

(19)



(10)

LT 4743 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4743**

(51) Int. Cl.⁷ **C07D313/00**

(21) Paraiškos numeris: **99-153**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 12 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2000 12 27**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/12550**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 06 16**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 12 23**

(31, 32, 33) Prioritetas: **051951, 1997 07 08, US**
067524, 1997 12 04, US

(72) Išradėjas:

Gregory D. Vite, US
Robert M. Borzilleri, US
Soon-Hoon Kim, US
James A. Johnson, US

(73) Patento savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Epotilono dariniai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su (I) formulės junginiais, kuriuose Q yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (II), G yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alkilo, alkilo su pakaitais, arilo su pakaitais arba be pakaitų, heterociklo, (III), W yra O arba NR₁₅; X yra O arba H, H; Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš O; H, OR₁₆; OR₁₇, OR₁₇; NOR₁₈; H, NOR₁₉; H, NR₂₀R₂₁; H, H; arba CHR₂₂; OR₁₇ OR₁₇ gali būti ciklinis ketalis; Z₁ ir Z₂ yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CH₂, O, NR₂₃, S arba SO₂, kur tikrai vienas iš Z₁ ir Z₂ gali būti

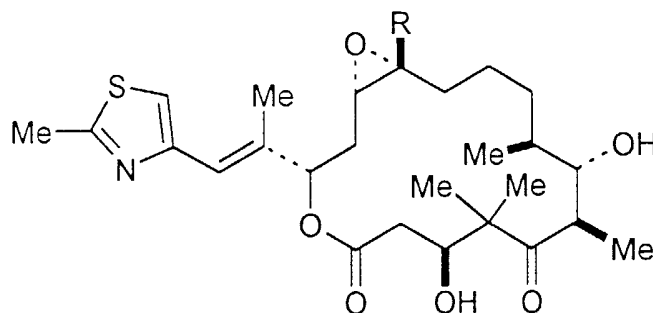
heteroatomas; B_1 ir B_2 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš OR_{24} arba $OCOR_{25}$, arba $O_2CNR_{26}R_{27}$; kai B_1 yra H, o Y yra OH, H, jie gali sudaryti šešianarį žiedinį ketalį arba acetalį; D yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $NR_{28}R_{29}$, $NR_{30}COR_{31}$ arba sotaus heterociklo; $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13}, R_{14}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{29}$ ir R_{27} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas, alkilas su pakaitais arba arilas, ir kai R_1 ir R_2 yra alkilas, jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui; R_3 ir R_4 yra alkilas, ir jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui; $R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_{24}, R_{25}$ ir R_{31} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas arba alkilas su pakaitais; $R_8, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{30}, R_{32}, R_{33}$ ir R_{30} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo arba heterociklo; R_{15}, R_{23} ir R_{29} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo, heterociklo, $R_{32}C=O$, $R_{33}SO_2$, hidroksilo, O-alkilo arba O-alkilo su pakaitais; jų farmaciškai priimtinomis druskomis, bet kokiais hidratais, solvatais arba jų geometriniais, optiniais ir stereoizomerais, su išlyga, kad junginiai, kuriuose: ir W, ir X yra O; ir R_1, R_2, R_7 yra H; R_3, R_4, R_6 yra metilas; ir R_8 yra H arba metilas; ir Z_1 ir Z_2 yra CH_2 ; ir G yra 1-metil-2-(pakeistas-4-tiazolil)etenilas; Q yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, neįeina į šį išradimą.

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra susijęs su epotilono dariniais, šių darinių gavimo būdais ir tarpiniais junginiais jiems gauti.

IŠRADIMO KILMĖ

Epotilonai yra makrolidiniai junginiai, kurie randa pritaikymą farmacijoje. Pavyzdžiui, buvo rasta, kad epotilonai A ir B, kurių struktūros yra:

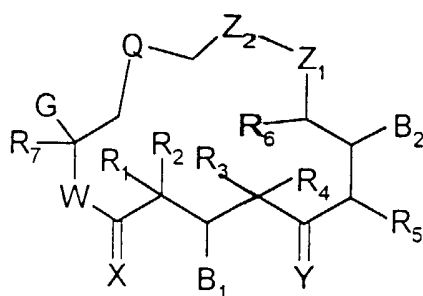


I Epotilonas A R=H
II Epotilonas B R=Me,

pasižymi mikrokanalėlius stabilizuojančiu poveikiu, panašiu į TAXOL, taigi ir citotoksiniu aktyvumu prieš greitai proliferuojančias ląsteles, tokias kaip auglių ląstelės, arba prieš kitokias su ląstelių hiperproliferacija susijusias ligas (žr. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, No.13/14).

