,89 (м, 18H), 0,05 (м, 12H).

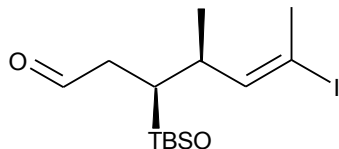
Синтез проміжного продукту 48



До розчину йодиду 47 (140,4 мг, 0,27 ммоль) в EtOH (2 мл) додають піридиній-п-толуолсульфонат (PPTS) (24 мг, 0,09 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = 4:1), одержуючи 90,3 мг (вихід: 83 %) спирту 48 у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 6,01 (дд, 1H, J=9,9, 1,5 Гц), 3,78-3,67 (м, 3H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 2H), 0,96 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 49

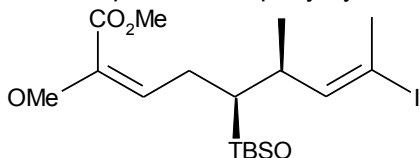


До охолодженого до температури 0 °С розчину спирту 48 (87 мг, 0,22 ммоль) в безводному DCM (2 мл) додають періодинан Десс-Мартіна (140 мг, 0,33 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при температурі 0 °С і протягом 30 хвилин при температурі 23 °С, реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃. Органічний шар відфільтровують, сушать над безводним Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 2:1), одержуючи 76,6 мг (вихід: 86 %) альдегіду 49 у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,79 (т, 1H, J=2,4 Гц), 5,98 (дд, 1H, J=9,9, 1,5 Гц), 4,02-3,97 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 0,97 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,87 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 201,5, 143,5, 95,1, 71,3, 49,3, 41,9, 28,3, 26,0, 18,2, 15,8, -4,2, -4,4.

Синтез проміжного продукту 50

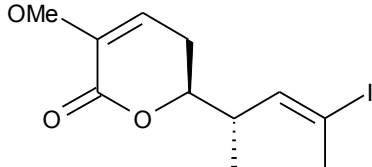


До розчину діетил(метокси[метоксикарбоніл]метил)фосфонату (73,7 мг, 0,29 ммоль) і 18-краун-6 (153,4 мг, 0,58 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл), перемішуваного в атмосфері аргону, при температурі -78 °С, по краплях додають 0,5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDS) в толуолі (0,58 мл, 0,29 ммоль). Через 15 хвилин, по краплях додають альдегід 49 (76,6 мг, 0,19 ммоль) в безводному ТГФ (2 мл), протягом 10 хвилин, і перемішують при

температурі -78 °С протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl , нагрівають до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 30:1 до 5:1), одержуючи 89,0 мг (вихід: 100 %) продукту 50 у вигляді суміші E/Z-ізомерів (регіоселективність >2,5:1, визначена за допомогою ^1H -ЯМР), у вигляді безбарвної маслянистої суміші.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) для (2E, 7E)-50 δ : 6,28 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 5,33 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 3,84 (с, 3H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 0,96 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,05 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 51



До розчину складного ефіру 50 (90,8 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (3 мл), при кімнатній температурі, додають 37 %-ний водний розчин HCl (34 мкл) і реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Потім суміш нейтралізують за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 (pH=7-8) і органічний розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану суспензію екстрагують дихлорметаном, сушать і випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 10:1 до 2:1), одержуючи 34 мг (вихід: 50 %) лактону 51 у вигляді твердої речовини білого кольору.

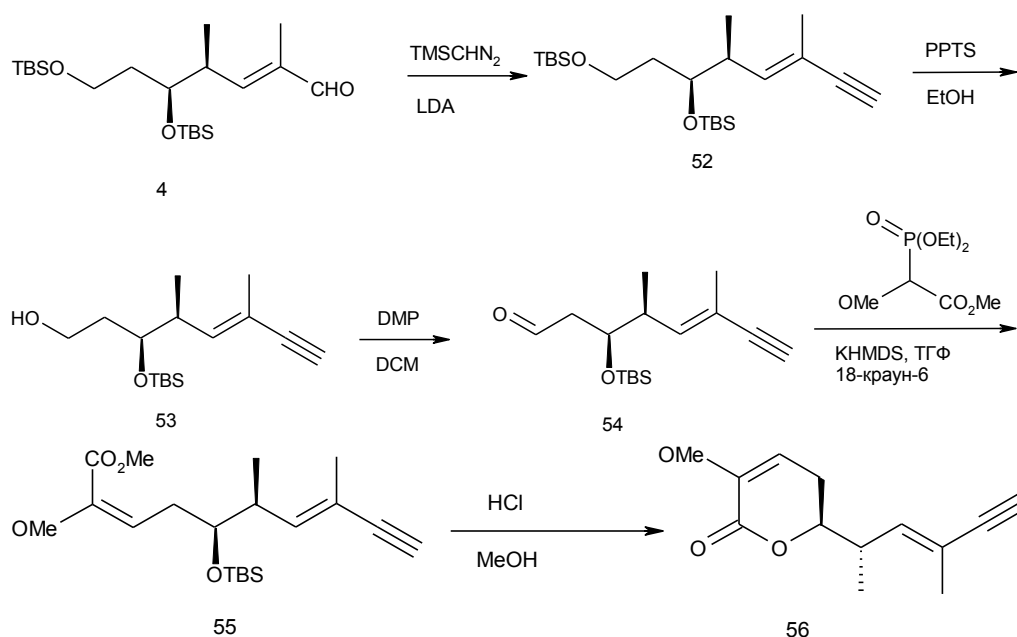
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 5,99 (дд, 1H, $J=9,9$, 1,2 Гц), 5,62 (дд, 1H, $J=5,1$, 4,2 Гц), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,11 (д, 3H, $J=6,6$ Гц).

Приклад 9

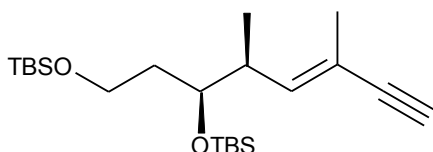
Синтез фрагмента 56

На схемі 9 представлений приклад синтезу фрагмента 56.

Схема 9



Синтез проміжного продукту 52



1,8 М розчин літійдіізопропіламід у суміші гептан/ТГФ/етилбензол (8,96 мл, 16,13 ммоль) розбавляють за допомогою 88 мл безводного ТГФ. Після охолодження до температури -78 °С, додають триметилсилілдіазометан (8,06 мл, 2М розчин в ТГФ, 16,13 ммоль) і одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин. Додають розчин продукту 4 (4,377 г, 10,75 ммоль) в

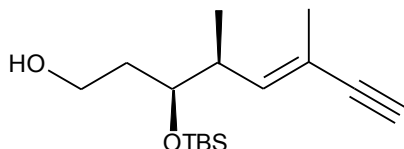
безводному ТГФ (35 мл) і залишають перемішуватися протягом 1 години при температурі -78°C і протягом 2 годин при температурі 23°C . Реакційну суміш додають до суміші води з льодом і екстрагують Et_2O . Об'єднані органічні шари сушать (безводний Na_2SO_4) і розчинник видаляють. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії, одержуючи 2,38 г (вихід: 55 %) продукту

52 у вигляді масла жовтого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 5,86 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 3,73-3,63 (м, 3H), 2,74 (с, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,70-1,63 (м, 2H), 0,93 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 0,88 (м, 18H), 0,04 (м, 12H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 143,3, 116,3, 87,1, 73,7, 72,8, 60,0, 38,6, 38,0, 26,1, 26,1, 18,5, 18,3, 17,4, 15,3, -4,2, -5,1.

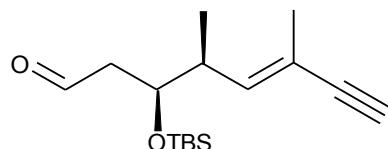
Синтез проміжного продукту 53



До розчину продукту 52 (2,05 г, 5,17 ммоль) в EtOH (50 мл), додають піридиний-п-толуолсульфонат (PPTS) (511,7 мг, 2,04 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин. Потім розчинник видаляють при зниженому тиску і одержане масло очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 4:1), одержуючи 1,055 г (вихід: 72 %) спирту 53 у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 5,76 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 3,73-3,63 (м, 3H), 2,79 (с, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,24 (ушир.с, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,70-1,60 (м, 2H), 0,95 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 0,88 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 54

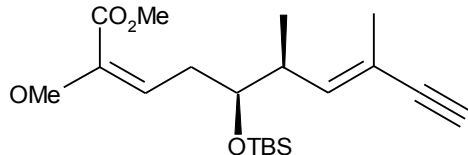


До охолодженого до температури 0°C розчину спирту 53 (140 мг, 0,48 ммоль) в безводному DCM (5 мл) додають перйодинан Десс-Мартіна (308,5 мг, 0,73 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при температурі 0°C і протягом 60 хвилин при температурі 23°C , реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 . Органічний шар відфільтровують, сушать над безводним Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/дихлорметан = від 5:1 до 1:1), одержуючи 100 мг (вихід: 73 %) альдегіду 54 у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 9,79 (т, 1H, $J=2,4$ Гц), 5,72 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 4,02-3,96 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,64-2,53 (м, 3H), 1,80 (с, 3H), 0,98 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 0,87 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 201,7, 141,2, 117,9, 86,6, 74,5, 71,8, 49,4, 39,7, 26,0, 18,2, 17,6, 16,2, -4,3, -4,4.

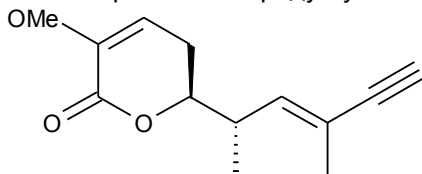
Синтез проміжного продукту 55



До розчину діетил(метокси[метоксикарбоніл]метил)фосфонату (768,6 мг, 3,02 ммоль) і 18-краун-6 (1,60 г, 6,06 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл), перемішуваного в атмосфері аргону, при температурі -78°C , по краплях додають 0,5М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (KHMDs) в толуолі (6,1 мл, 3,05 ммоль). Через 15 хвилин, по краплях додають альдегід 54 (578 мг, 2,02 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл), протягом 10 хвилин, і перемішують при температурі -78°C протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl , нагрівають до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном. Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 30:1 до 5:1), одержуючи 839,4 мг (вихід: >100 %) продукту 55 у вигляді безбарвної маслянистої суміші E/Z-ізомерів (регіоселективність >4:1, визначена за допомогою ^1H -ЯМР).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) для (2E, 7E)-55 δ : 5,73 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 5,33 (дд, 1H, $J=7,8, 6,9$ Гц), 3,80 (с, 3H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,73 (ушир.с, 1H), 2,58-2,44 (м, 2H), 1,72 (ушир.с, 3H), 0,95 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 0,85 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

Синтез проміжного продукту 56



5

До розчину складного ефіру 55 (839,4 мг, 2,29 ммоль) в MeOH (30 мл), при кімнатній температурі, додають 37 %-ний водний розчин HCl (766 мкл, 9,16 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 4 годин. Потім суміш нейтралізують за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 ($\text{pH}=7-8$) і органічний розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану суспензію екстрагують за допомогою дихлорметану, сушать і випарюють. Сирий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 10:1 до 1:3), одержуючи 312,7 мг (вихід: 62 %) лактону 56 у вигляді твердої речовини білого кольору.

10

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 5,72 (дд, 1H, $J=10,2, 1,8$ Гц), 5,60 (дд, 1H, $J=5,1, 4,2$ Гц), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,85-2,2,77 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,41-2,36 (м, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,13 (д, 3H, $J=6,9$ Гц).

15

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц) δ : 161,3, 145,1, 138,6, 118,9, 108,0, 85,9, 81,3, 74,8, 55,4, 37,2, 26,2, 17,5, 16,2.

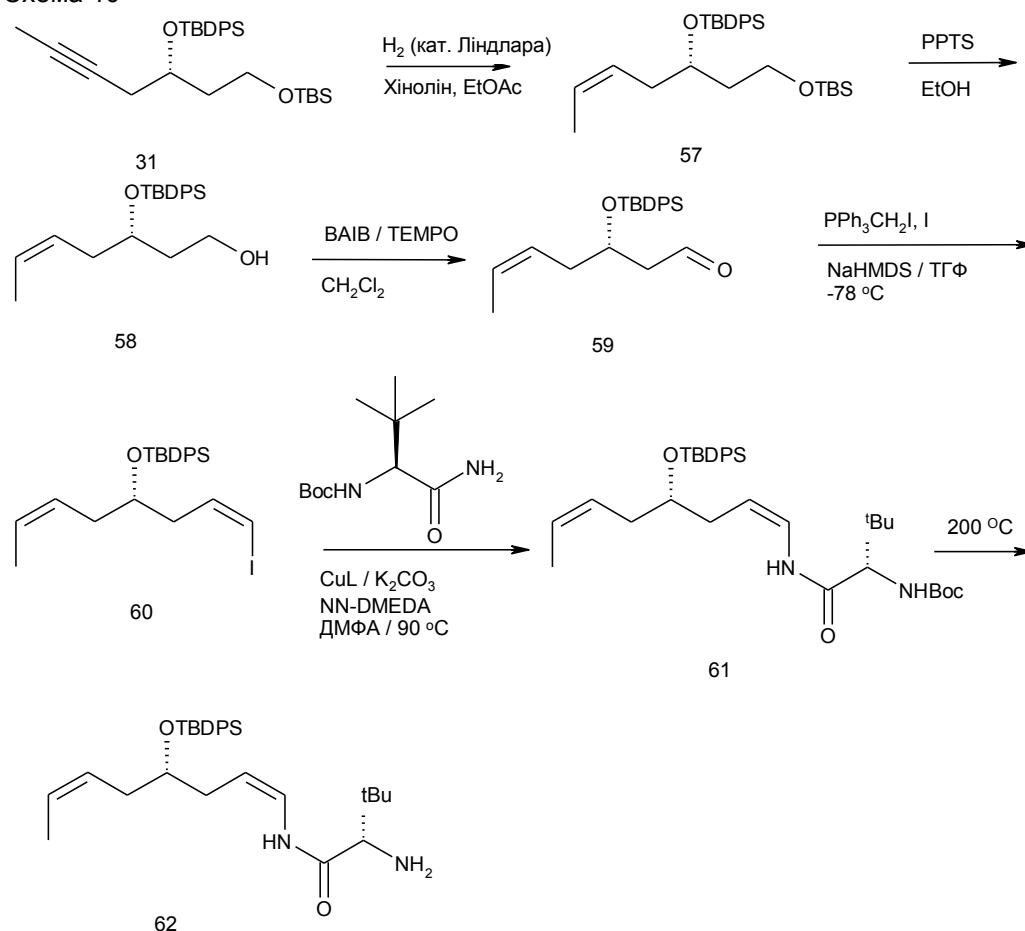
MS (ES) $[m/z] = 243,2 [M+\text{Na}]^+$.

Приклад 10 Синтез фрагмента 62 На схемі 10 представлений приклад синтезу фрагмента

20

62.

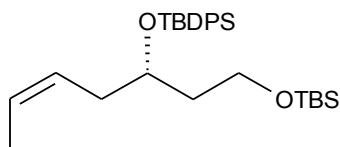
Схема 10



62

25

Синтез проміжного продукту 57

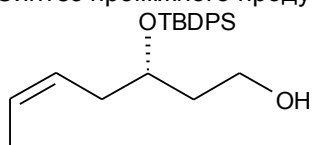


У колбі, що містить суміш 31 (4,73 г, 9,85 ммоль), хінолін (0,582 мл, 4,92 ммоль) і каталізатор Ліндлара (2,18 г), в етилацетаті, створюють вакуум і заповнюють воднем. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм.) протягом 2 годин і потім відфільтровують через шар целіту. Шар целіту промивають за допомогою етилацетату і об'єднані фільтрати промивають за допомогою 0,1 %-ного розчину HCl. Органічний шар сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують, одержуючи проміжний продукт 57 (4,27 г, вихід: 90 %) у вигляді безбарвного масла, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,70-7,67 (м, 4H), 7,44-7,36 (м, 6H), 5,48 (м, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,71-3,55 (м, 2H), 2,16 (дд, 2H, J=6,9, 6,3 Гц), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,41 (дд, 3H, J=6,6, 1,2 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,84 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 136,2, 134,8, 129,8, 127,8, 126,4, 125,8, 70,9, 60,4, 39,6, 34,8, 27,3, 26,2, 19,7, 18,5, 13,1, -5,1.

Синтез проміжного продукту 58

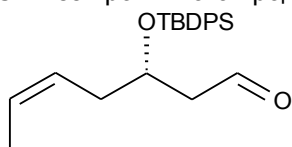


PPTS (837,7 мг, 3,33 ммоль) додають, у вигляді однієї порції, до розчину продукту 57 (4 г, 8,33 ммоль) в етанолі (80 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 годин і потім концентрують. Залишок розбавляють DCM і промивають за допомогою насиченого розчину NaHCO₃. Органічний шар витягують, сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Здійснюють флеш-хроматографію (гексан/EtOAc = 95:1), одержуючи силільний ефір 58 (2,12 г, вихід: 69 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,73-7,69 (м, 4H), 7,44-7,36 (м, 6H), 5,44-5,38 (м, 1H), 5,21-5,17 (м, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 2,32-2,14 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,37 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,07 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 136,2, 134,1, 130,0, 127,8, 126,3, 125,9, 72,3, 60,1, 37,7, 34,3, 27,2, 19,5, 13,0.

Синтез проміжного продукту 59

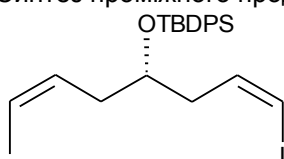


BAIB (1,97 г, 6,11 ммоль) додають до розчину спирту 58 (2,05 г, 5,56 ммоль) і TEMPO (86,87 мг, 0,56 ммоль) в 25 мл DCM. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16-18 годин, поки спирт більше не буде виявлятися (ТШХ), і потім її гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/DCM = від 5:1 до 1:2), одержуючи продукт 59 (1,733 мг, вихід: 79 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,72 (т, 1H, 3=2,1 Гц), 7,74-7,67 (м, 4H), 7,48-7,37 (м, 6H), 5,56-5,45 (м, 1H), 5,32-5,23 (м, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 2,51-2,48 (м, 2H), 2,31-2,27 (м, 2H), 1,43 (дд, 3H, J=6,9, 1,5 Гц), 1,06 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 202,3, 136,1, 134,0, 130,1, 127,9, 127,4, 125,1, 69,4, 50,1, 35,1, 27,2, 19,5, 13,1.

Синтез проміжного продукту 60



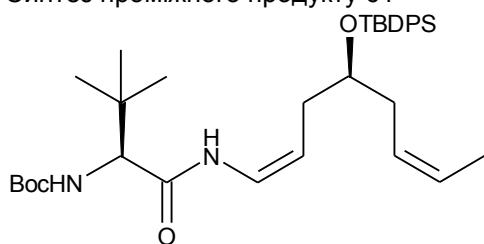
До суспензії йодметилтрифенілфосфору (3,32 г, 6,38 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл), при кімнатній температурі, повільно додають 6,83 мл 1М розчину NaHMDS (6,38 ммоль) в ТГФ. Після перемішування протягом 2 хвилин, суміш жовтого кольору охолоджують до температури -78 °C і потім додають розчин продукту 59 (1,67 г, 4,56 ммоль) в безводному ТГФ (40 мл).

Реакційну суміш перемішують при температурі -78 °C протягом 90 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, розбавляють гексаном і відфільтровують через шар целіт/SiO₂. Шар целіт/SiO₂ промивають за допомогою суміші гексан/EtOAc (від 10:1 до 5:1), одержуючи сполуку 60 (2 г, вихід: 89 %) у вигляді безбарвного масла, яке використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,70-7,66 (м, 4H), 7,45-7,34 (м, 6H), 6,21-6,31 (м, 2H), 5,49-5,43 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 3,94-3,75 (м, 1H), 2,30-2,27 (м, 2H), 2,24-2,04 (м, 2H), 1,43 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,06 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 138,2, 136,2, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,0, 84,1, 71,9, 41,6, 34,5, 27,2, 19,6, 13,2.