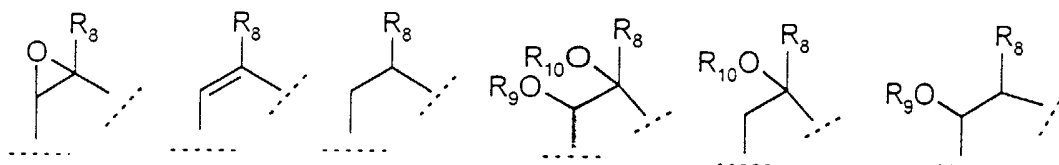
IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, kurių formulė:

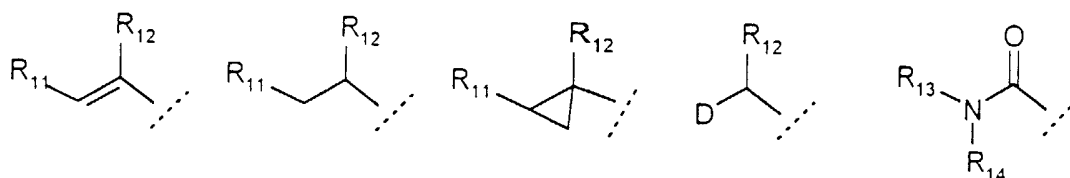


(V),

Q yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



G yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alkilo, alkilo su pakaitais, arilo su pakaitais arba be pakaitų, heterociklo,



W yra O arba NR_{15} ;

X yra O arba H, H;

Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš O; H, OR_{16} ; OR_{17} , OR_{17} ; NOR_{18} ; H, NOR_{19} ; H, $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$; H, H; arba CHR_{22} ; $\text{OR}_{17}\text{OR}_{17}$ gali būti ciklinis ketalis;

Z_1 ir Z_2 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CH_2 , O, NR_{23} , S arba SO_2 , kur tikrai vienas iš Z_1 ir Z_2 gali būti heteroatomas;

B_1 ir B_2 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš OR_{24} arba OCOR_{25} , arba $\text{O}_2\text{CNR}_{26}\text{R}_{27}$; kai B_1 yra H, o Y yra OH, H, jie gali sudaryti šešianarį žiedinį ketalį arba acetalį;

D yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ arba sotaus heterociklo;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , R_{14} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{26} ir R_{27} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas, alkilas su pakaitais arba arilas, ir kai R_1 ir R_2

yra alkilas, jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui; kai R_3 ir R_4 yra alkilas, ir jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui;

R_9 , R_{10} , R_{16} , R_{17} , R_{24} , R_{25} ir R_{31} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas arba alkilas su pakaitais;

R_8 , R_{11} , R_{12} , R_{28} , R_{30} , R_{32} , R_{33} ir R_{30} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo arba heterociklo;

R_{15} , R_{23} ir R_{29} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo, heterociklo, $R_{32}C=O$, $R_{33}SO_2$, hidroksilo, O-alkilo arba O-alkilo su pakaitais;

ir bet kokiomis jų druskomis, solvatais arba hidratais.

Išlyga

I šį išradimą neįeina V formulės junginiai, kuriuose:

ir W, ir X yra O; ir

R_1 , R_2 , R_7 yra H; ir

R_3 , R_4 , R_6 yra metilas; ir

R_8 yra H arba metilas; ir

Z_1 ir Z_2 yra CH_2 ; ir

G yra 1-metil-2-(pakeistas-4-tiazolil)etenilas;

Q yra apibūdintas aukščiau.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Toliau yra duodami įvairių terminų, naudojamų aprašant šį išradimą, apibrėžimai. Šie apibrėžimai, jeigu nenurodyta kitaip konkrečiais atvejais, yra taikomi visame aprašyme vartojamiems terminams, tiek atskirai paimti, tiek ir kaip didesnės grupės dalis.