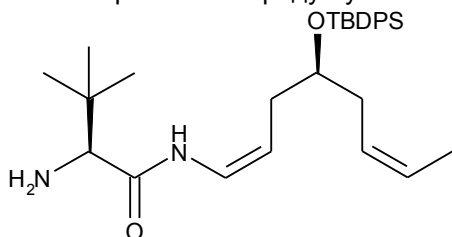
Синтез проміжного продукту 61



У пробірку Шленка, що герметично закривається, вводять йодид міді(I) (232,4 мг, 1,22 ммоль), карбонат калію (1,688 г, 12,23 ммоль) і Вос-трет-LeuCONH₂ (2,474 г, 6,12 ммоль), створюють вакуум і заповнюють аргоном. Додають N,N'-диметилетилендіамін (0,26 мл, 2,45 ммоль), вінілйодид 60 (2 г, 4,08 ммоль) і безводний ДМФА (35 мл), в атмосфері аргону. Пробірку Шленка герметично закривають, нагрівають при температурі 90 °C протягом 18 годин і охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляють EtOAc і гасять водою. Органічний шар промивають водою і сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1). Проміжний продукт 61 (1,06 г, вихід: 44 %) одержують у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,70-7,67 (м, 4H), 7,43-7,35 (м, 6H), 7,13 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,67 (дд, 1H, J=10,2, 9,6 Гц), 5,56-5,45 (м, 1H), 5,36-5,28 (м, 2H), 4,86-4,78 (м, 2H), 3,88-3,77 (м, 1H), 2,26-2,04 (м, 4H), 1,44 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,43 (с, 9H), 1,06(с, 9H), 0,96(с, 9H).

Синтез проміжного продукту 62



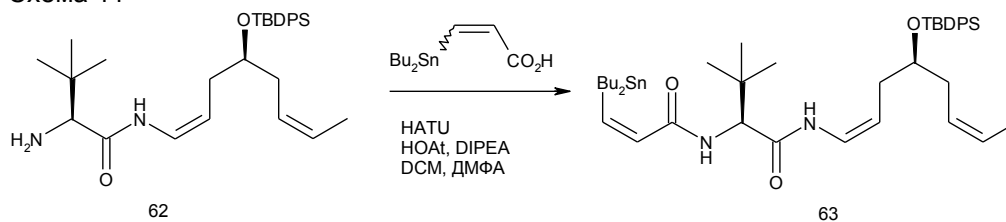
Розчин захищеного амінопохідного 61 (847 мг, 1,43 ммоль) в етиленгліколі (50 мл) нагрівають при температурі 200 °C протягом 10-20 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють DCM, гасять за допомогою насиченого сольового розчину і виливають у воду. Додають декілька крапель 3М розчину NaOH доти, доки pH розчину не досягне 14, і потім ретельно екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують у вакуумі, одержуючи первинний амін 62 (435 мг, вихід: 62 %) у вигляді піни білого кольору, після очищення за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 10:1 до 1:2).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,50 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,70-7,66 (м, 4H), 7,45-7,33 (м, 6H), 6,67 (дд, 1H, J=11,1, 9,3 Гц), 5,48-5,40 (м, 1H), 5,36-5,28 (м, 1H), 4,79 (дд, 1H, J=16,2, 7,5 Гц), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,22-2,14 (м, 4H), 1,43 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

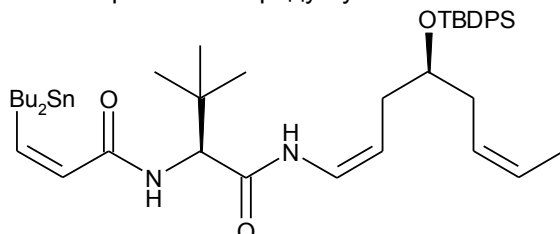
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 171,0, 136,1, 134,5, 129,8, 127,8, 126,3, 126,2, 122,1, 107,6, 72,6, 64,4, 34,0, 34,4, 32,8, 27,2, 26,9, 19,6, 13,2.

Приклад 11 Синтез фрагмента 63 На схемі 11 представлений приклад синтезу фрагмента 63.

Схема 11



Синтез проміжного продукту 63



5 До розчину аміну 62 (575 мг, 1,17 ммоль) в безводній суміші DCM/ДМФА (4:1, 12,5 мл) додають розчин (Z)-3-трибутилстанілакрилової кислоти (505,6 мг, 1,4 ммоль) в безводному DCM, в атмосфері аргону, і потім охолоджують до температури 0 °С. До розчину додають DIPEA (0,243 мл, 1,76 моль), 7-гідроксибензотриазол (HOBT) (189,2 мг, 1,4 ммоль) і HATU (532,28 мг, 1,4 ммоль), і, через 30 хвилин, охолоджувальну баню відставляють. Реакційну суміш

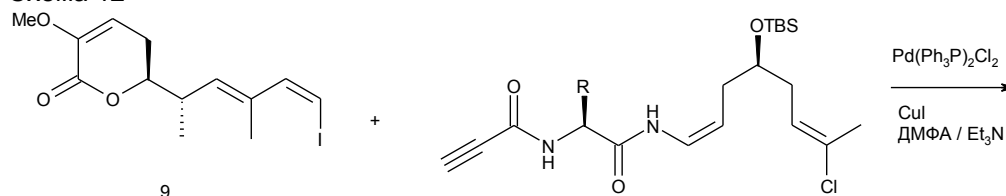
10 перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 15:1), одержуючи амід 63 (780,4 мг, вихід: 77 %) у вигляді піни білого кольору.

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,70-7,68 (м, 4H), 7,43-7,36 (м, 6H), 7,02 (д, 1H, J=12,3 Гц), 7,00 (д, 1H, J=10,8 Гц), 6,75 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,66 (т, 1H, J=9,3 Гц), 6,26 (д, 1H, J=9,6 Гц), 5,57-5,34 (м, 1H), 5,38-5,28 (м, 1H), 4,83 (дд, 1H, J=16,5, 7,8 Гц), 4,31 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,89-3,82 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 4H), 1,50-1,42 (м, 6H), 1,43 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,33-1,20 (м, 6H), 1,06 (с, 9H), 0,96 (с, 9H), 0,95-0,83 (м, 15H).

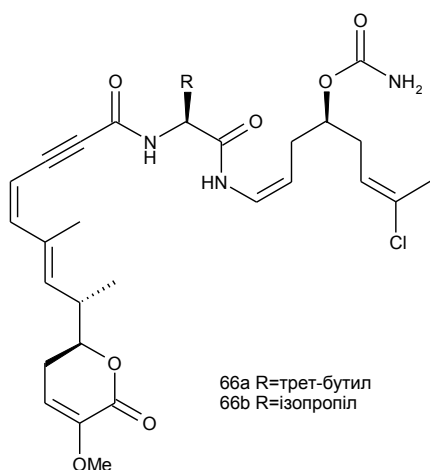
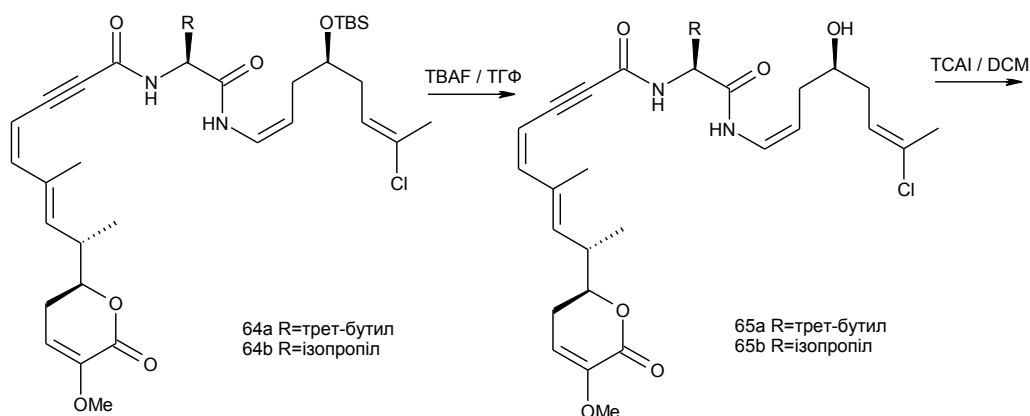
20 ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,0, 166,2, 153,8, 136,3, 136,1, 134,3, 130,0, 127,8, 126,7, 126,0, 121,6, 109,0, 72,6, 60,7, 35,7, 34,0, 32,7, 29,5, 27,7, 27,2, 26,7, 19,5, 14,0, 13,2, 11,8.

Приклад 12 На схемі 12 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

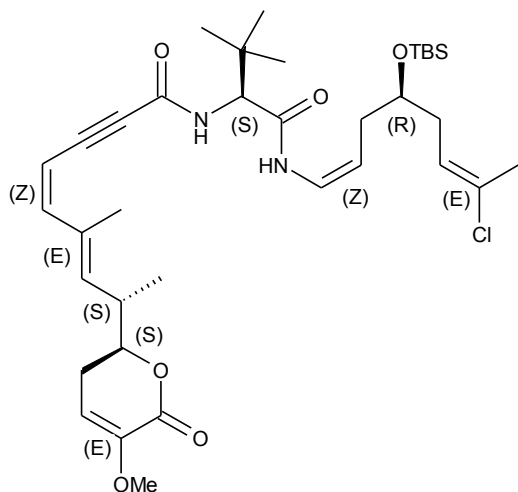
Схема 12



22a R=трет-бутил
22b R=ізопропіл



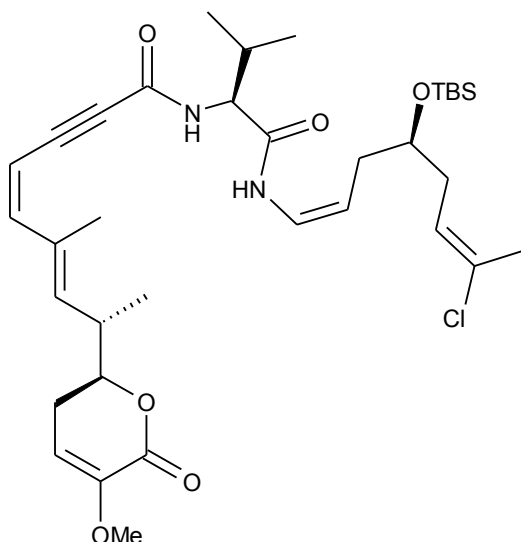
Синтез проміжного продукту 64a



До розчину йодистої сполуки 9 (11 мг, 0,033 ммоль) в суміші ДМФА/Et₃N (0,25 мл і 0,05 мл), в атмосфері азоту, при температурі -20 °С, додають Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (2,3 мг, 0,0033 ммоль) і CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль). Потім додають сполуку 22a (15 мг, 0,03 ммоль в 0,1 мл ДМФА) і реакційну суміш перемішують при температурі від -20 °С до кімнатної температури, протягом 3 годин. Сирий продукт гасять водою і екстрагують за допомогою етилацетату. Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою колонкової хроматографії (суміш етилацетат/гексани), одержуючи чисту сполуку 64a (10 мг, вихід: 46 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,75 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,70 (т, 1H, J=10,2 Гц), 6,50 (д, 1H J=9,3 Гц), 6,38 (д, 1H, J=12,3 Гц), 5,60 (м, 3H), 5,45 (д, 1H, J=12,0 Гц), 4,87 (кв, 1H, J=8,1 Гц), 4,37 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,21 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,15 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,02 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,05 (с, 3H).

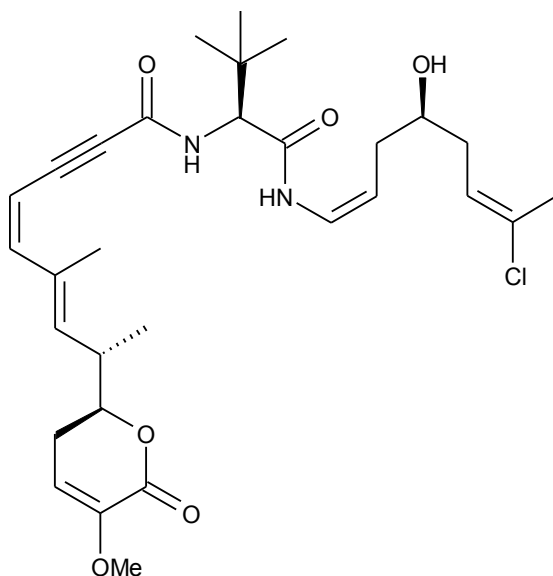
Синтез проміжного продукту 64b



До розчину сполуки 9 (40 мг, 0,113 ммоль) в суміші ДМФА/Et₃N (1 мл і 0,19 мл), при температурі -20 °С, додають Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7,9 мг, 0,113 ммоль) і CuI (6,5 мг, 0,034 ммоль). Потім додають сполуку 22b (50 мг, 0,113 ммоль в 0,4 мл ДМФА) і реакційну суміш перемішують при температурі від -20 °С до кімнатної температури, протягом 3 годин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують за допомогою етилацетату. Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (суміш етилацетат/гексани), одержуючи чистий продукт 64b (40 мг, вихід: 54 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,77 (д, 1H, J=11,4 Гц), 6,75 (т, 1H, J=10,2 Гц), 6,41-6,36 (м, 2H), 5,64-5,56 (м, 3H), 5,46 (д, 1H, J=11,7 Гц), 4,86 (кв, 1H, J=8,1 Гц), 4,31 (дд, 1H, J=8,4, 6,6 Гц), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,44-2,39 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 5H), 2,10 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,16 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,99 (дд, 6H, J=9,3, 6,9 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,0080 (с, 3H), 0,0064 (с, 3H).

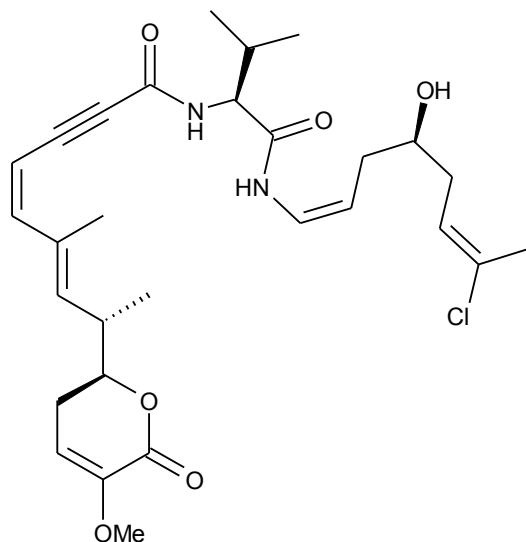
Синтез сполуки 65a



До розчину продукту 64a (15 мг, 0,022 ммоль) в безводному ТГФ (0,5 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,044 мл, 0,044 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи спирт 65a (5 мг, вихід: 42 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,78 (д, 1H, J=9,6 Гц), 6,77 (т, 1H, J=9,0 Гц), 6,57 (д, 1H J=9,0 Гц), 6,38 (д, 1H, J=12,3 Гц), 5,60 (м, 3H), 5,45 (д, 1H, J=12,0 Гц), 4,90 (кв, 1H, J=8,7 Гц), 4,29 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,23 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,86 (м, 1H), 2,66 (ушир.с, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,21 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,15 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,02 (с, 9H).

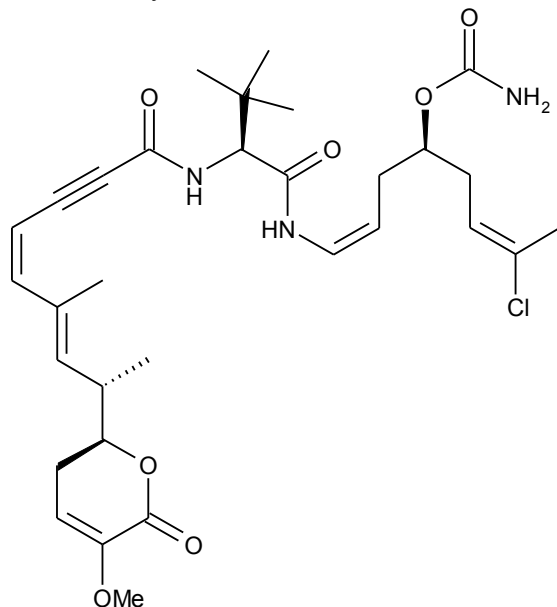
Синтез сполуки 65b



До розчину продукту 64b (40 мг, 0,06 ммоль) в безводному ТГФ (0,9 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин ТВАФ в ТГФ (0,12 мл, 0,067 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім гасять за допомогою NH_4Cl і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищують за допомогою колонкової хроматографії (суміш етилацетат/гексани), одержуючи чисту сполуку 65b (15 мг, вихід: 45 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,95 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 6,77 (т, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,60 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,38 (д, 1H, $J=12,6$ Гц), 5,64-5,60 (м, 3H), 5,45 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 4,88 (кв, 1H, $J=8,4$ Гц), 4,34 (дд, 1H, $J=8,7, 7,2$ Гц), 4,27-4,20 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,92-2,82 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 5H), 1,57-1,45 (м, 6H), 1,28-1,23 (м, 3H), 1,15 (д, 6H, $J=6,6$ Гц).

Синтез сполуки 66a



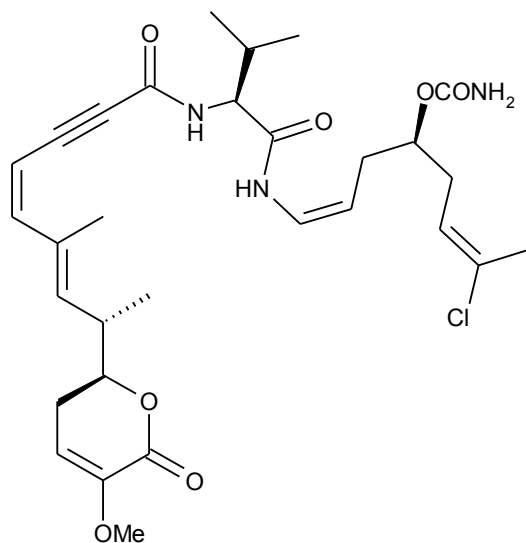
До розчину сполуки 65a (3,5 мг, 0,0062 ммоль) в безводному DCM (0,45 мл), при кімнатній температурі, додають трихлорацетилізотіоанат (TCAI) (1 мкл, 0,0075 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (100 мг). Суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш DCM/MeOH=50:1. Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищують за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 2:1 до 1:2), одержуючи сполуку 66a (2,5 мг, вихід: 70 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ : 8,72 (д, 1H, $J=10,5$ Гц), 6,84 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,66 (д, 1H, $J=10,0$ Гц), 6,38 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,60 (м, 3H), 5,46 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 4,82 (кв, 1H, $J=8,0$ Гц), 4,42 (м,

2H), 4,22 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,88 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 6H), 2,10 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,15 (д, 3H, $J=7,0$ Гц), 1,05 (с, 9H).

MS (ES) (m/z): 604,2 $[M+I]^+$, 626,2 (M+Na⁺).

Синтез сполуки 66b



5

До розчину сполуки 65b (32 мг, 0,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,2 мл), при кімнатній температурі, додають трихлорацетилізоціанат (TCAI) (8,5 мкл, 0,072 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (450 мг), при перемішуванні протягом додаткових 30 хвилин. Реакційну суміш відфільтровують через оксид алюмінію, використовуючи суміш $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1) і, після випарювання фільтрату при зниженому тиску, продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (суміш гексан/ $EtOAc$), одержуючи чисту сполуку 66b (12 мг, вихід: 35 %).

10

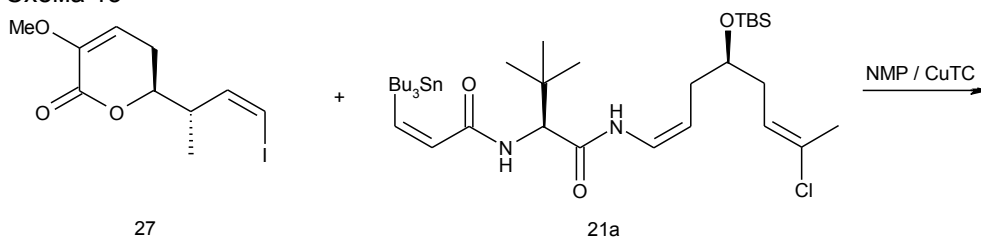
1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ : 8,90 (д, 1H, $J=10,8$ Гц), 6,84 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,74 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,38 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,64-5,58 (м, 3H), 5,45 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,38 (ушир.с, 2H), 4,86-4,78 (м, 1H), 4,44-4,39 (м, 2H), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 5H), 2,18-2,04 (м, 6H), 1,15 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,00-0,96 (м, 6H).

15

Приклад 13

На схемі 13 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

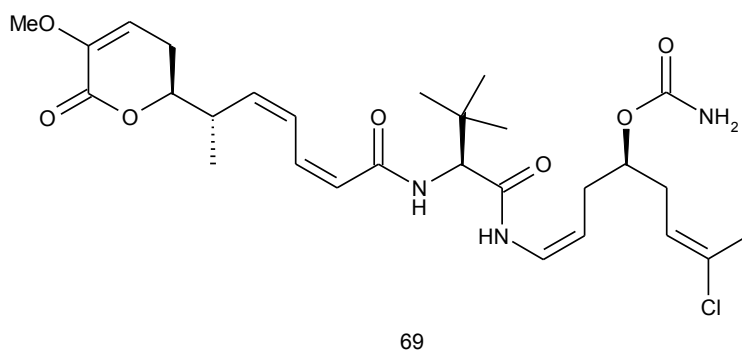
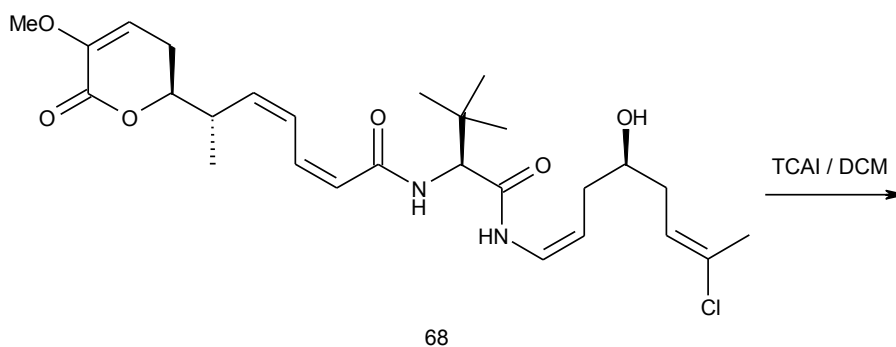
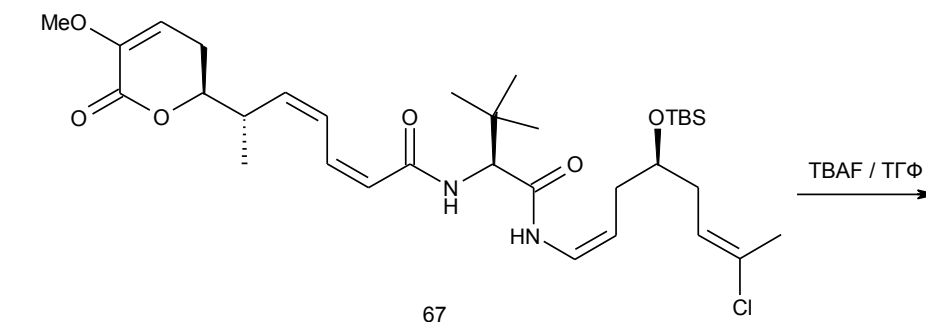
Схема 13



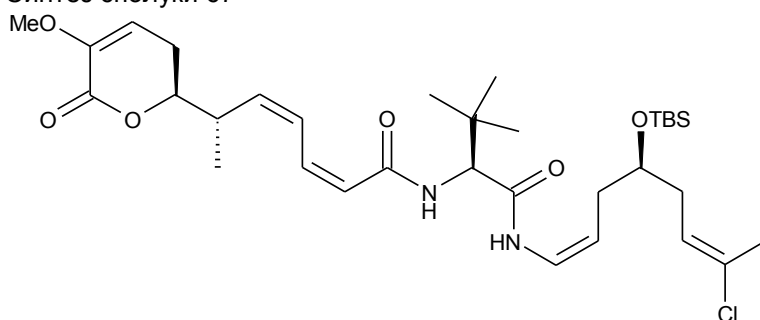
20

27

21a



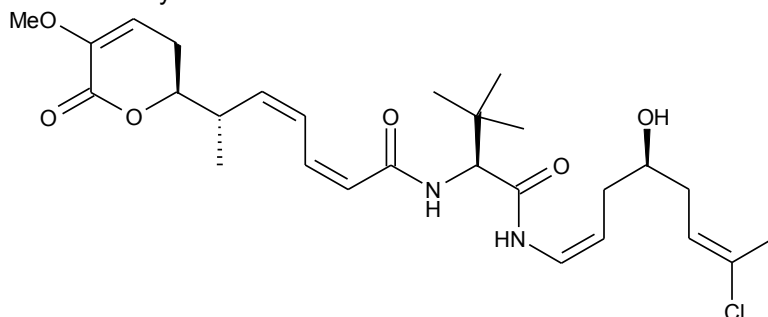
Синтез сполуки 67



До розчину алкенілстанану 21а (50 мг, 0,07 ммоль) і йодиду 27 (24,8 мг, 0,08 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (NMP) (1 мл), при температурі 0 °С, додають тіофенкарбоксилат міді (CuTC) (19,2 мг, 0,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 45 хвилин і протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш відфільтровують через шар нейтрального оксиду алюмінію, промивають за допомогою суміші EtOAc/діетиловий ефір (50:50) і об'єднані фільтрати промивають за допомогою 0,5н розчину HCl (3 рази по 5 мл). Органічний розчин сушать і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 10:1 до 6:1), одержуючи триєн 67 (19 мг, вихід: 44 %) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,73 (д, 1H, J=10,5 Гц), 7,41 (дд, 1H, J=11,7, 11,1 Гц), 6,77-6,68 (м, 2H), 6,37 (д, 1H, J=9,3 Гц), 5,74 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,61-5,52 (м, 3H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,37 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,39-2,35 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 1,16 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,03 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,05 (с, 3H).

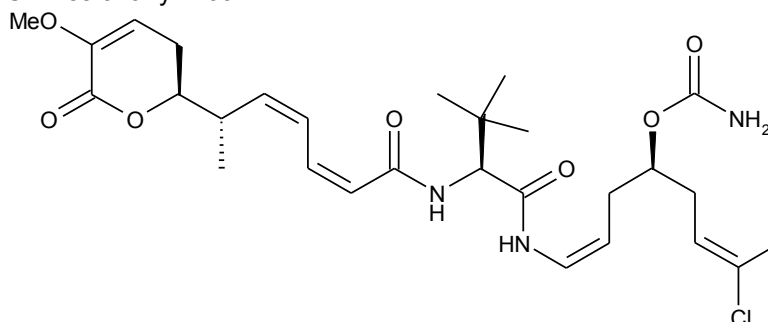
Синтез сполуки 68



До розчину сполуки 67 (18 мг, 0,03 ммоль) в безводному ТГФ (0,42 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,05 мл, 0,05 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи спирт 68 (16 мг, вихід: 80 %) у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,90 (д, 1H, $J=10,5$ Гц), 7,42 (дд, 1H, $J=11,7, 11,1$ Гц), 6,78-6,69 (м, 2H), 6,59 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 5,75 (д, 1H, $J=11,4$ Гц), 5,64-5,53 (м, 3H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,37 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,39-2,35 (м, 2H), 2,24-2,14 (м, 4H), 2,03 (с, 3H), 1,16 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,03 (с, 9H).

Синтез сполуки 69



До розчину сполуки 68 (15 мг, 0,02 ммоль) в безводному DCM (0,3 мл), при кімнатній температурі, додають трихлорацетилізочанат (TCAI) (4,1 мкл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (450 мг). Цю суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш DCM/MeOH (50:1). Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 2:1), одержуючи сполуку 69 (14 мг, вихід: 86 %).

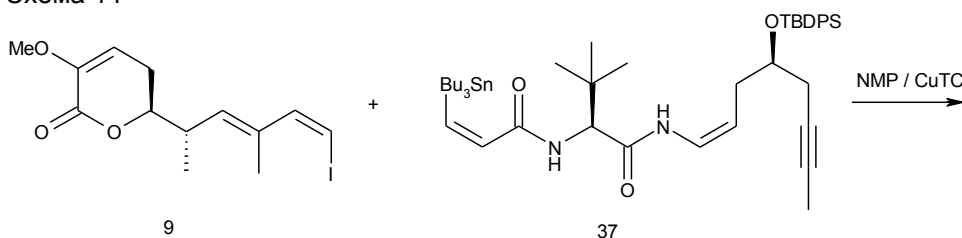
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,89 (д, 1H, $J=10,5$ Гц), 7,45 (м, 1H), 6,87-6,71 (м, 2H), 6,53 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 5,75 (м, 2H), 5,60-5,57 (м, 2H), 4,81 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 2H), 4,19 (дд, 1H, $J=9,3, 9,5$ Гц), 3,66 (с, 3H), 3,06 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 5H), 2,15-2,08 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,17 (д, 3H, $J=4,2$ Гц), 1,04 (с, 9H).

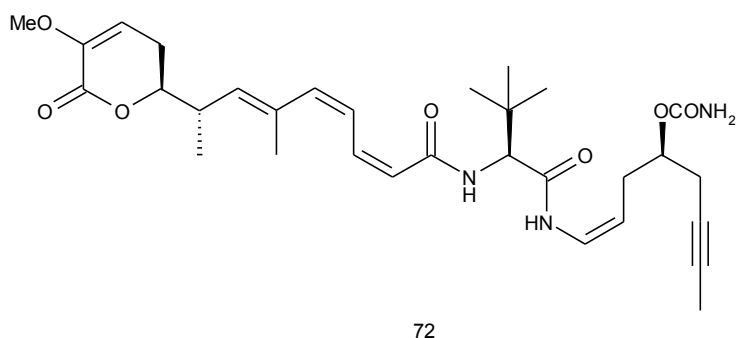
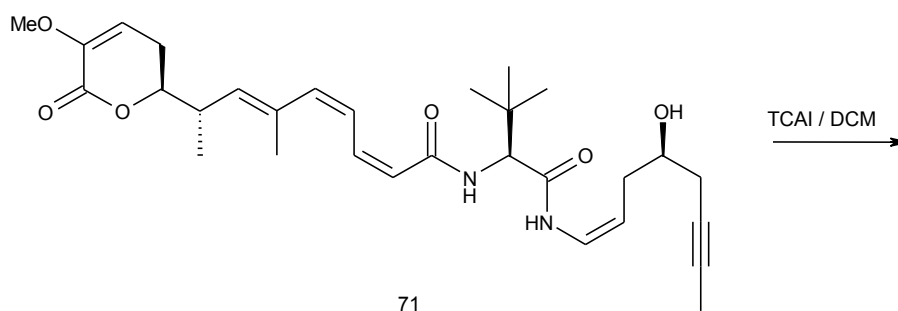
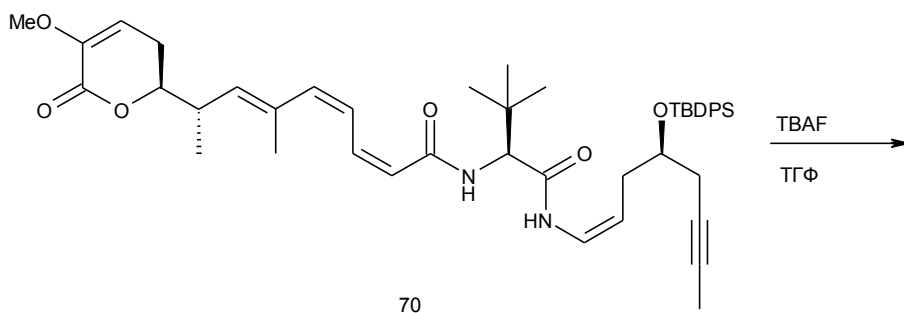
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75,5 МГц) δ : 168,1, 165,9, 161,4, 157,7, 145,2, 138,3, 135,2, 132,0, 125,9, 124,5, 122,3, 121,8, 108,1, 105,2, 81,4, 75,1, 60,7, 55,4, 36,1, 35,0, 32,9, 30,8, 26,7, 26,3, 21,0, 17,0.

Приклад 14

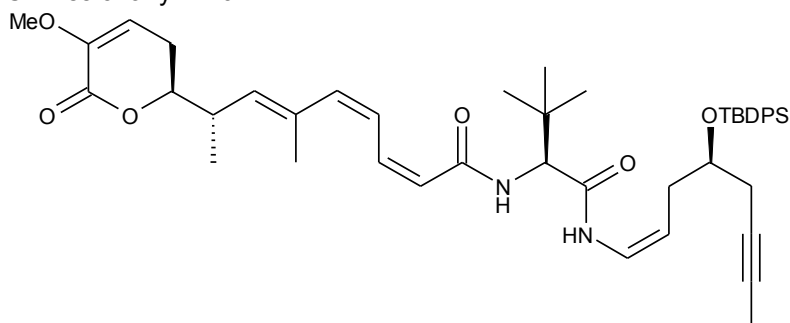
На схемі 14 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 14





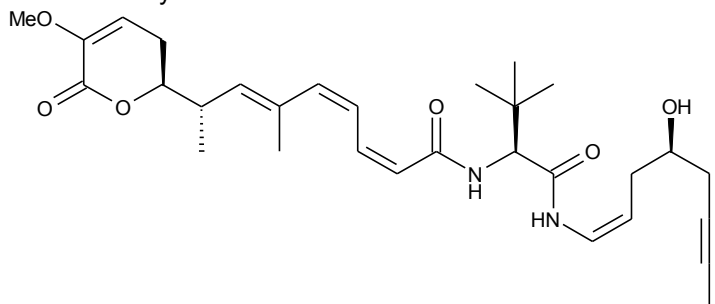
Синтез сполуки 70



До розчину алкенілстанану 37 (94 мг, 0,112 ммоль) і продукту 9 (47 мг, 0,135 ммоль) в 1-метил-2-піролідіноні (NMP) (1,1 мл), при температурі 0 °С, додають тіофенкарбоксилат міді (CuTC) (32,2 мг, 0,168 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 45 хвилин і протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш відфільтровують через шар нейтрального оксиду алюмінію, промивають за допомогою суміші EtOAc/діетиловий ефір (50:50) і об'єднані фільтрати промивають за допомогою 0,5н розчину HCl (3 рази по 15 мл). Органічний розчин сушать і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 2:1 до 1:1), одержуючи триєн 70 (81,4 мг, вихід: 79 %) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,74 (д, 1H, J=10,5 Гц), 7,66-7,64 (м, 4H), 7,44-7,38 (м, 6H), 7,22 (дд, 1H, J=12,3, 11,4 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=11,7, 11,4 Гц), 6,70 (дд, 1H, J=9,9, 9,3 Гц), 6,40 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,17 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,66 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,60 (дд, 1H, J=5,4, 3,9 Гц), 5,26 (д, 1H, J=10,2 Гц), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,3 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 3H), 2,28-2,20 (м, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,13 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,02 (с, 9H), 0,86 (с, 9H).

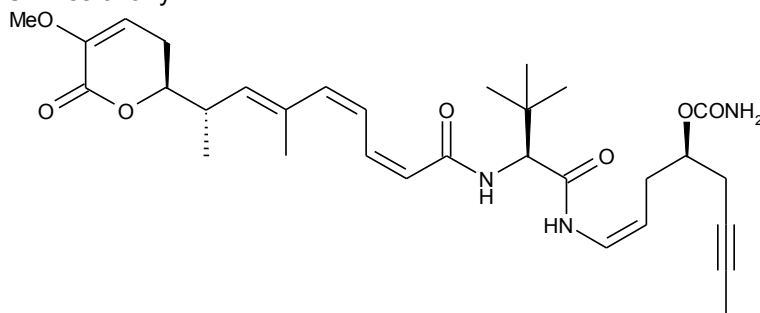
Синтез сполуки 71



До розчину сполуки 70 (77,2 мг, 0,106 ммоль) в безводному ТГФ (7,5 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,2 мл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = 1:2), одержуючи спирт 71 (25 мг, вихід: 44 %) у вигляді масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,79 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,85 (т, 1H, $J=11,7$ Гц), 6,73 (т, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,58 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 6,12 (д, 1H, $J=11,4$ Гц), 5,68-5,61 (м, 2H), 5,26 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 4,86 (кв, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,38 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,20-4,18 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,41-2,14 (м, 6H), 1,82 (с, 6H), 1,14 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,02 (с, 9H).

Синтез сполуки 72



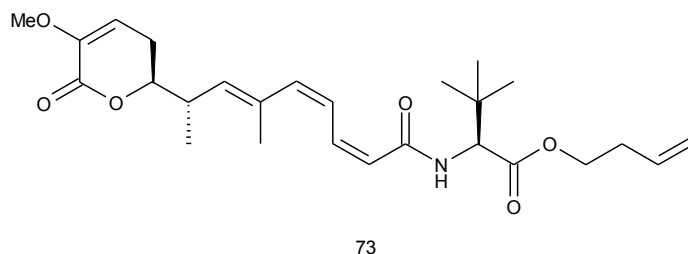
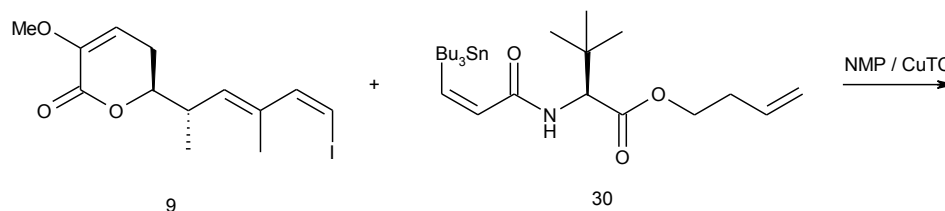
До розчину сполуки 71 (21,6 мг, 0,0443 ммоль) в безводному DCM (3,1 мл), при температурі 0°C , додають трихлорацетилізоціанат (TCAI) (6,4 мкл, 0,053 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0°C протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію. Цю суміш перемішують протягом 5-30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш DCM/MeOH (50:1). Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = 1:2). Сполуку 72 (19,1 мг, вихід: 76 %) одержують у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ : 8,61 (д, 1H, $J=11,1$ Гц), 7,27 (т, 1H, $J=11,4$ Гц), 6,92-6,78 (м, 2H), 6,52 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,15 (д, 1H, $J=11,4$ Гц), 5,69 (д, 1H, $J=11,4$ Гц), 5,62-5,61 (м, 1H), 5,45 (ушир.с, 2H), 5,28 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,42 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,44-2,17 (м, 6H), 1,81 (с, 6H), 1,16 (д, 3H, $J=6,5$ Гц), 1,04 (с, 9H).

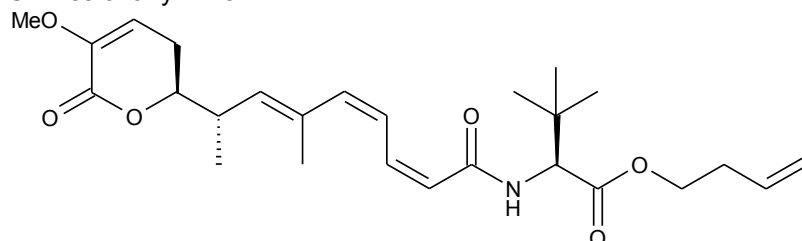
Приклад 15

На схемі 15 представлений синтез сполуки 73.

Схема 15



Синтез сполуки 73



5 До розчину продукту 30 (40 мг, 0,076 ммоль) і продукту 9 (31 мг, 0,09 ммоль) в NMP (0,8 мл), при температурі 0 °С, додають тіофенкарбоксилат міді (CuTC) (22 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 45 хвилин і протягом години при кімнатній температурі. Потім сиру суміш відфільтровують через шар нейтрального оксиду алюмінію, промивають за допомогою суміші EtOAc/діетиловий ефір (50:50, 20 мл) і об'єднані фільтрати

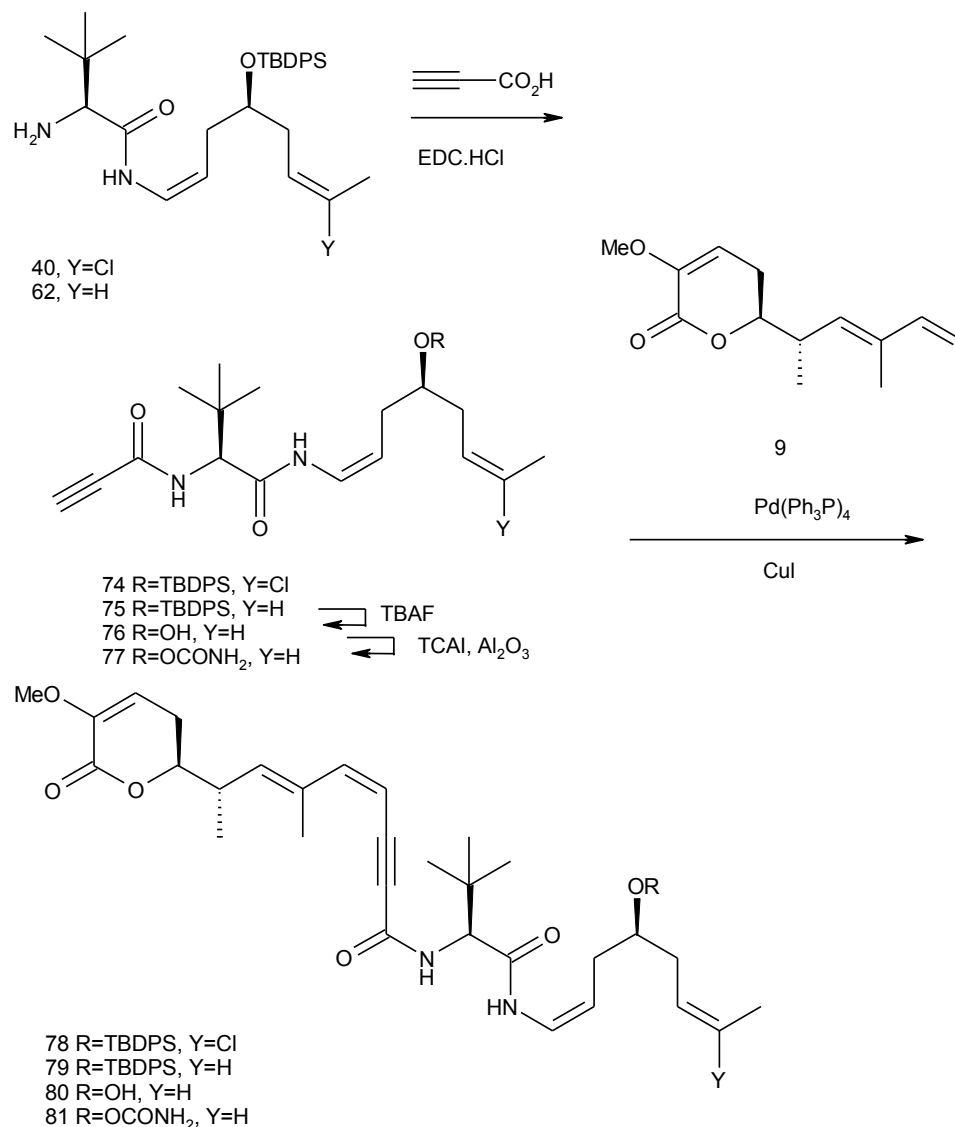
10 промивають за допомогою 0,5н розчину HCl (3 рази по 10 мл). Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску, сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/гексани = від 5:1 до 2:1), одержуючи чисту сполуку 73 (6 мг, вихід: 17 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,27 (т, 1H, J=11,46 Гц), 6,90 (т, 1H, J=11,52 Гц), 6,16 (д, 1H, J=11,7), 6,03 (д, 1H, J=9,55 Гц), 5,84-5,70 (м, 1H), 5,67-5,60 (м, 2H), 5,28 (д, 1H, J=10,66 Гц), 5,14-5,06 (м, 2H), 4,53 (д, 1H, J=9,41 Гц), 4,22-4,10 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 4H), 1,84 (с, 3H), 1,16 (д, 3H, J=6,65 Гц), 0,99 (с, 9H).