Terminas "alkilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės neturinčias pakaitų angliavandenilių grupes iš 1-20, geriau iš 1-7, anglies atomų.

Terminas "alkilas su pakaitais" reiškia alkilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip halogenas, trifluormetilas,

trifluormetoksigrupė, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkiloksigrupė, heterociklooksigrupė, oksogrupė, alkanoilas, ariloksigrupė, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, arilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dipakeista aminogrupė, kurioje 2 aminogrupės pakaitai yra pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo, alkanoilaminogrupė, aroilaminogrupė, aralkanoilaminogrupė, alkanoilaminogrupė su pakaitais, arilaminogrupė su pakaitais, aralkanoilaminogrupė su pakaitais, tiolinė, alkiltiogrupė, ariltiogrupė, aralkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, alkiltionogrupė, ariltionogrupė, alkilsulfonilo, arilsulfonilo, aralkilsulfonilo, sulfonamidogrupė (pvz. SO_2NH_2), sulfonamidogrupė su pakaitais, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė grupės, karbamilas (pvz. CO_2NH_2), karbamilas su pakaitais (pvz. CONH-alkilas, CONH-arilas, CONH-aralkilas arba tokie atvejai, kai prie azoto yra du pakaitai, pasirinkti iš alkilo, arilo arba aralkilo), alkoksikarbonilas, arilas, arilas su pakaitais, guanidino grupė ir heterociklai, tokie kaip indolilas, imidazolilas, furilas, tienilas, tiazolilas, pīrolidilas, piridilas, pirimidilas ir pan. Kur pažymėta aukščiau, kad pakaituose taip pat yra pakaitų, tai jais gali būti halogenas, alkilas, alkoksigrupė, arilas arba aralkilas.

Terminas "halogenas" arba "hal" reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą.

Terminas "arilas" reiškia monociklines arba biciklines aromatinių angliavandenilių grupes, turinčias 6-12 anglies atomų žiede, tokias kaip fenilo, naftilo, bifenilo ir difenilo grupės, ir kiekvienoje iš jų gali būti pakaitų.

Terminas "aralkilas" reiškia arilo grupę, prijungtą tiesiogiai per alkilo grupę, tokią kaip benzilas.

Terminas "arilas su pakaitais" reiškia arilo grupę, kurioje yra, pavyzdžiui, nuo vieno iki keturių pakaitų, tokių kaip alkilas, alkilas su pakaitais, halogenas, trifluormetoksigrupė, trifluormetilas, hidroksilas, alkoksigrupė, cikloalkiloksigrupė, heterociklooksigrupė, alkanoilas, alkanoiloksigrupė, aminogrupė, alkilaminogrupė, aralkilaminogrupė, cikloalkilaminogrupė, heterocikloaminogrupė, dialkilaminogrupė, alkanoilaminogrupė, tiolinė, alkiltiogrupė, cikloalkiltiogrupė, heterociklotiogrupė, ureidogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksigrupė,

karboksialkilas, karbamilas, alkoksikarbonilas, alkiltiono, ariltiono, alkilsulfonilo, sulfonamido grupės, ariloksigrupė ir pan. Šiuose pakaituose taip pat gali būti pakaitų, kaip antai halogenai, hidroksilas, alkilas, alkoksigrupė, arilas, arilas su pakaitais, alkilas su pakaitais arba aralkilas.

Terminas "cikloalkilas" reiškia sotaus ciklinio angliavandenilio žiedines sistemas, geriausia turinčias 1-3 žiedus ir 3-7 anglies atomus kiekviename žiede, kurie taip pat gali būti kondensuoti su nesočiu C_3-C_7 karbocikliniu žiedu, ir jose gali būti pakaitų. Tokių grupių pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas, ciklodecilas, ciklododecilas ir adamantilas. Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau aukščiau aprašytų alkilo grupių, arba viena arba daugiau grupių, aprašytų kaip pakaitai alkilo grupėje.