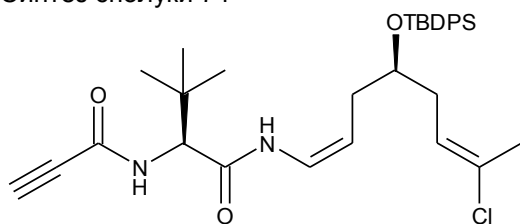
Приклад 16

На схемі 16 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 16



Синтез сполуки 74



5

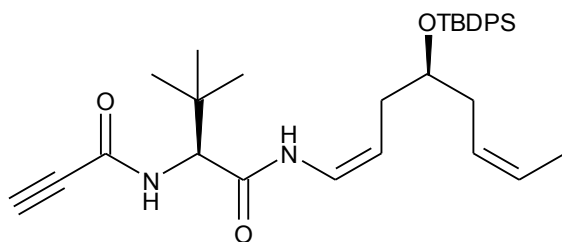
До розчину продукту 40 (2,7 г, 5,12 ммоль) і пропіолової кислоти (0,41 мл, 6,66 ммоль) в безводному DCM (51 мл), при температурі 0 °С, додають N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDC) (1,23 г, 6,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 30 хвилин і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш гасять водою і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані фільтрати промивають водою. Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску, сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (суміш EtOAc/гексани), одержуючи чисту сполуку 74 (2,25 г, вихід: 85 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

10

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,66 (м, 4H), 7,47-7,36 (м, 6H), 6,96 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,66 (д, 1H, J=9,2 Гц), 6,62 (т, 1H, J=8,9 Гц), 5,52 (т, 1H, J=7,4 Гц), 4,79 (кв, 1H, J=8,6 Гц), 4,27 (д, 1H, J=9,4 Гц), 3,83 (м, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,19-2,04 (м, 4H), 1,87 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).

15

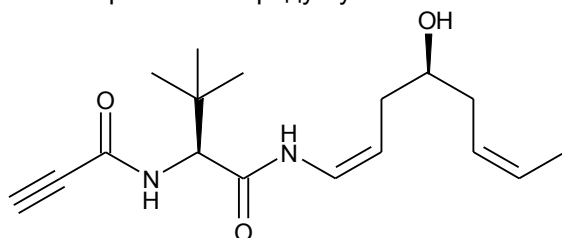
Синтез проміжного продукту 75



Розчин пропіолової кислоти (45 мкл, 0,726 ммоль), аміну 62 (275 мг, 0,56 ммоль), в безводному DCM (5,6 мл), охолоджують до температури 0 °С, в атмосфері аргону, і додають N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDC) (134 мг, 0,7 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 10 хвилин і потім при температурі 23 °С протягом 3 годин, гасять водою і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать (безводний Na₂SO₄), відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гексан = від 1:10 до 3:1), одержуючи продукт 75 (260 мг, вихід: 85 %) у вигляді безбарвної твердої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,69-7,67 (м, 4H), 7,44-7,36 (м, 6H), 7,08 (д, 1H, J=10,2 Гц), 6,67-6,61 (м, 2H), 5,53-5,45 (м, 1H), 5,35-5,26 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,26 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,89-3,82 (м, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,26-2,05 (м, 4H), 1,44 (д, 3H, J=7,8 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

Синтез проміжного продукту 76

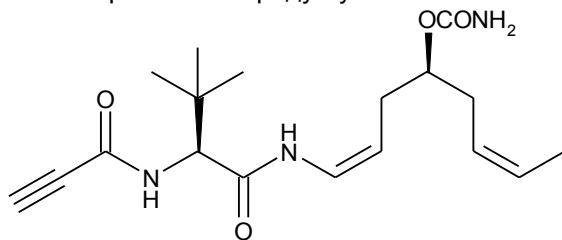


До розчину продукту 75 (244,3 мг, 0,45 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,54 мл, 0,54 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 4:1 до 1:2), одержуючи спирт 76 (94,1 мг, вихід: 69 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,02 (д, 1H, J=9,9 Гц), 7,09 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,74 (т, 1H, J=9,9 Гц), 5,65-5,57 (м, 1H), 5,43-5,35 (м, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,44 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,78-3,70 (м, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,32-2,12 (м, 4H), 1,61 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,02 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 167,7, 152,4, 127,7, 126,0, 123,5, 109,4, 77,3, 74,9, 72,1, 61,3, 35,4, 34,7, 33,2, 26,8, 13,3.

Синтез проміжного продукту 77

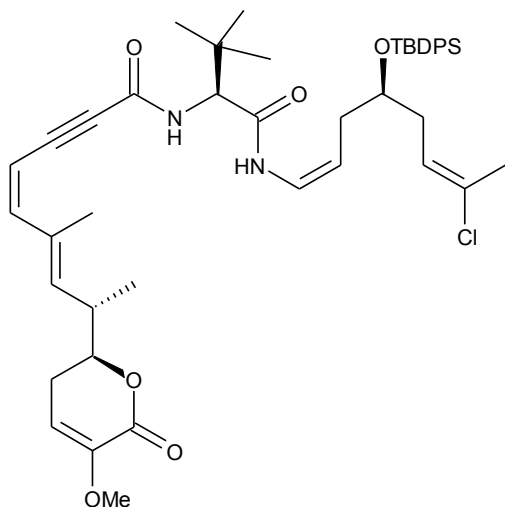


До розчину продукту 76 (48,6 мг, 0,159 ммоль) в безводному DCM (1,6 мл), при кімнатній температурі, додають трихлорацетилізоціанат (TCAI) (23,0 мкл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (250 мг). Цю суміш перемішують протягом 60 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш дихлорметан/MeOH (50:1). Фільтрат випарюють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:100), одержуючи сполуку 77 (43 мг, вихід: 77 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,02 (д, 1H, J=10,5 Гц), 7,12 (ушир.с, 1H), 7,04 (д, 1H, J=9,6 Гц), 6,98 (ушир.с, 1H), 6,80 (т, 1H, J=9,7 Гц), 5,63-5,53 (м, 1H), 5,42-5,33 (м, 1H), 4,86 (кв, 1H, J=8,3

Гц), 4,48-4,30 (м, 1H), 4,39 (д, 1H, J=9,6 Гц), 2,87 (с, 1H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,61 (д, 3H, J=6,0 Гц), 1,00 (с, 9H).

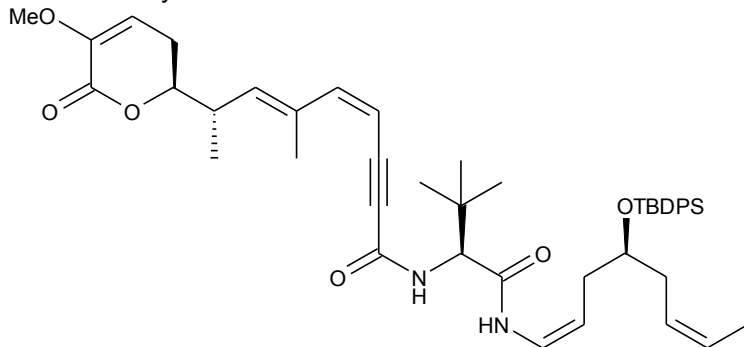
Синтез сполуки 78



До розчину йодистої сполуки 9 (300 мг, 0,86 ммоль) в діізопропіламіні (4,3 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (20 мг, 0,017 ммоль) і CuI (6,4 мг, 0,034 ммоль). Потім, по частинах, додають сполуку 74 (500 мг, 0,86 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Сирий продукт гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 3:1 до 1:1), одержуючи чисту сполуку 78 (580 мг, вихід: 85 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,67 (м, 4H), 7,48-7,37 (м, 6H), 7,75 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,65 (т, 1H, J=10,1 Гц), 6,46 (д, 1H J=9,2 Гц), 6,38 (д, 1H, J=12,0 Гц), 5,64-5,48 (м, 3H), 5,43 (д, 1H, J=12,1 Гц), 4,78 (кв, 1H, J=7,7 Гц), 4,28 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,20 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,86 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,15 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).

Синтез сполуки 79

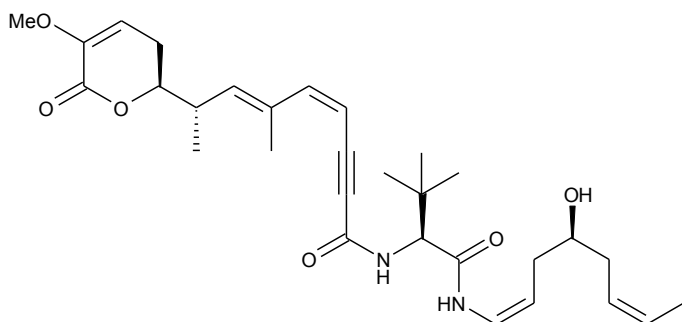


До розчину продукту 9 (113 мг, 0,325 ммоль) в DIPA (1,6 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7 мг 0,006 ммоль) і CuI (2,5 мг, 0,013 ммоль). Потім додають сполуку 75 (195 мг, 0,358 ммоль) і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 3 годин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc /гексан = від 1:3 до 1:1), одержуючи чисту сполуку 79 (180 мг, вихід: 70 %) у вигляді безбарвної твердої піни.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,67-7,64 (м, 4H), 7,60 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,46-7,35 (м, 6H), 6,66 (т, 1H, J=9,6 Гц), 6,59 (дд, 1H, J=9,9 Гц), 6,31 (д, 1H, J=12,6 Гц), 5,62-5,54 (м, 2H), 5,42-5,37 (м, 1H), 5,32 (д, 1H, J=12,0 Гц), 5,30-5,23 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,42 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,39 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,13 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,03 (с, 9H), 0,96 (с, 9H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 167,5, 161,7, 153,3, 148,2, 145,4, 138,2, 136,1, 135,7, 134,4, 129,9, 127,8, 127,8, 126,5, 126,1, 121,6, 109,5, 108,5, 103,1, 88,2, 85,1, 81,7, 72,6, 60,8, 55,6, 37,2, 35,6, 34,1, 32,6, 27,2, 26,7, 26,6, 19,5, 16,4, 15,5, 13,1. (один сигнал Csp^2 не виявлений).

Синтез сполуки 80



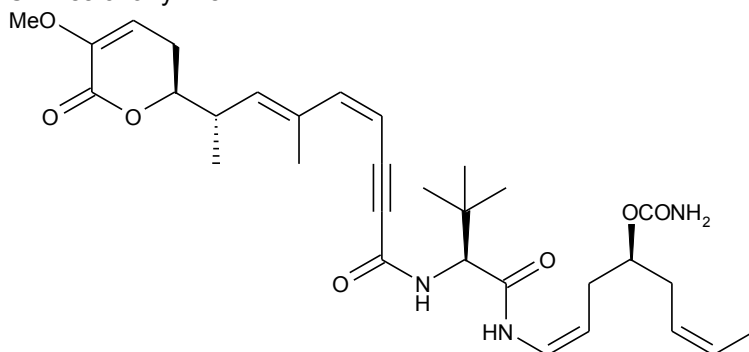
До розчину продукту 9 (52 мг, 0,15 ммоль) в DIPA (0,6 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3,5 мг, 0,003 ммоль) і CuI (1,14 мг, 0,006 ммоль). Потім додають сполуку 76 (45,5 мг, 0,15 ммоль) в 0,4 мл DIPA і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 120 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/MeOH = від 100:1 до 20:1), одержуючи чисту сполуку 80 (59,5 мг, вихід: 75 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,94 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 6,75 (т, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,69 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,37 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,68-5,57 (м, 3H), 5,44 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,43-5,35 (м, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,34 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,91-2,78 (м, 1H), 2,63 (ушир.с, 1H), 2,43-2,38 (м, 2H), 2,32-2,11 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,62 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,14 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,01 (с, 9H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц) δ : 167,5, 161,5, 153,2, 147,9, 145,1, 137,8, 135,4, 127,8, 125,5, 123,6, 109,0, 108,3, 103,0, 88,0, 84,7, 81,4, 72,0, 61,1, 55,4, 37,0, 35,2, 34,5, 32,8, 26,6, 26,4, 16,2, 15,3, 13,0.

MS (ES) $[m/z]$: 549,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез сполуки 81

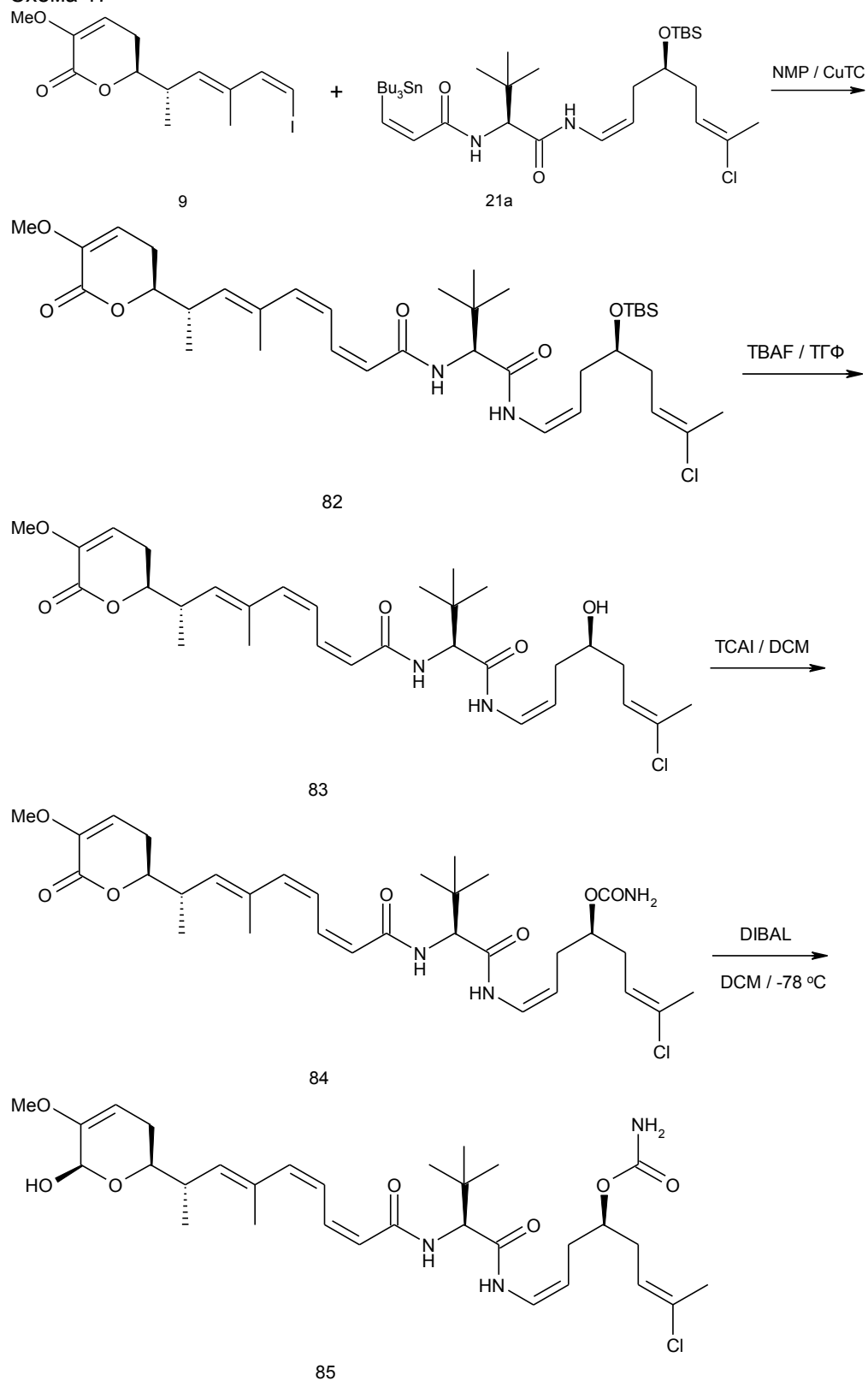


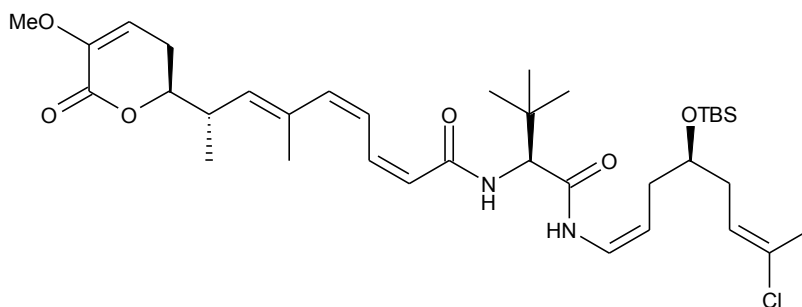
До розчину продукту 9 (43 мг, 0,123 ммоль) в DIPA (0,6 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,8 мг, 0,0025 ммоль) і CuI (1,0 мг, 0,005 ммоль). Потім додають сполуку 77 (43 мг, 0,123 ммоль) в 0,4 мл DIPA і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 120 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/MeOH = від 100:1 до 20:1), одержуючи чисту сполуку 81 (38 мг, вихід: 54 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 9,00 (д, 1H, $J=10,8$ Гц), 6,81 (т, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,73 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,38 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,63-5,56 (м, 5H), 5,45 (д, 1H, $J=11,7$ Гц), 5,43-5,36 (м, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,40 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 5H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,62 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,15 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,01 (с, 9H).

Приклад 17 На схемі 17 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 17



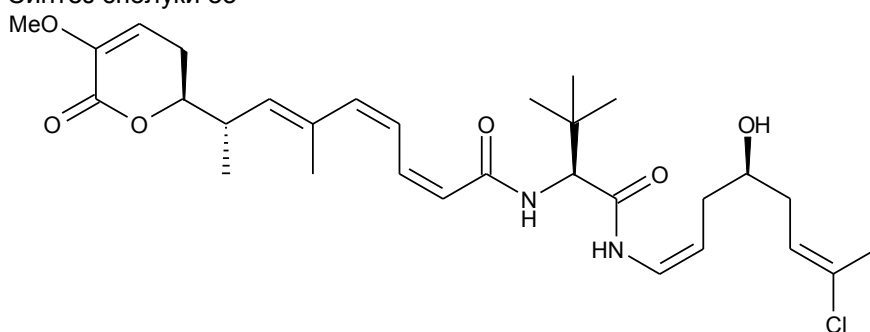


До розчину алкенілстанану 21a (1,1 г, 1,47 ммоль) і сполуки 9 (0,62 г, 1,77 ммоль) в 1-метил-2-піролідиноні (NMP) (14,7 мл), при температурі 0 °С, додають тіофенкарбоксилат міді (CuTC) (422 мг, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 45 хвилин і протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш відфільтровують через шар нейтрального оксиду алюмінію, промивають за допомогою суміші EtOAc/діетиловий ефір (50:50) і об'єднані фільтрати промивають за допомогою 0,5н розчину HCl (3 рази по 15 мл). Органічний розчин сушать і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 5:1 до 1:1), одержуючи триєн 82 (0,66 г, вихід: 66 %) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,89 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,22 (дд, 1H, J=12,3, 11,4 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=11,7, 11,4 Гц), 6,70 (дд, 1H, J=9,9, 9,3 Гц), 6,35 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,13 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,66 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,60 (дд, 1H, J=5,4, 3,9 Гц), 5,55 (ушир.т, 1H, J=7,8 Гц), 5,26 (д, 1H, J=10,2 Гц), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,3 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,19-2,13 (м, 4H), 2,00 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,13 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,02 (с, 9H), 0,86 (с, 9H), 0,4 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,5, 166,4, 161,8, 145,4, 140,3, 137,3, 134,4, 134,3, 131,0, 124,3, 124,1, 122,4, 121,2, 108,7, 108,4, 82,0, 71,6, 60,6, 55,6, 37,5, 36,5, 35,1, 33,8, 26,5, 26,0, 21,3, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

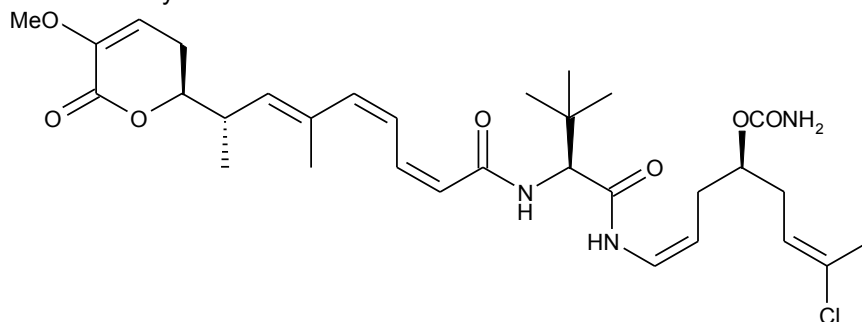
Синтез сполуки 83



До розчину сполуки 82 (275 мг, 0,41 ммоль) в безводному ТГФ (6 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,82 мл, 0,82 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи спирт 83 (175 мг, вихід: 76 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 9,00 (д, 1H, J=10,2 Гц), 7,25 (дд, 1H, J=12,0, 11,4 Гц), 6,86 (дд, 1H, J=11,7, 11,4 Гц), 6,72 (дд, 1H, J=9,6, 8,7 Гц), 6,68 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,13 (д, 1H, J=11,7 Гц), 5,68 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,63-5,58 (м, 2H), 5,27 (д, 1H, J=10,2 Гц), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,42 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,70-3,69 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,48 (ушир.с, 1H), 2,89-2,75 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,14 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,03 (с, 9H).

Синтез сполуки 84

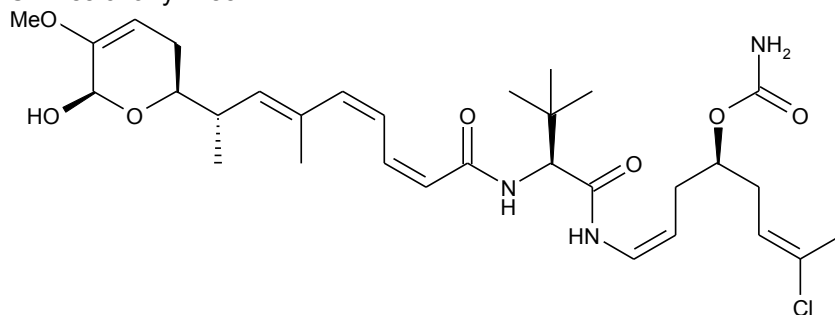


До розчину сполуки 83 (300 мг, 0,53 ммоль) в безводному DCM (7,5 мл), при температурі 0 °С, додають трихлорацетилізоціанат (ТСАІ) (76 мкл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію. Суміш перемішують протягом 5-30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш DCM/MeOH=50:1. Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 2:1 до 1:2), одержуючи сполуку 84 (0,26 г, вихід: 81 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,78 (д, 1H, J=10,8 Гц), 7,30 (дд, 1H, J=11,6, 11,6 Гц), 6,91 (дд, 1H, J=11,6, 11,6 Гц), 6,84 (ушир.дд, 1H, J=10,8, 9,7 Гц), 6,51 (д, 1H, J=9,5 Гц), 6,17 (д, 1H, J=11,6 Гц), 5,70 (д, 1H, J=11,6 Гц), 5,63 (дд, 1H, J=6,5, 2,6 Гц), 5,61 (ушир.т, 1H, J=6,8 Гц), 5,29 (д, 1H, J=9,8 Гц), 4,80 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 4,41 (д, 1H, J=9,5 Гц), 4,24 (ддд, 1H, J=11,5, 7,1, 4,1 Гц), 3,66 (с, 3H), 2,85 (ддкв, 1H, J=9,8, 7,1, 6,7 Гц), 2,46 (м, 1H), 2,45 (ддд, 1H, J=17,3, 11,5, 2,6 Гц), 2,37 (ддд, 1H, J=17,3, 6,5, 4,1 Гц), 2,33 (м, 2H), 2,09 (ддд, 1H, J=14,1, 8,4, 8,1 Гц), 2,06 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,15 (д, 3H, J=6,7 Гц), 1,04 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,2, 166,3, 161,6, 157,2, 145,2, 140,2, 137,6, 134,1, 133,7, 132,0, 124,6, 124,5, 122,4, 120,7, 108,2, 105,0, 81,9, 74,9, 60,8, 55,4, 37,1, 34,7, 33,0, 30,7, 26,7, 26,1, 21,0, 17,1, 16,3.

Синтез сполуки 85



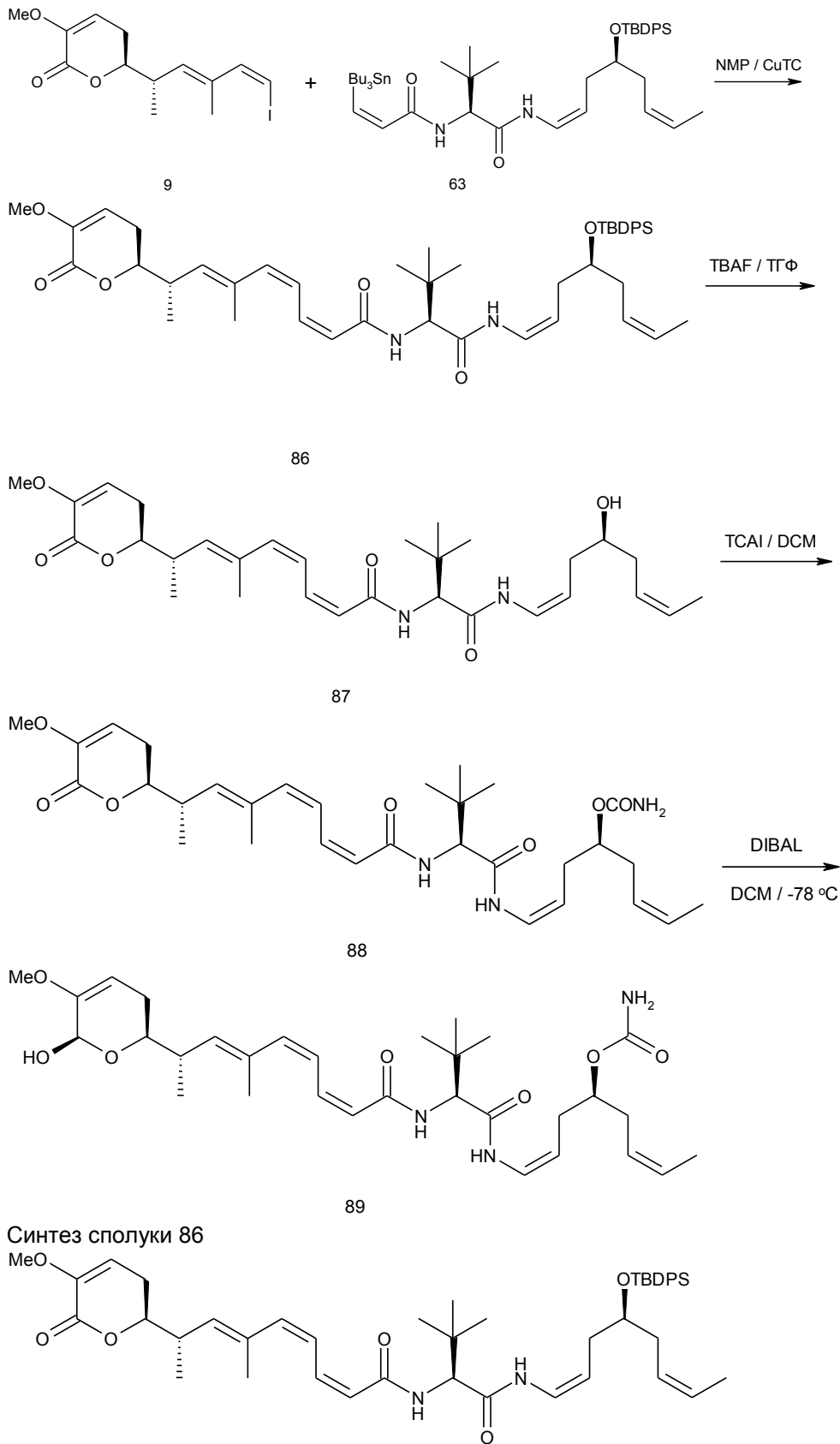
До охолодженого до температури -78 °С розчину сполуки 84 (10 мг, 0,016 ммоль) в безводному дихлорметані (0,3 мл), в атмосфері аргону, додають 1М розчин діізобутилалюмінійгідриду (DIBAL) в толуолі (0,02 мл, 0,02 моль) і суміш перемішують при температурі -78 °С. Через 2 години, реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і розбавляють дихлорметаном (2 мл). Суміш перемішують протягом 0,5 години при кімнатній температурі і потім органічний шар декантують. Водний залишок екстрагують додатковою кількістю дихлорметану (2 рази по 4 мл), об'єднані органічні шари сушать (безводний Na₂SO₄) і розчинник випарюють. Сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 2:1 до 1:2), одержуючи сполуку 85 (5 мг, вихід: 50 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,57 (д, 1H, J=10,9 Гц), 7,19 (т, 1H, J=11,3 Гц), 6,92 (т, 1H, J=11,4 Гц), 6,82 (т, 1H, J=9,3 Гц), 6,38 (д, 1H, J=9,5 Гц), 6,18 (д, 1H, J=11,5 Гц), 5,64 (д, 1H, J=11,2 Гц), 5,60 (м, 1H), 5,35 (д, 1H, J=10,0 Гц), 5,27 (д, 1H, J=3,1 Гц), 4,81 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 4,40 (д, 1H, J=9,5 Гц), 3,85 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,21 (д, 1H, J=3,1 Гц), 2,61 (м, 1H), 2,46-2,29 (м, 3H), 2,14-2,08 (м, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,81 (с, 3H), 1,08 (д, 3H, J=6,7 Гц), 1,05 (с, 9H).

Приклад 18

На схемі 18 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 18



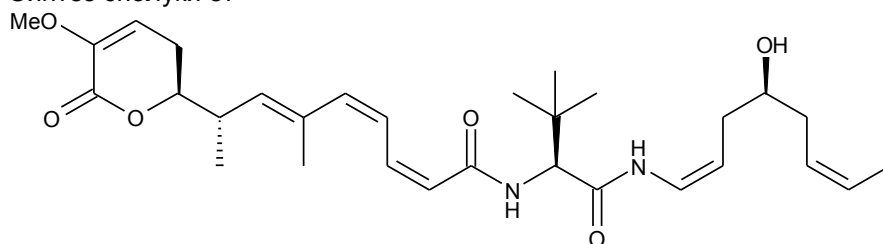
До розчину алкенілстанану 63 (780,4 мг, 0,904 ммоль) і продукту 9 (377,4 мг, 1,085 ммоль) в NMP (9 мл), при температурі 0 °С, додають тіофенкарбоксилат міді (258,5 мг, 1,36 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 45 хвилин і протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім сиру суміш відфільтровують через шар нейтрального оксиду

алюмінію, промивають за допомогою суміші EtOAc/діетиловий ефір (50:50) і об'єднані фільтрати промивають за допомогою 0,5н розчину HCl (3 рази по 10 мл). Органічний розчин сушать і випарюють, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 5:1 до 1:1), одержуючи триєн 86 (459,7 мг, вихід: 66 %) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,66-7,64 (м, 4H), 7,43-7,32 (м, 7H), 7,23 (т, 1H, 3=11,1 Гц), 6,85 (т, 1H, J=11,7 Гц), 6,62 (дд, 1H, J=10,5, 9,3 Гц), 6,41 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,11 (д, 1H, J=11,7 Гц), 5,66 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,60 (дд, 1H, J=5,7, 5,1 Гц), 5,49-5,41 (м, 1H), 5,32-5,27 (м, 1H), 5,25 (д, 1H, J=9,9 Гц), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,32 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 2H), 2,20-2,04 (м, 4H), 1,81 (с, 3H), 1,40 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,13 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,03 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,3, 166,3, 161,8, 145,4, 140,2, 137,3, 136,1, 134,8, 134,4, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,1, 124,4, 121,7, 121,2, 108,4, 109,1, 82,0, 72,6, 60,6, 55,6, 37,5, 35,2, 32,7, 31,1, 27,2, 26,8, 26,5, 19,5, 17,4, 16,9, 13,1.

Синтез сполуки 87

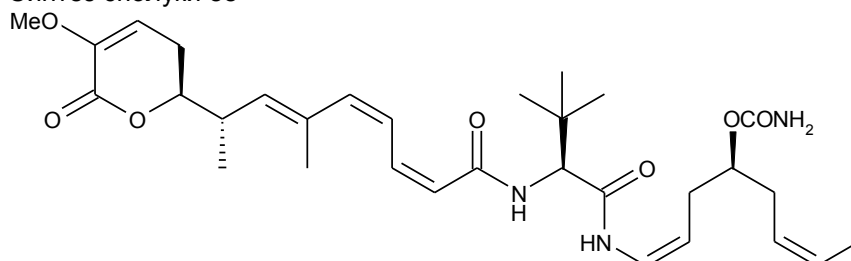


До розчину сполуки 86 (586 мг, 0,76 ммоль) в безводному ТГФ (7,5 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (1,53 мл, 2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи спирт 87 (320 мг, вихід: 80 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,95 (д, 1H, J=10,2 Гц), 7,25 (т, 1H, J=12,0 Гц), 6,85 (т, 1H, J=11,7 Гц), 6,73 (т, 1H, J=9,6 Гц), 6,57 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,12 (д, 1H, J=11A Гц), 5,67 (д, 1H, J=11A Гц), 5,61 (дд, 1H, J=5,4, 3,9 Гц), 5,63-5,58 (м, 1H), 5,44-5,35 (м, 1H), 5,26 (д, 1H, J=9,9 Гц), 4,86 (кв, 1H, J=8,1 Гц), 4,38 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 4H), 1,82 (с, 3H), 1,61 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,14 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,02 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,7, 166,6, 161,8, 145,4, 140,3, 137,5, 134,4, 134,3, 127,7, 126,0, 124,4, 123,7, 121,1, 108,9, 108,4, 82,0, 72,1, 60,9, 55,7, 37,6, 35,0, 34,8, 33,2, 26,9, 26,5, 17,4, 16,9, 13,3.

Синтез сполуки 88



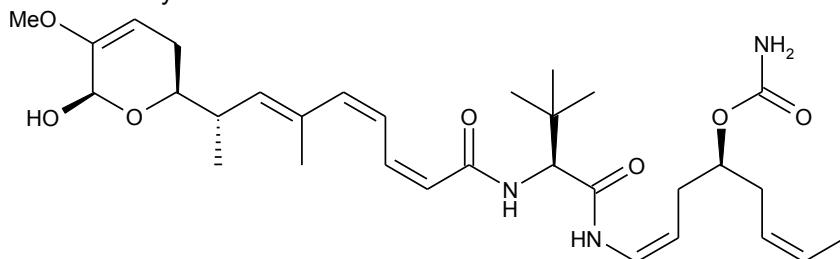
До розчину продукту 87 (56 мг, 0,105 ммоль) в безводному DCM (1 мл), при температурі 0 °C, додають трихлорацетилізоціанат (15 мкл, 0,126 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію. Цю суміш перемішують протягом 5-30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш DCM/MeOH (50:1). Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи сполуку 88 (57,6 мг, вихід: 96 %) у вигляді піни білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,69 (д, 1H, J=10,4 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=11,6, 11,6 Гц), 6,90 (дд, 1H, J=11,6, 11,6 Гц), 6,82 (ддд, 1H, J=10,4, 9,1, 0,9 Гц), 6,53 (д, 1H, J=9,6 Гц), 6,15 (д, 1H, J=11,6 Гц), 5,72 (ушир.д, 1H, J=11,6 Гц), 5,63 (дд, 1H, J=6,6, 2,7 Гц), 5,60 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,29 (д, 1H, J=9,9 Гц), 4,82 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,44 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,25 (ддд, 1H, J=11,3, 7,0, 4,0 Гц),

3,66 (с, 3H), 2,85 (ддкв, 1H, J=9,9, 7,0, 6,7 Гц), 2,46 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,12 (ддд, 1H, J=14,1, 8,0, 8,0 Гц), 1,82 (с, 3H), 1,63 (дд, 3H, J=6,8, 1,0 Гц), 1,15 (д, 3H, J=6,7 Гц), 1,04 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 168,2, 166,3, 161,6, 157,6, 145,2, 140,2, 137,5, 134,1, 133,8, 127,1, 124,9, 124,4, 124,2, 120,8, 108,2, 105,8, 81,9, 75,6, 60,7, 55,4, 37,1, 34,8, 31,4, 30,9, 26,7, 26,1, 17,1, 16,4, 13,0.

Синтез сполуки 89



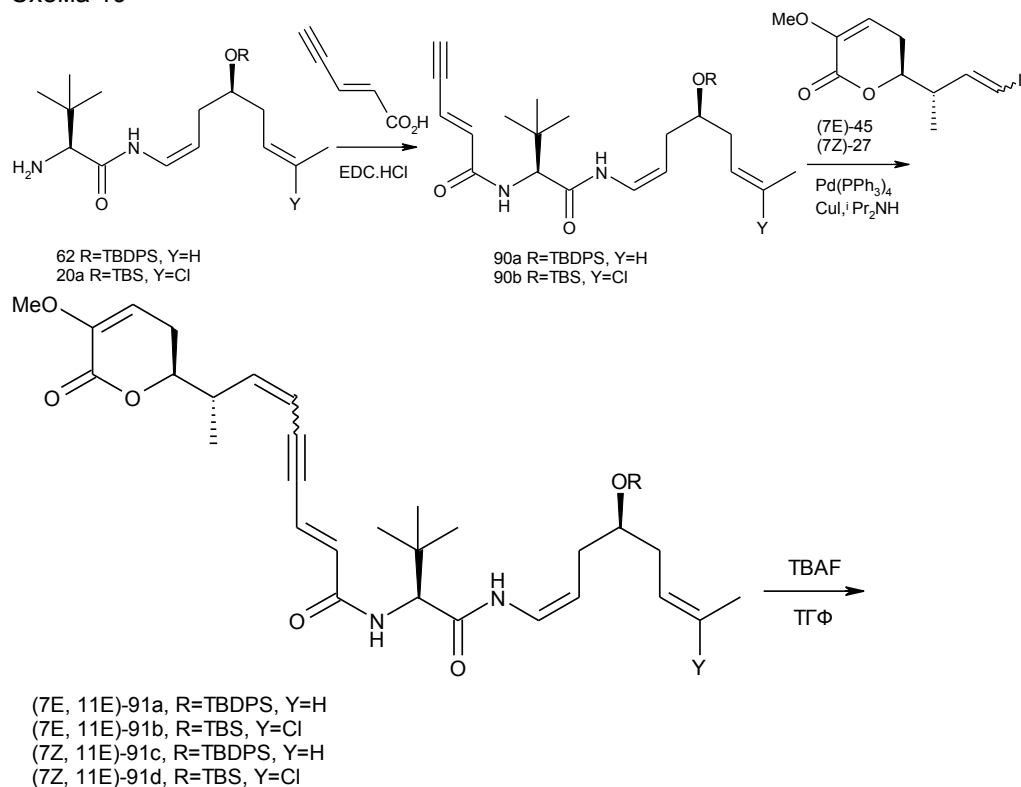
До охолодженого до температури -78 °С розчину сполуки 88 (15 мг, 0,0262 ммоль) в безводному дихлорметані (0,5 мл), в атмосфері аргону, додають 1М розчин діізобутилалюмінійгідриду (DIBAL), в толуолі (0,03 мл, 0,034 ммоль), і суміш перемішують при температурі -78 °С. Через 2 години, реакційну суміш гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і розбавляють дихлорметаном (2 мл). Суміш перемішують протягом 0,5 години при кімнатній температурі і потім органічний шар декантують. Водний залишок екстрагують додатково кількістю дихлорметану (2 рази по 4 мл), об'єднані органічні шари сушать (безводний Na₂SO₄) і розчинник випарюють, одержуючи сполуку 89 (12 мг, вихід: 80 %), без подальшого очищення.