Terminai "heterociklas", "heterociklinis" reiškia pilnai sočias arba nesočias, aromatinės arba nearomatinės ciklines grupės, kuriose gali būti pakaitų, pavyzdžiui, tokias, kurios yra 4-7-narės monociklinės, 7-11-narės biciklinės arba 10-15-narės triciklinės žiedinės sistemos, kuriose yra bent vienas heteroatomas bent vieną anglies atomą turinčiame žiede. Kiekviename turinčios heteroatomą heterociklinės grupės žiede gali būti 1, 2 arba 3 heteroatomai, pasirinkti iš azoto atomų, deguonies atomų ir sieros atomų, kur azoto ir sieros atomai taip pat gali būti oksidinti, o azoto atomas gali būti kvaternizuotas. Heterociklinė grupė gali būti prijungta prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo.

Monociklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra pirolidinilas, pirolilas, indolilas, pirazolilas, oksetanilas, pirazolinilas, imidazolilas, imidazolinilas, imidazolidinilas, oksazolilas, oksazolidinilas, izoksazolinilas, izoksazolilas, tiazolilas, tiadiazolilas, tiazolidinilas, izotiazolilas, izotiazolidinilas, furilas, tetrahidrofurilas, tienilas, oksadiazolilas, piperidinilas, piperazinilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksazepinilas, azepinilas, 4-piperidonilas, piridilas, N-okso-piridilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, tetrahidropiranilas, tetrahidrotiopiranilas, tetrahidrotiopirano sulfonas, morfolinilas, tiomorfolinilas, tiomorfolinilo sulfoksidas, tiomorfolinilo sulfonas, 1,3-

dioksolanas ir tetrahydro-1,1-dioksotienilas, dioksanilas, izotiazolidinilas, tietanilas, tiiranilas, triazinilas ir triazolilas ir pan.

Biciklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra benztiazolilas, benzoksazolilas, benztienilas, chinuklidinilas, chinolinilas, chinolinil-N-oksidas, tetrahydroizochinolinilas, izochinolinilas, benzimidazolilas, benzopiranilas, indolizinilas, benzofurilas, chromonilas, kumarinilas, cinolinilas, chinoksalinilas, indazolilas, pirolpiridilas, furopiridinilas (kaip antai furo[2,3-c]piridinilas, furo[3,1-b]piridinilas arba furo[2,3-b]piridinilas), dihidroizoindolilas, dihidrochinazolinilas (kaip antai 3,4-dihidro-4-oksochinazolinilas), benzizotiazolilas, benzizoksazolilas, benzodiazinilas, benzofurazanilas, benzotiopiranilas, benzotriazolilas, benzopirazolilas, dihidrobenzofurilas, dihidrobenztienilas, dihidrobenzotiopiranilas, dihidrobenzotiopirano sulfonas, dihidrobenzopiranilas, indolinilas, izochromanilas, izoindolinilas, naftiridinilas, ftalazinilas, piperonilas, purinilas, piridopiridilas, chinazolinilas, tetrahydrochinolinilas, tienofurilas, tienopiridilas, tienotienilas ir panašūs.

Pakaitų pavyzdžiais yra viena arba daugiau aukščiau aprašytų alkilo grupių arba viena arba daugiau grupių, aprašytų aukščiau kaip pakaitų alkilo grupėje. Taip pat įeina mažesnieji heterociklai, kaip antai epoksidai ir aziridinai.

Terminas "heteroatomai" apima deguonį, sierą ir azotą.

V formulės junginiai gali sudaryti druskas su šarminiais metalais, tokiais kaip natriis, kalis ir litis, su žemės šarminiais metalais, tokiais kaip kalcis ir magnis, su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip dicikloheksilaminas, tributilaminas, piridinas, ir aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas, ir pan. Tokios druskos gali būti gaunamos, pavyzdžiui, pakeičiant karboksirūgščių protonus, jeigu V formulės junginiuose yra karboksirūgšties grupė, norimu jonu terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, kuri po to nugarinama. Kitos druskos gali būti gaunamos specialistams žinomais būdais.