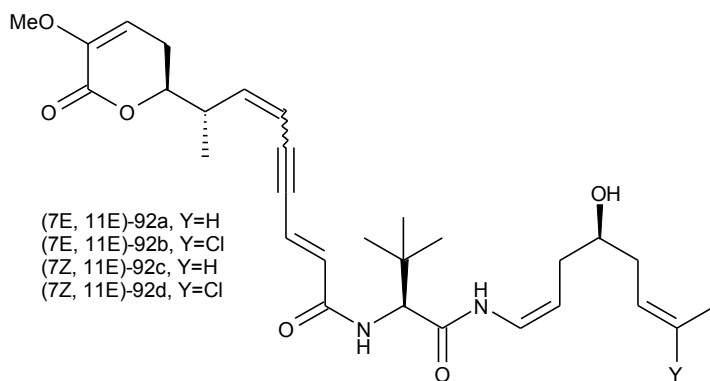
¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ: 8,67 (д, 1H, J=10,7 Гц), 7,17 (м, 1H), 6,92 (т, 1H, J=11,4 Гц), 6,81 (т, 1H, J=9,6 Гц), 6,44 (д, 1H, J=9,5 Гц), 6,18 (д, 1H, J=11,5 Гц), 5,65 (д, 1H, J=11,4 Гц), 5,59 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,35 (д, 1H, J=10,0 Гц), 5,27 (с, 1H), 4,83 (кв, 1H, J=8,3 Гц), 4,80 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,40 (д, 1H, J=9,6 Гц), 3,85 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,27 (с, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,63 (д, 3H, J=6,7 Гц), 1,08 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,04 (с, 9H).

Приклад 19

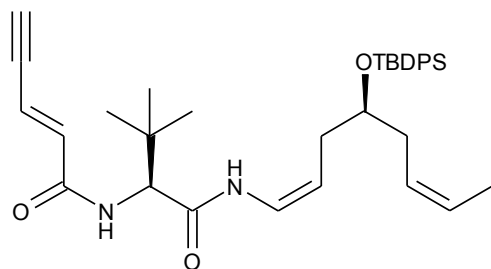
На схемі 19 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 19





Синтез проміжного продукту 90a



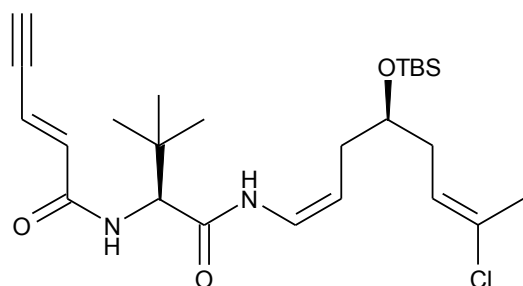
Розчин (Е)-пент-2-ен-4-ової кислоти (52 мг, 0,54 ммоль), аміну 62 (232 мг, 0,47 ммоль) в безводному DCM (5 мл) охолоджують до температури 0 °С, в атмосфері аргону, і додають N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDC) (100 мг, 0,52 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 10 хвилин і потім при температурі 23 °С протягом 90 хвилин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать (безводний Na₂SO₄), відфільтровують і концентрують, одержуючи продукт 90a (223 мг, вихід: 83 %) у вигляді безбарвної піноподібної твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,69-7,67 (м, 4H), 7,44-7,36 (м, 6H), 7,11 (д, 1H, J=10,8 Гц), 6,72-6,60 (м, 2H), 6,42 (д, 1H J=8,1 Гц), 6,41 (д, 1H J=15,6 Гц), 5,54-5,45 (м, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,30 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,25 (ушир.с, 1H), 2,25-2,02 (м, 4H), 1,45 (д, 3H, J=6,3 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,97 (с, 9H).

MS (ES) [m/z] = 593,3 [M+Na]⁺.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц) δ: 167,7, 164,1, 135,8, 134,4, 134,1, 129,7, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 121,4, 121,1, 109,2, 84,6, 80,5, 72,3, 60,7, 35,3, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 19,3, 12,9.

Синтез проміжного продукту 90b

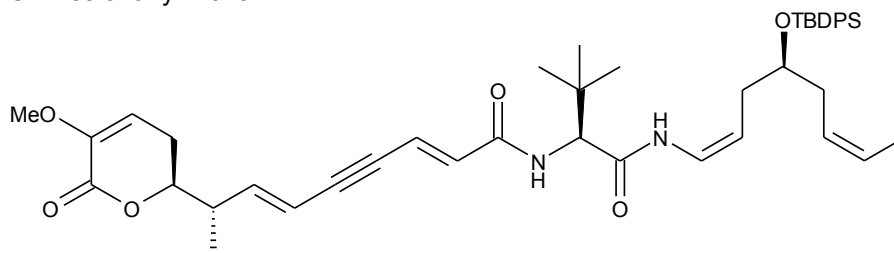


До розчину аміну 20a (96,04 мг, 0,24 ммоль) і (Е)-пент-2-ен-4-ової кислоти (27,4 мг, 0,28 ммоль) в безводній суміші дихлорметан/ДМФА (10:1, 3,3 мл), в атмосфері аргону і при температурі 0 °С, додають DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль), HOAt (38,11 мг, 0,28 ммоль) і HATU (106,4 мг, 0,28 ммоль), і, через 30 хвилин, льодяну баню відставляють. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl, виливають у воду і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na₂SO₄, відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 20:1 до 10:1), одержуючи амід 90b (81,9 мг, вихід: 71 %) у вигляді піни білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,91 (д, 1H, J=10,2 Гц), 6,74-6,63 (м, 3H), 6,48 (д, 1H, J=15,6 Гц), 5,58-5,53 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,48 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,25 (д, 1H, J=9,3 Гц), 2,18-2,09 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 168,3, 164,4, 134,7, 131,7, 133,9, 122,5, 121,3, 109,1, 84,8, 80,8, 71,6, 61,0, 36,5, 35,4, 33,8, 26,8, 26,0, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Синтез сполуки 91a

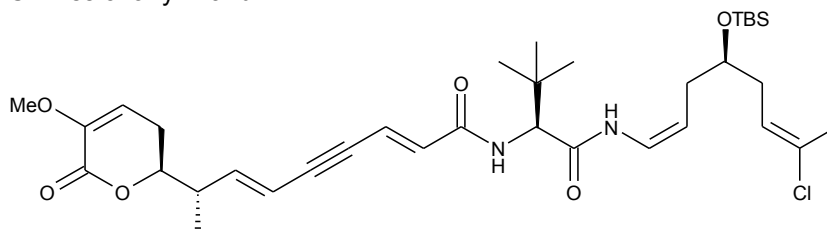


- 5 До розчину продукту 45 (56,2 мг, 0,182 ммоль) в DIPA (1,6 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (15,7 мг, 0,014 ммоль) і CuI (5,2 мг, 0,028 ммоль). Потім додають сполуку 90a (114,6 мг, 0,200 ммоль), в 0,4 мл DIPA, і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 90 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc /гексани = від 1:4 до 6:1), одержуючи чисту сполуку 91a (96 мг, вихід: 70 %) у вигляді безбарвного масла.

- 10 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,68-7,66 (м, 4H), 7,46-7,35 (м, 6H), 7,11 (д, 1H, $J=10,8$ Гц), 6,81 (дд, 1H, $J=15,3$, 2,1 Гц), 6,30 (дд, 1H, $J=10,2$, 9,3 Гц), 6,32 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,25 (д, 1H, $J=15,3$ Гц), 6,15 6,32 (дд, 1H, $J=15,9$, 8,4 Гц), 5,74 (д, 1H, $J=15,9$ Гц), 5,62 (дд, 1H, $J=6,3$, 3,0 Гц), 5,54-5,46 (м, 1H), 5,30-5,27 (м, 1H), 4,84-4,82 (м, 1H), 4,30 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 2H), 2,22-2,04 (м, 4H), 1,43 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,18 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 1,04 (с, 9H), 0,96 (с, 9H).

- 15 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц) δ : 167,7, 164,3, 161,3, 145,5, 145,2, 135,2, 134,1, 131,8, 129,8, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 122,2, 121,4, 111,3, 109,1, 108,0, 95,1, 86,7, 80,8, 72,3, 60,7, 55,4, 41,5, 35,2, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 25,9, 19,3, 15,5, 12,9.

Синтез сполуки 91b

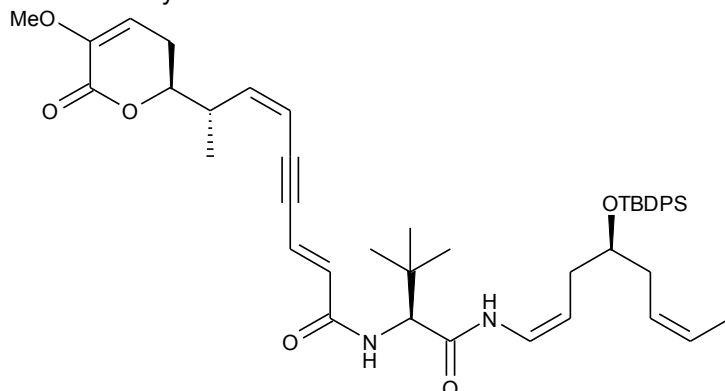


- 25 До розчину продукту 45 (30,2 мг, 0,098 ммоль) в DIPA (0,5 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8 мг, 0,007 ммоль) і CuI (3 мг, 0,014 ммоль). Потім додають сполуку 90b (47,6 мг, 0,098 ммоль) в 0,5 мл DIPA і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 90 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc /гексани = від 1:4 до 1:1), одержуючи чисту сполуку 91b (41,2 мг, вихід: 64 %) у вигляді безбарвного масла.

- 30 ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,70 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 6,82 (дд, 1H, $J=15,3$, 2,4 Гц), 6,72 (т, 1H, $J=9,5$ Гц), 6,28 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,25 (д, 1H, $J=15,3$ Гц), 6,15 (дд, 1H, $J=15,9$, 8,1 Гц), 5,74 (д, 1H, $J=15,9$ Гц), 5,63 (дд, 1H, $J=6,3$, 3,0 Гц), 5,62-5,55 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,38 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,20-2,14 (м, 4H), 2,02 (с, 3H), 1,18 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,02 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,05 (с, 3H).

- 35 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ : 168,1, 164,6, 161,5, 145,7, 145,4, 132,1, 131,2, 123,9, 122,4, 111,5, 108,9, 108,2, 95,4, 86,9, 81,0, 71,7, 61,0, 55,7, 41,7, 36,5, 35,4, 33,8, 29,9, 26,8, 26,2, 26,1, 21,3, 18,3, 15,7, -4,3, -4,4.

Синтез сполуки 91с

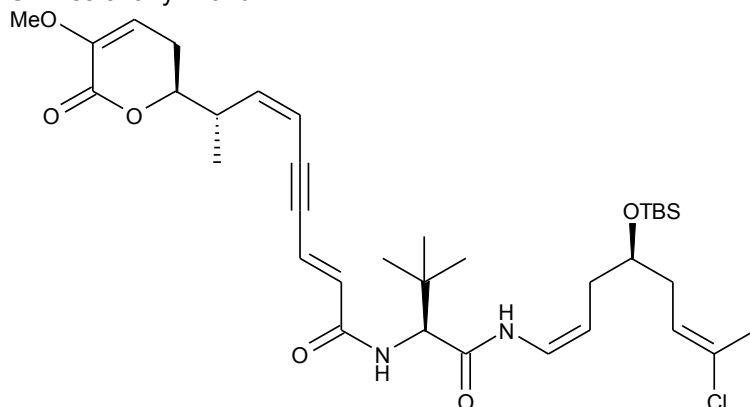


До розчину продукту 27 (58 мг, 0,188 ммоль) в DIPA (1,6 мл), при температурі 23 °С, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16,3 мг, 0,014 ммоль) і CuI (5,3 мг, 0,028 ммоль). Потім додають сполуку 90а (118,2 мг, 0,207 ммоль), в 0,4 мл DIPA, і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 90 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc /гексани = від 1:4 до 6:1), одержуючи чисту сполуку 91с (92 мг, вихід: 65 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,68-7,66 (м, 4H), 7,46-7,35 (м, 6H), 7,15 (д, 1H, J=10,5 Гц), 6,85 (дд, 1H, J=15,3, 2,1 Гц), 6,64 (дд, 1H, J=10,5, 9,3 Гц), 6,39 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,30 (д, 1H, J=15,3 Гц), 5,88 (т, 1H, J=10,5 Гц), 5,71 (дд, 1H, J=10,5, 2,1 Гц), 5,69-5,61 (м, 1H), 5,53-5,47 (м, 1H), 5,35-5,30 (м, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,31 (д, 1H, J=9,6 Гц), 4,28-4,19 (м, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,23-2,04 (м, 4H), 1,43 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,18 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,05 (с, 9H), 0,98 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 167,9, 164,5, 161,7, 145,5, 145,4, 136,1, 134,3, 132,4, 130,0, 129,9, 127,9, 127,8, 126,7, 126,1, 122,2, 121,6, 110,7, 109,4, 108,4, 93,2, 91,8, 81,0, 72,6, 61,0, 55,6, 39,6, 35,4, 34,0, 32,7, 29,8, 27,2, 26,8, 23,5, 19,5, 15,8, 13,2.

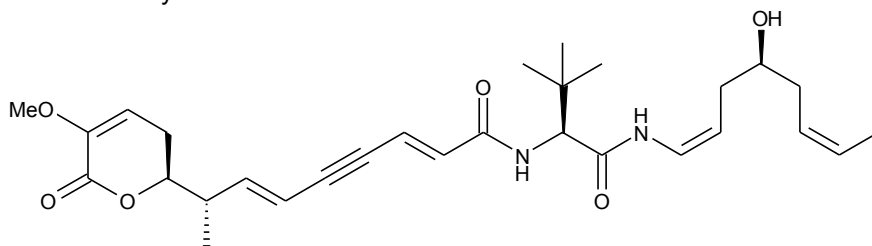
Синтез сполуки 91d



До розчину продукту 27 (26,2 мг, 0,085 ммоль) в DIPEA (4 мл), при температурі -20 °С, додають Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (6 мг, 0,0085 ммоль) і CuI (5 мг, 0,025 ммоль). Потім додають сполуку 90b (45 мг, 0,094 ммоль) і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 90 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc/гексани = від 1:10 до 2:1), одержуючи сполуку 91d (44,5 мг, вихід: 79 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,75 (д, 1H, J=11,1 Гц), 6,81 (дд, 1H, J=15,6, 2,4 Гц), 6,68 (т, 1H, J=9,3 Гц), 6,37 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,34 (д, 1H, J=11,7 Гц), 5,87 (т, 1H, J=10,8 Гц), 5,70 (дд, 1H, J=10,8, 2,4 Гц), 5,62-5,57 (м, 2H), 4,85 (кв, 1H, J=8,1 Гц), 4,41 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,17 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,03 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,05 (с, 3H).

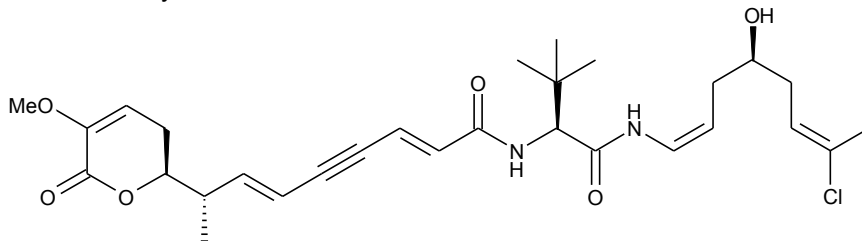
Синтез сполуки 92a



До розчину продукту 91a (78,2 мг, 0,104 ммоль) в безводному ТГФ (2 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, додають 1М розчин ТВАФ в ТГФ (0,2 мл, 0,208 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 4:1 до 1:2), одержуючи спирт 92a (17,9 мг, вихід: 34 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ : 8,89 (д, 1H, $J=10,0$ Гц), 6,80 (дд, 1H, $J=15,0, 2,0$ Гц), 6,75 (дд, 1H, $J=10,0, 9,0$ Гц), 6,50 (д, 1H, $J=9,5$ Гц), 6,28 (д, 1H, $J=15,5$ Гц), 6,14 (дд, 1H, $J=15,5, 8,0$ Гц), 5,74 (дд, 1H, $J=16,0, 2,5$ Гц), 5,68-6,5 (м, 1H), 5,63 (дд, 1H, $J=6,5, 2,5$ Гц), 5,42-5,39 (м, 1H), 4,92-4,90 (м, 1H), 4,37 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,34-2,15 (м, 4H), 1,64 (д, 3H, $J=7,0$ Гц), 1,18 (д, 3H, $J=6,5$ Гц), 1,01 (с, 9H).

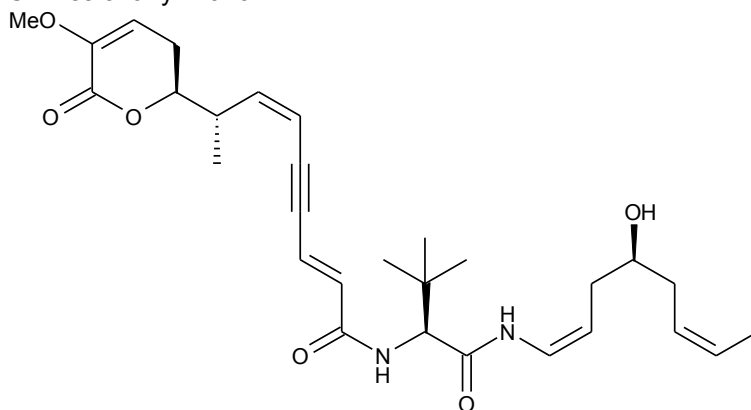
Синтез сполуки 92b



До розчину продукту 91b (41,2 мг, 0,061 ммоль) в безводному ТГФ (1 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, додають 1М розчин ТВАФ в ТГФ (0,12 мл, 0,122 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 4:1 до 1:2), одержуючи спирт 92b (14,7 мг, вихід: 65 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ : 8,85 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 6,84-6,73 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,27 (д, 1H, $J=15,6$ Гц), 6,15 (дд, 1H, $J=15,9, 8,4$ Гц), 5,75 (д, 1H, $J=15,9$ Гц), 5,63-5,60 (м, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,41 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,10 (ушир.с, 1H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H), 2,20-2,14 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,18 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 1,02 (с, 9H).

Синтез сполуки 92c

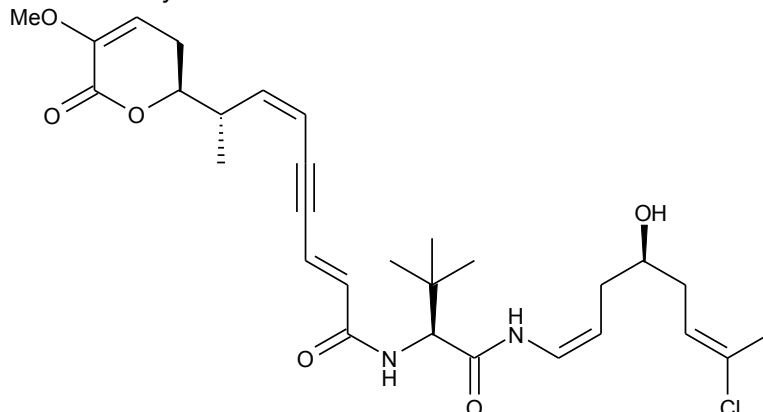


До розчину продукту 91c (71,5 мг, 0,095 ммоль) в безводному ТГФ (2 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, додають 1М розчин ТВАФ в ТГФ (0,19 мл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім гасять за допомогою

насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 4:1 до 1:2), одержуючи спирт 92с (18,1 мг, вихід: 37 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,94 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,83 (дд, 1H, $J=15,3$, 2,1 Гц), 6,75 (т, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,57 (д, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,32 (д, 1H, $J=15,3$ Гц), 5,88 (д, 1H, $J=10,2$ Гц), 5,74-5,70 (м, 1H), 5,67-5,62 (м, 2H), 5,44-5,36 (м, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,38 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,59-2,11 (м, 6H), 1,63 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 1,19 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,02 (с, 9H).

Синтез сполуки 92d



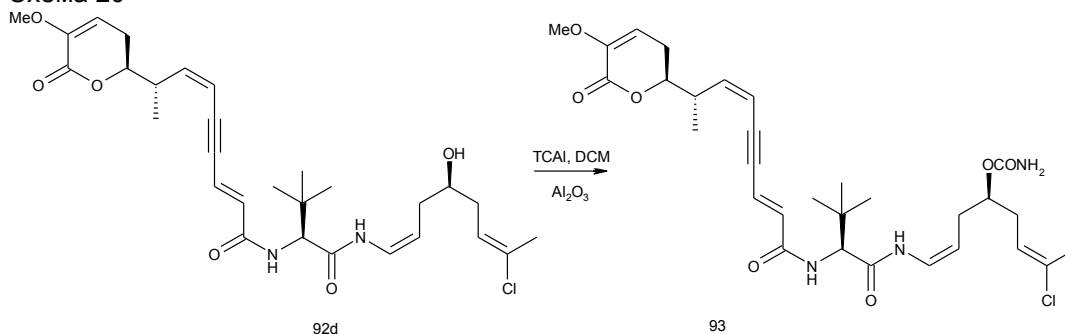
До розчину продукту 91d (40 мг, 0,06 ммоль) в безводному ТГФ (0,6 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,12 мл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/EtOAc = від 4:1 до 1:2), одержуючи спирт 92d (20 мг, вихід: 61 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,90 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 6,82 (дд, 1H, $J=15,6$, 2,4 Гц), 6,74 (т, 1H, $J=9,6$ Гц), 6,66 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,33 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 5,88 (т, 1H, $J=10,5$ Гц), 5,71 (дд, 1H, $J=10,8$, 2,4 Гц), 5,64-5,59 (м, 2H), 4,84 (кв, 1H, $J=7,8$ Гц), 4,40 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,31-2,15 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,18 (д, 3H, $J=6,9$ Гц), 1,02 (с, 9H).

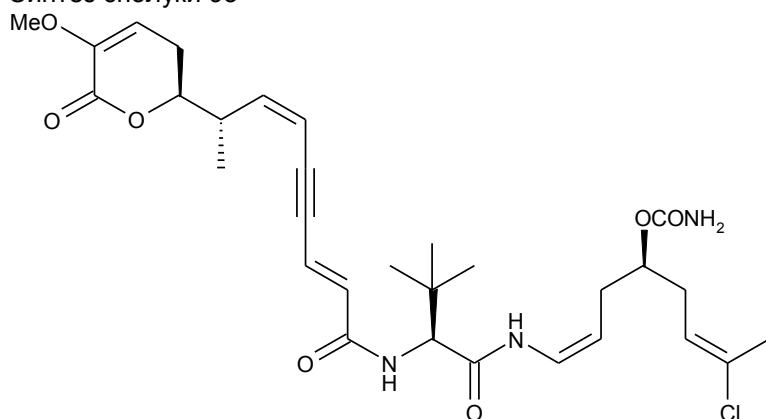
Приклад 20

На схемі 20 представлений синтез наступної сполуки згідно з даним винаходом.

Схема 20



Синтез сполуки 93



До розчину сполуки 92d (6,5 мг, 0,012 ммоль) в безводному DCM (0,2 мл), при температурі 23 °С, додають трихлорацетилізоціанат (TCAI) (1,7 мкл, 0,014 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (120 мг). Цю суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш дихлорметан/MeOH = 50:1. Фільтрат випарюють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (дихлорметан/MeOH = від 100:1 до 40:1), одержуючи сполуку 93 (3 мг, вихід: 42 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,83 (д, 1H, $J=10,5$ Гц), 6,89-6,81 (м, 2H), 6,62 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 6,32 (д, 1H, $J=15,3$ Гц), 5,87 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 5,73 (дд, 1H, $J=10,5$, 2,4 Гц), 5,65-5,57 (м, 2H), 5,38 (ушир.с, 2H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,48 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,58-2,42 (м, 3H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,20 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,03 (с, 9H).

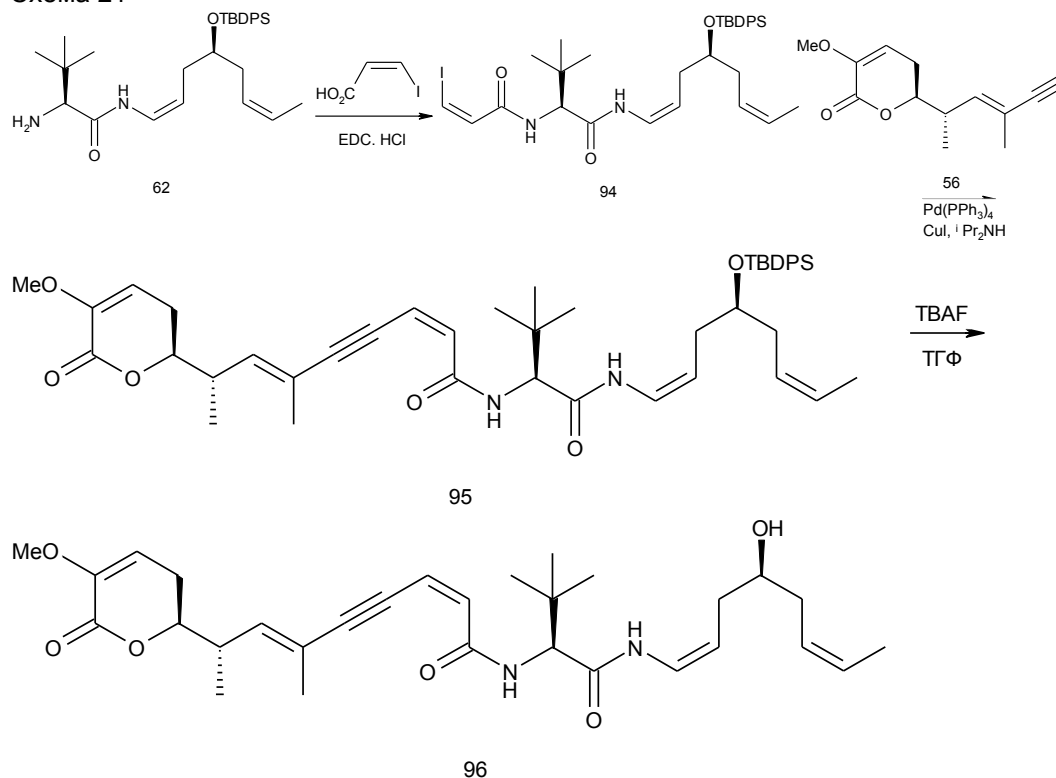
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125 МГц) δ : 167,9, 164,3, 161,4, 157,6, 145,1, 145,0, 132,3, 132,0, 124,5, 122,3, 121,9, 110,6, 108,3, 104,9, 92,9, 91,7, 80,8, 75,1, 61,2, 55,5, 39,3, 35,0, 32,9, 30,9, 26,7, 26,4, 21,0, 15,9.

MS (ES) $[m/z]$: 590,2 $[M+H]^+$.

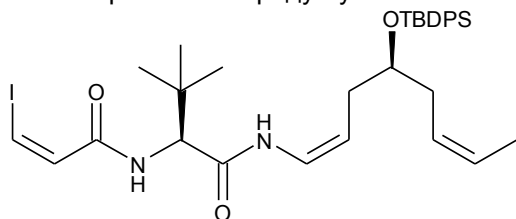
Приклад 21

На схемі 21 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 21



Синтез проміжного продукту 94



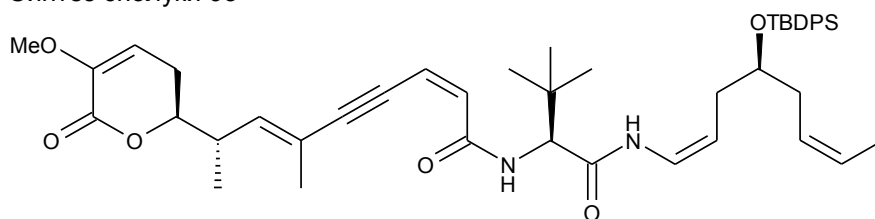
Розчин (Z)-йодакрилової кислоти (365 мг, 1,84 ммоль) (одержаної, як описано Takeuchi R., Tanabe K., Tanaka S., J. Org. Chem., 2000, 65, 1558-1561), аміну 62 (700 мг, 1,42 ммоль) в безводному DCM (12 мл) охолоджують до температури 0 °С, в атмосфері аргону, і додають N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (EDC) (340,8 мг, 1,78 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0 °С протягом 10 хвилин і потім при температурі 23 °С протягом 3 годин, гасять за допомогою насиченого водного розчину NaCl і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать (безводний Na₂SO₄), відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гексан = від 1:10 до 1:1), одержуючи продукт 94 (675 мг, вихід: 71 %) у вигляді безбарвної піноподібної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,69-7,66 (м, 4H), 7,44-7,36 (м, 6H), 7,24 (д, 1H, J=9,6 Гц), 7,06 (д, 1H, J=9,3 Гц), 6,90 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,68-6,61 (м, 2H), 5,55-5,43 (м, 1H), 5,35-5,26 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,38 (д, 1H, J=9,3 Гц), 3,88-3,80 (м, 1H), 2,23-2,06 (м, 4H), 1,43 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,05 (с, 9H), 1,01 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц) δ: 167,4, 164,3, 135,8, 134,1, 133,0, 129,7, 129,6, 127,6, 127,5, 126,4, 125,8, 121,4, 109,1, 88,3, 72,3, 60,4, 35,1, 33,8, 32,5, 27,0, 26,7, 19,3, 12,9.

MS (ES) [m/z]: 695,2 [M+Na]⁺.

Синтез сполуки 95

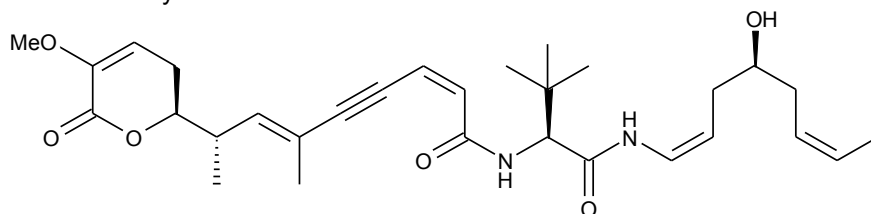


До розчину продукту 94 (304,4 мг, 0,45 ммоль) в DIPA (5,5 мл), при температурі 23 °С, додають Pd(Ph₃P)₄ (39,3 мг, 0,034 ммоль) і CuI (12,9 мг, 0,068 ммоль). Потім додають сполуку 56 (100 мг, 0,45 ммоль) і реакційну суміш перемішують при температурі 23 °С протягом 45 хвилин. Сиру суміш гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc/гексан = від 1:4 до 3:1), одержуючи чисту сполуку 95 (300 мг, вихід: 87 %) у вигляді безбарвної піноподібної твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,82 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,68-7,65 (м, 4H), 7,46-7,29 (м, 7H), 6,62 (дд, 1H, J=10,2, 9,3 Гц), 6,14 (д, 1H, J=12,3 Гц), 6,08 (дд, 1H, J=10,5, 9,3 Гц), 6,05 (д, 1H, J=12,3 Гц), 5,60 (дд, 1H, J=6,3, 3,0 Гц), 5,52-5,43 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,44 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,24-4,23 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,91-2,79 (м, 1H), 2,54-2,34 (м, 2H), 2,23-2,04 (м, 4H), 1,92 (с, 3H), 1,42 (д, 3H, J=6,9 Гц), 1,13 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,04 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125 МГц) δ: 167,9, 164,6, 161,7, 145,5, 136,1, 134,3, 132,5, 129,9, 127,8, 126,7, 126,1, 121,7, 118,9, 116,4, 108,9, 108,4, 104,5, 98,8, 82,8, 81,6, 72,6, 60,9, 55,7, 38,0, 35,5, 34,0, 32,7, 27,2, 26,9, 26,5, 19,5, 17,3, 16,5, 13,1.

Синтез сполуки 96



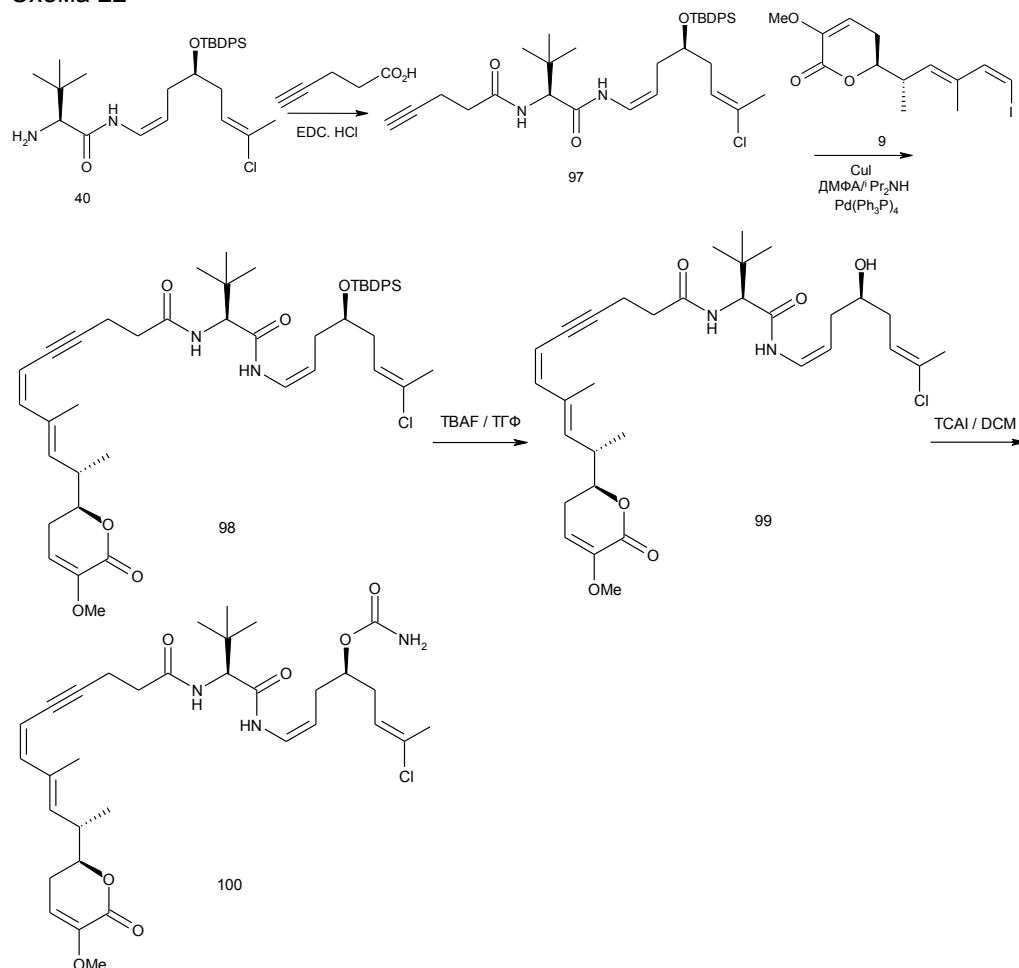
До розчину продукту 95 (250 мг, 0,326 ммоль) в ТГФ (3,3 мл), в атмосфері азоту і при температурі 0 °С, додають 1М розчин TBAF в ТГФ (0,65 мл, 0,65 ммоль). Реакційну суміш

перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/ EtOAc = від 4:1 до 1:3), одержуючи спирт 96 (150 мг, вихід: 87 %) у вигляді безбарвного масла.

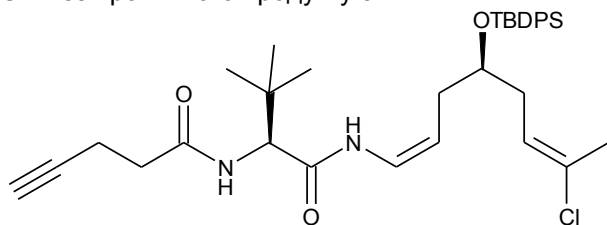
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,76 (д, 1H, $J=9,9$ Гц), 7,83 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,74 (т, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,17 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 6,15-6,09 (м, 1H), 6,07 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,74-5,60 (м, 1H), 5,61 (дд, 1H, $J=6,3$, 3,0 Гц), 5,44-5,37 (м, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,41 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 4,25-4,17 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,55-2,11 (м, 6H), 1,93 (с, 3H), 1,62 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,14 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,01 (с, 9H).

Приклад 22 На схемі 22 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 22



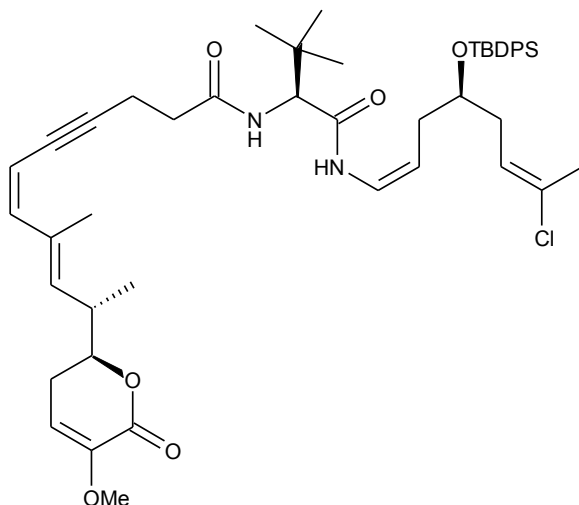
Синтез проміжного продукту 97



До розчину продукту 40 (200 мг, 0,38 ммоль) і 4-етилпропіолової кислоти (48 мг, 0,49 ммоль) в безводному DCM (3,8 мл), при температурі 0°C , додають EDC (91 мг, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 0°C протягом 30 хвилин і потім протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після цього сирю суміш гідролізують водою і екстрагують дихлорметаном (3 рази по 5 мл). Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску, сирий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = 6:1), одержуючи чисту сполуку 97 (105 мг, вихід: 47 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,66 (м, 4H), 7,43 (м, 6H), 7,14 (д, 1H, $J=10,6$ Гц), 6,65 (т, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,40 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 5,52 (т, 1H, $J=7,2$ Гц), 4,75 (кв, 1H, $J=7,6$ Гц), 4,29 (д, 1H, $J=9,2$ Гц), 3,81 (м, 1H), 2,63-2,40 (м, 4H), 2,19-2,03 (м, 5H), 1,86 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,98 (с, 9H).

Синтез сполуки 98



5

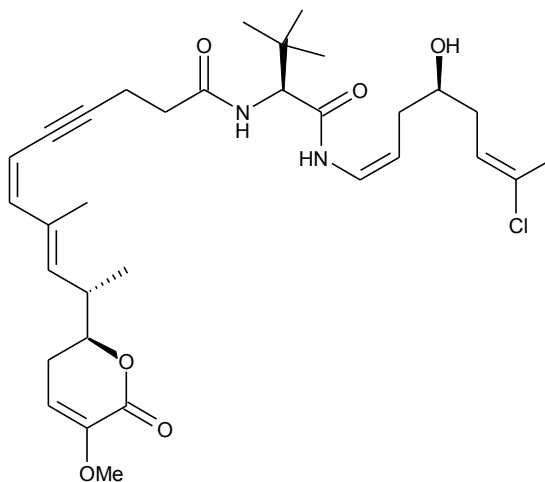
До розчину йодистої сполуки 9 (52 мг, 0,148 ммоль) в діізопропіламіні (0,75 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,3 мг, 0,002 ммоль) і CuI (1,0 мг, 0,005 ммоль). Потім, по частинах, додають сполуку 97 (90 мг, 0,148 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Сирий продукт гасять водою і екстрагують EtOAc . Органічну фазу сушать (безводний Na_2SO_4) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/ EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи чисту сполуку 98 (105 мг, вихід: 86 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

10

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 7,66 (м, 4H), 7,41 (м, 6H), 7,26 (д, 1H, $J=10,6$ Гц), 6,64 (т, 1H, $J=10,1$ Гц), 6,42 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 6,06 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,61 (м, 1H), 5,48 (м, 2H), 5,35 (д, 1H, $J=11,8$ Гц), 4,74 (кв, 1H, $J=8,3$ Гц), 4,28 (д, 1H, $J=9,2$ Гц), 4,16 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,81 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,47-2,36 (м, 4H), 2,18-2,06 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,12 (д, 3H, $J=6,6$ Гц), 1,04 (с, 9H), 0,98 (с, 9H).