V formulės junginiai sudaro druskas su įvairiausiomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Tokiomis druskomis yra druskos sudarytos su

vandenilio chloridu, vandenilio bromidu, metansulfonrūgštimi, hidroksietansulfon-rūgštimi, sulfato rūgštimi, acto rūgštimi, trifluoracto rūgštimi, maleino rūgštimi, benzensulfonrūgštimi, toluensulfonrūgštimi ir įvairiomis kitomis (pvz., nitratai, fosfatai, boratai, tartratai, citratai, sukcinatai, benzoatai, askorbatai, salicilatai ir pan.). Tokios druskos yra gaunamos veikiant V formulės junginį ekvivalentiniu kiekiu rūgšties terpėje, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, kuri po to nugarinama.

Be to, susidaro cviterjonai ("vidinės druskos").

V formulės junginiai taip pat gali būti provaistų formos. Bet koks junginys, kuris *in vivo* bus paverčiamas bioaktyviu agentu (t.y. V formulės junginiu), pagal šį išradimą yra laikomas provaistu.

Pavyzdžiui, V formulės junginiuose gali būti sudaroma karboksilatinio esterio grupė. Karboksilatiniai esteriai yra patogiai pagaminami esterinant bet kurią karboksirūgšties grupę, esančią išradimo junginių žiede(uose).

Specialistams yra gerai žinomos įvairios provaistų formos. Tokių provaistinių darinių pavyzdžius galima rasti:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ir Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
ir
- e) N. Kakeya, et al., Chem. Phar. Bull., 32, 692 (1984).

Taip pat reikia suprasti, kad V formulės junginių solvatai (pvz. hidratai) irgi įeina į šį išradimą. Solvatų gavimo būdai paprastai yra žinomi specialistams.

V formulės junginiai yra mikrokanalėlius stabilizuojantys agentai. Todėl jie tinka įvairioms vėžio formoms arba kitokių su nenormalia proliferacija susijusioms ligoms gydyti, įskaitant (bet neapsiribojant) tokias:

- karcinomą, įskaitant šlapimo pūslės, krūties, storosios žarnos, inkstų, kepenų, plaučių, kiaušidžių, kasos, skrandžio, kaklo, skydliaukės ir odos karcinomą; įskaitant žvyninių suragėjusių ląstelių karcinomą;
- limfoidinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant leukemiją, ūmiąją limfocitinę leukemiją, ūmiąją limfoblastinę leukemiją, B-ląstelių limfomą, T-ląstelių limfomą, Hodžkino limfomą, ne-Hodžkino limfomą, plaukuotųjų ląstelių limfomą ir Burketso limfomą;
- mieloidinės kilmės hematopoetinius auglius, įskaitant ūmiąją ir chroninę mielogenines leukemijas ir promielocitinę leukemiją;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą ir rabdomiosarkomą;
- kitus auglius, įskaitant melanomą, seminomą, tetratokarcinomą, neuroblastomą ir paraminio nervinio audinio auglį;
- centrinės ir periferinės nervų sistemos auglius, įskaitant astrocitomą, neuroblastomą, paraminio nervinio audinio auglį ir neurinomas;
- mezenchiminės kilmės auglius, įskaitant fibrosarkomą, rabdomiosarkomą ir osteosarkomą; ir
- kitus auglius, įskaitant melanomą, pigmentinę ksenodermiją, keratoaktantomą, seminomą, skydliaukės folikulinį vėžį ir teratokarcinomą.

V formulės junginiai taip pat gali inhibuoti auglių angiogenezę, veikdami nenormalią ląstelių proliferaciją. Tokios V formulės junginių priešangiogenezinės savybės taip pat gali būti naudingos gydant tam tikras susijusias su tinklainės vaskuliarizacija aklumo formas, artritą, ypatingai uždegiminį artritą, išsėtinę sklerozę, restenozę ir psoriazę.