15

Синтез сполуки 99



20

До розчину сполуки 98 (75 мг, 0,09 ммоль) в безводному ТГФ (1,5 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають 1М розчин ТВАФ в ТГФ (0,18 мл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім гасять за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl і екстрагують EtOAc . Об'єднані органічні фази сушать над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують і концентрують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (гексан/ EtOAc = від 3:1 до 1:3), одержуючи спирт 99 (35 мг, вихід: 67 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

25

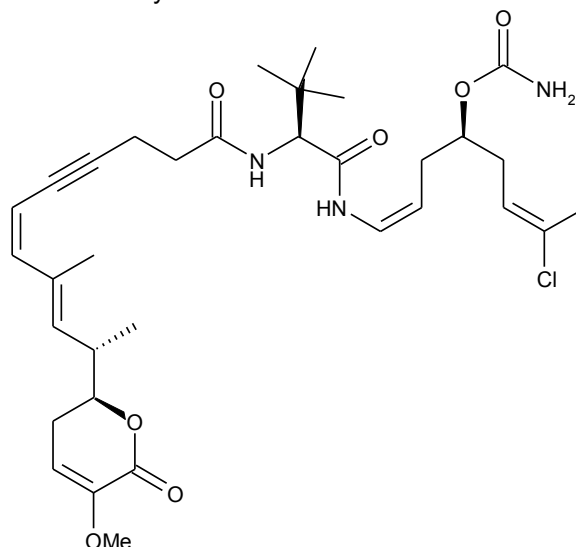
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ : 8,92 (д, 1H, $J=10,1$ Гц), 6,74 (т, 1H, $J=9,5$ Гц), 6,67 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 6,06 (д, 1H, $J=12,0$ Гц), 5,62 (м, 2H), 5,47 (д, 1H, $J=9,8$ Гц), 5,34 (д, 1H, $J=11,9$ Гц), 4,84 (кв, 1H, $J=8,5$ Гц), 4,32 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 4,18 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,20 (д, 1H, $J=4,0$ Гц),

2,82 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,49-2,36 (м, 4H), 2,24-2,14 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,12 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,00 (с, 9H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75 МГц) δ: 171,3, 168,4, 161,7, 145,1, 142,1, 135,5, 134,4, 131,7, 123,6, 123,4, 108,4, 108,2, 106,1, 94,3, 81,8, 80,2, 71,4, 60,9, 36,7, 36,1, 35,3, 34,5, 33,0, 29,6, 26,5, 26,3, 21,0, 16,4, 16,1, 15,5.

5

Синтез сполуки 100



До розчину сполуки 99 (30 мг, 0,05 ммоль) в безводному DCM (3,15 мл), при кімнатній температурі, додають трихлорацетилізоціанат (TCAI) (6 мкл, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додають нейтральний оксид алюмінію (375 мг). Суміш перемішують протягом 1 години і потім наносять, при просоченні, на шар оксиду алюмінію. Продукт вимивають, використовуючи суміш дихлорметан/MeOH = 50:1. Фільтрат випарюють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт, який очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc), одержуючи сполуку 100 (26 мг, вихід: 82 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

10

15

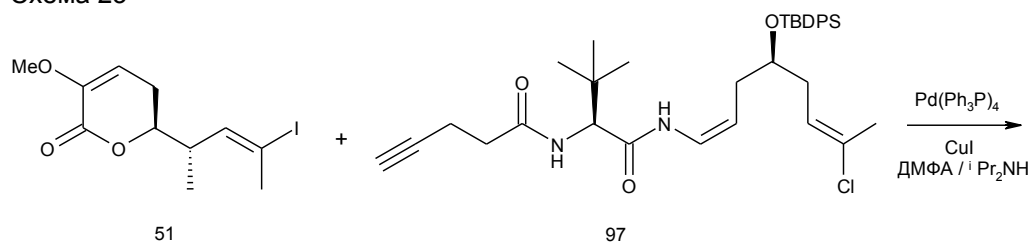
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 8,87 (д, 1H, J=10,7 Гц), 6,81 (т, 1H, J=9,8 Гц), 6,62 (д, 1H, J=9,5 Гц), 6,06 (д, 1H, J=12,0 Гц), 5,75 (ушир.с, 2H), 5,61 (м, 2H), 5,45 (д, 1H, J=10,1 Гц), 5,35 (д, 1H, J=11,9 Гц), 4,80 (кв, 1H, J=8,4 Гц), 4,37 (м, 1H), 4,33 (д, 1H, J=9,3 Гц), 4,18 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,83 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,50-2,27 (м, 8H), 2,05 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,12 (д, 3H, J=6,6 Гц), 0,99 (с, 9H).

20

Приклад 23

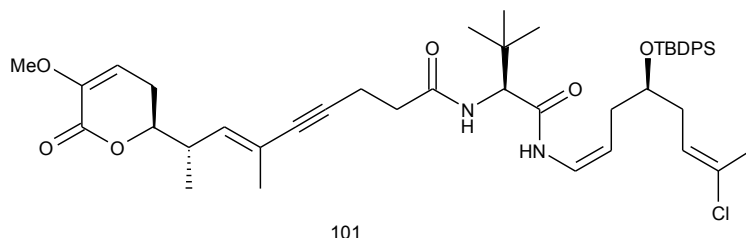
На схемі 23 представлений синтез деяких сполук згідно з даним винаходом.

Схема 23



51

97



101

25

Синтез сполуки 101

До розчину йодистої сполуки 51 (70 мг, 0,217 ммоль) в діізопропіламіні (1,1 мл), в атмосфері азоту і при кімнатній температурі, додають Pd(Ph₃P)₄ (5 мг, 0,004 ммоль) і CuI (1,7 мг, 0,008

ммоль). Потім, по частинах, додають сполуку 97 (132 мг, 0,217 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Сирий продукт гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать (безводний Na₂SO₄) і випарюють при зниженому тиску. Очищають за допомогою колонкової хроматографії (гексан/EtOAc = від 3:1 до 1:2), одержуючи чисту сполуку 101 (80 мг, вихід: 50 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7,66 (м, 4H), 7,41 (м, 6H), 7,25 (д, 1H, J=10,6 Гц), 6,65 (т, 1H, J=10,1 Гц), 6,44 (д, 1H J=9,3 Гц), 5,63-5,48 (м, 3H), 4,78 (кв, 1H, J=8,3 Гц), 4,32 (д, 1H, J=9,2 Гц), 4,14 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,81 (м, 1H), 2,62 (м, 2H), 2,46-2,33 (м, 4H), 2,18-2,05 (м, 4H), 2,02 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,12 (д, 3H, J=6,6 Гц), 1,04 (с, 9H), 0,98 (с, 9H).

Приклад 24 Біоаналіз для визначення протипухлинної активності

Метою цього аналізу є оцінка *in vitro* цитостатичної активності (здатність сповільнювати або зупиняти ріст пухлинної клітини) або цитотоксичної активності (здатність знищувати пухлинні клітини) тестованих зразків.

Клітинні лінії

Назва	№ по ATCC	Вид	Тканина	Характеристики
A549	CCL-185	людина	легеня	карцинома легені (NSCLC)
HT29	HTB-38	людина	ободова кишка	колоректальна аденокарцинома
MDA-MB-231	HTB-26	людина	молочна залоза	аденокарцинома молочної залози

Оцінка цитотоксичної активності з використанням колориметричного аналізу з SBR

Для кількісного визначення росту і життєздатності клітин був адаптований колориметричний тип аналізу з використанням реакції сульфородаміну В (SRB) (додержуючись методики, описаної Skehan P. і ін., J. Natl. Cancer Inst., 1990, 82, 1107-1112).

У випадку цього виду аналізу використовують SBS-стандартні 96-ямкові мікропланшети для клітинної культури (Faircloth et. al., Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et. al., Journal of Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). Використовували при цьому дослідженні всі клітинні лінії, що походять від різних типів раку людини, одержували з Американської колекції типових культур (ATCC).

Клітини витримували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), доповненому 10 % фетальної телячої сироватки (FBS), 2 мМ L-глутаміну, 100 мкг/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину, при температурі 37 °С, в присутності 5 % CO₂ і при 98 %-ній вологості. Для експериментів, клітини збирали з субконфлюентних культур, використовуючи трипсинізацію, і ресуспендували в свіжому середовищі перед підрахунком і висіванням.

Клітини висівали на 96-ямкові титраційні мікропланшети по 5×10³ клітин на ямку, в аліквотах по 150 мкл, і витримували для прикріплення до поверхні планшета протягом 18 годин в середовищі, що не містить лікарського засобу. Один контрольний (необроблений) планшет у випадку кожної клітинної лінії фіксували (як описано нижче) і використовували для довідкової оцінки у час нуль. Після цього тестовані зразки додавали до культур в 10 послідовних розведеннях, в аліквотах по 50 мкл, що змінюються від 10 мкг/мл до 0,00262 мкг/мл. Після витримування протягом 48 годин, оцінювали протипухлинний ефект за SRB-методом: коротко, клітини двічі промивали за допомогою PBS, фіксували протягом 15 хвилин в 1 %-ному розчині глутарового альдегіду, двічі промивали за допомогою PBS і забарвлювали при використанні 0,4 %-ного розчину SRB протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім клітини декілька разів промивали за допомогою 1 %-ного розчину оцтової кислоти і висушували на повітрі. Після цього SRB екстрагували за допомогою 10 мМ розчину Trizma-основи і оптичну густину вимірювали за допомогою автоматизованого спектрофотометричного планшет-рідера при довжині хвилі 490 нм. Вживаність клітин виражали в процентах від росту контрольних клітин. Кінцевий ефект тестованого зразка оцінювали шляхом використання NCI-алгоритму (Boyd M.R. and Paull K.D., Drug Dev. Res., 1995, 34, 91-104).

Використовуючи середнє ±SD (стандартне відхилення) з культур в трьох повтореннях, криву "доза-відповідь" будували автоматично, використовуючи нелінійний регресійний аналіз. Розраховували три базових параметри (NCI-алгоритм) шляхом автоматичної інтерполяції: GI₅₀ = концентрація, яка викликає інгібування росту на 50 %; TGI = повне інгібування росту (цитостатичний ефект) і LC₅₀ = концентрація, яка викликає знищення 50 % клітин (цитотоксичний ефект).

Таблиця 1 ілюструє дані біологічної активності сполук згідно з даним винаходом.

Таблиця 1

Аналіз по цитотоксичності - дані відносно активності (молярні)

		Сполука 64a	Сполука 65a	Сполука 66a	Сполука 64b
MDA-MB-231	GI ₅₀	4.89E-06	3.56E-06	4.47E-08	1.33E-06
	TGI	>1.48E-05	9.98E-06	7.78E-07	>1.51E-05
	LC ₅₀	>1.48E-05	>1.78E-05	>1.66E-05	>1.51E-05
A549	GI ₅₀	4.44E-06	3.39E-06	3.31E-08	6.80E-07
	TGI	>1.48E-05	6.24E-06	3.97E-07	3.33E-06
	LC ₅₀	>1.48E-05	1.18E-05	> 1.66E-05	>1.51E-05
HT29	GI ₅₀	2.22E-06	1.78E-06	1.21E-08	4.23E-07
	TGI	4.29E-06	3.03E-06	5.13E-08	6.50E-07
	LC ₅₀	>1.48E-05	7.31E-06	2.81E-06	2.42E-06

Таблиця 1 (продовження)

		Сполука 65b	Сполука 66b	Сполука 67	Сполука 68
MDA-MB-231	GI ₅₀	5.48E-07	2.71E-08	9.10E-07	7.84E-07
	TGI	>1.83E-05	3.73E-07	1.04E-06	1.49E-06
	LC ₅₀	>1.83E-05	4.58E-06	1.21E-06	6.50E-06
A549	GI ₅₀	3.11E-07	2.54E-08	1.57E-06	1.47E-06
	TGI	1.81E-06	8.13E-08	2.82E-06	4.21E-06
	LC ₅₀	>1.83E-05	>1.69E-05	4.86E-06	>1.91E-05
HT29	GI ₅₀	1.83E-07	2.20E-08	1.88E-06	4.59E-07
	TGI	4.94E-07	2.88E-08	2.35E-06	7.07E-07
	LC ₅₀	>1.83E-05	4.24E-08	3.14E-06	>1.91E-05

Таблиця 1 (продовження)

		Сполука 69	Сполука 70	Сполука 71	Сполука 72
MDA-MB-231	GI ₅₀	3.36E-07	1.70E-06	2.09E-07	2.46E-10
	TGI	1.63E-06	2.48E-06	2.85E-06	1.93E-09
	LC ₅₀	8.13E-06	3.53E-06	>1.90E-05	>1.76E-07
A549	GI ₅₀	2.30E-07	2.09E-06	2.66E-07	1.76E-10
	TGI	>1.77E-05	2.61E-06	1.84E-06	2.81E-09
	LC ₅₀	>1.77E-05	3.27E-06	8.54E-06	>1.76E-07
HT29	GI ₅₀	1.73E-07	1.96E-06	5.89E-08	5.79E-11
	TGI	4.24E-07	2.74E-06	1.75E-07	1.25E-10
	LC ₅₀	>1.77E-05	4.05E-06	>1.90E-05	>1.76E-07

Таблиця 1 (продовження)

		Сполука 78	Сполука 79	Сполука 80	Сполука 81	Сполука 85
MDA-MB-231	GI ₅₀	>1.25E-5	>1.31E-5	1.52E-7	2.98E-6	1.02E-9
	TGI	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	1.81E-9
	LC ₅₀	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	>1.64E-8
A549	GI ₅₀	>1.25E-5	>1.31E-5	9.30E-8	2.28E-6	7.23E-10
	TGI	>1.25E-5	>1.31E-5	3.04E-7	8.43E-6	1.64E-9
	LC ₅₀	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	>1.64E-8
HT29	GI ₅₀	>1.25E-5	5.10E-6	4.94E-8	1.26E-6	3.45E-10
	TGI	>1.25E-5	>1.31E-5	9.49E-8	2.98E-6	6.25E-10
	LC ₅₀	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	1.97E-9

Таблиця 1 (продовження)

		Сполука 89	Сполука 96	Сполука 98	Сполука 99
MDA-MB-231	GI50	2.96E-10	1.31E-5	1.04E-7	2.72E-6
	TGI	>1.74E-9	>1.90E-5	1.81E-7	6.11E-6
	LC50	>1.74E-9	>1.90E-5	>1.21E-5	1.32E-5
A549	GI50	1.38E-10	7.78E-6	1.11E-7	3.06E-6
	TGI	2.79E-10	>1.90E-5	4.95E-7	6.62E-6
	LC50	8.19E-10	>1.90E-5	>1.21E-5	1.22E-5
HT29	GI50	8.02E-11	5.89E-6	5.32E-8	9.00E-7
	TGI	1.27E-10	8.92E-6	7.01E-8	2.21E-6
	LC50	2.27E-10	>1.90E-5	1.69E-7	5.77E-6

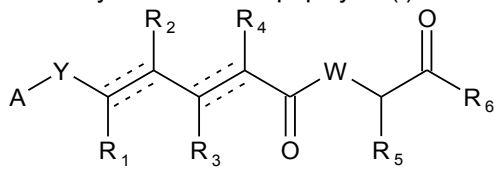
Таблиця 1 (продовження)

		Сполука 100
MDA-MB-231	GI ₅₀	3.48E-7
	TGI	>1.58E-5
	LC ₅₀	>1.58E-5
A549	GI ₅₀	3.95E-7
	TGI	2.21E-6
	LC ₅₀	>1.58E-5
HT29	GI ₅₀	5.38E-8
	TGI	3.01E-7
	LC ₅₀	7.59E-6

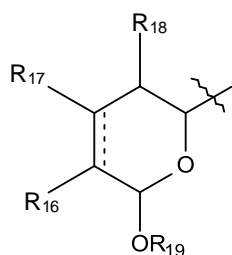
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука загальної формули (I):

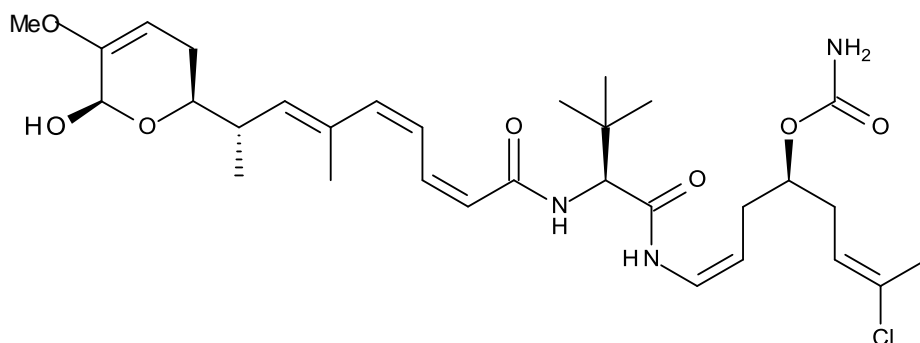
де Y вибирають з -CHR_{ay}- і -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-;кожний R_{ay}, R_{by} і R_{cy} незалежно вибирають з водню і незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу;10 кожний R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ незалежно вибирають з водню і незаміщеного C₁-C₁₂-алкілу;R₆ вибирають з NR₈R₉ і OR₁₀;

A являє собою

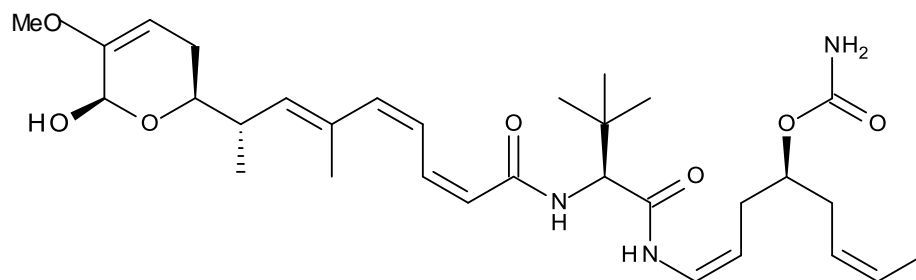
W являє собою NR₇;15 R₇ являє собою водень;R₈ являє собою водень;R₁₀ являє собою незаміщений C₂-C₁₂-алкеніл;кожна пунктирна лінія означає необов'язковий додатковий зв'язок, але, коли між атомами вуглецю, до яких приєднані R₁ і R₂, існує потрійний зв'язок, то R₁ і R₂ відсутні, і коли між атомами вуглецю, до яких приєднані R₃ і R₄, існує потрійний зв'язок, то R₃ і R₄ відсутні; і,20 R₉ вибирають з заміщеного C₂-C₁₂-алкенілу і незаміщеного C₄-C₁₂-алкенінілу, де замісники вибрані з галогену, OR', OCONHR' і простого силільного ефіру, захищеного OH, де R' являє собою водень;

R_{16} являє собою OR_a , де R_a являє собою водень або незаміщений C_1 - C_{12} -алкіл;
 R_{17} і R_{18} являють собою водень;
 R_{19} являє собою водень; або
її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер.

- 5 2. Сполука за п. 1, де R_{16} являє собою OR_a , де R_a вибирають з водню і незаміщеного C_1 - C_6 -алкілу.
3. Сполука за п. 2, де R_{16} вибирають з OH і метокси.
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де між атомами вуглецю, до яких приєднані R_{16} і R_{17} , присутній один додатковий зв'язок.
- 10 5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибирають з водню і незаміщеного C_1 - C_6 -алкілу.
6. Сполука за п. 5, де R_1 , R_2 , R_3 і R_4 являють собою водень.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Y вибирають з $-CHR_{ay}$ - і $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}$, де R_{ay} , R_{by} і R_{cy} незалежно вибирають з водню і незаміщеного C_1 - C_6 -алкілу.
- 15 8. Сполука за п. 7, де R_{ay} , R_{by} і R_{cy} незалежно вибирають з водню і метилу.
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_5 вибирають з водню і незаміщеного C_1 - C_6 -алкілу.
10. Сполука за п. 9, де R_5 вибирають з метилу, ізопропілу і трет-бутилу.
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_9 являє собою заміщений C_2 - C_{12} -алкеніл, який заміщений в одному або більше положеннях замісниками, вибраними з галогену, OR' , $CONHR'$ і простого силільного ефіру, захищеного OH, де R' являє собою водень.
- 20 12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де між атомами вуглецю, до яких приєднані R_1 і R_2 , присутній один додатковий зв'язок і між атомами вуглецю, до яких приєднані R_3 і R_4 , присутні один або два додаткові зв'язки.
- 25 13. Сполука за п. 1, яка має наступну формулу:



або



або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер.

- 30 14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятну сіль, таутомер або стереоізомер, і фармацевтично прийнятний розчинник або носій.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер, для застосування як лікарського засобу.
- 35 16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, або її фармацевтично прийнятна сіль, таутомер або стереоізомер, для застосування як лікарського засобу для лікування раку.
17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-13, або її фармацевтично прийнятних солей, таутомерів або стереоізомерів, для отримання лікарського засобу для лікування раку.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601