V formulės junginiai gali indukuoti arba inhibuoti apoptozę - fiziologinį ląstelių žuvimo procesą, ypatingai svarbų normaliam vystymuisi ir homeostazei. Pakitimai apoptotiniuose mechanizmuose duoda įnašą į įvairių žmogaus ligų patogenezę. V formulės junginiai, kaip apoptozės modulatoriai, bus naudingi gydant įvairias žmonių ligas su apoptozės nukrypimais,

įskaitant vėžį (ypatingai, bet neapsiribojant, folikulines limfomas, karcinomas su p53 mutacijomis, nuo hormonų priklausančius krūties, prostatos ir kiaušidžių auglius ir priešvėžines žaizdas, tokias kaip įgimta šeimyninė adenomatozinė polipozė), virusines infekcijas (įskaitant, bet neapsiribojant, herpeso virusą, raupų virusą, Epšteino-Baro virusą, Sindbiso virusą ir adenovirusą), autoimunines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, sisteminę raudonąją vilkligę, imuniškai medijuojamą glomerulonefritą, reumatinį artritą, psoriazė, uždegimines vidurių ligas ir autoimuninį cukrinį diabetą), neurodegeneracinius sutrikimus (įskaitant, bet neapsiribojant, Alchaimerio ligą, su AIDS susijusią silpnaprotystę, Parkinsono ligą, amiotrofinę šoninę sklerozę, pigmentinį retinitą, spinalinę raumenų atrofiją, ir cerebelinę degeneraciją), AIDS, mielodisplazinius sindromus, hipoplazinę anemiją, išeminius pažeidimus, susijusius su miokardo infarktais, apopleksiją ir reperfuzinį pažeidimą, aritmiją, aterosklerozę, toksinų arba alkoholio sukeltas kepenų ligas, hematologines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant, chronišką anemiją ir hipoplazinę anemiją), stuburo-raumenų sistemos degeneracines ligas (įskaitant, bet neapsiribojant osteoporozę ir artritą), aspirinui jautrų rinosinitą, cistinę fibrozę, išsėtinę sklerozę, inkstų ligas ir vėžinį skausmą.

Šio išradimo junginiai taip pat yra naudingi deriniuose su gerai žinomais priešvėžiniais ir citotoksinais agentais ir gydymo būdais, įskaitant švitinimą. Jeigu jie sukomponuoti kaip pastovi dozė, tokiuose produktuose deriniuose yra naudojamos žemiau aprašytos šio išradimo junginių dozės, o kito farmaciškai veiklaus agento - jo įprastos dozės. V formulės junginiai gali būti naudojami paeiliui su žinomais priešvėžiniais ir citotoksinais agentais ir gydymo būdais, įskaitant švitinimą, jei derinio receptūra yra netinkama. Ypač naudingi yra citotoksinių vaistų deriniai, kuriuose antrasis pasirinktas vaistas veikia įvairiose ląstelės ciklo fazėse, pvz. S fazėje, nes šio išradimo V formulės junginiai duoda efektą G₂-M fazėje.

pvz. timidilatsintetazės inhibitoriai,

DNR surišimo agentai,

topoizomerazės I ir II inhibitoriai,

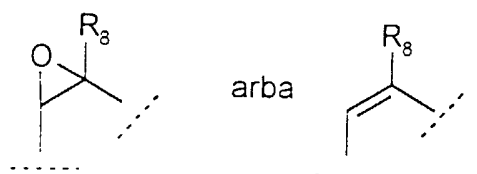
DNR alkilinantys agentai,

ribonukleozidreduktazės inhibitoriai,
 citotoksiniai faktoriai, pvz., TNF-alfa arba
 augimo faktoriaus inhibitoriai, pvz. HER 2 receptoriaus MAB.

Šio išradimo junginiai gali būti sumaišomi su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu, tinkamu peroraliniam, intraveniniam arba poodiniam vartojimui. Farmacinės kompozicijos gali būti pagaminamos klasikiniu būdu, naudojant kietus arba skystus tirpiklius, skiediklius ir priedus, tinkančius norimam vartojimo būdui. Peroraliniu būdu junginiai gali būti vartojami tablečių, kapsulių, granulių, miltelių ir pan. formoje. Junginiai gali būti vartojami nuo maždaug 0,05 iki 200 mg/kg/per dieną, geriau mažiau nei 100 mg/kg/per dieną, dozėmis, kaip vienkartinė dozė arba padalinta į 2-4 dozes.

TINKAMIAUSI JUNGINIAI

Ypatingai tinkami yra V formulės junginiai, kuriuose:



X yra O,

Y yra O,

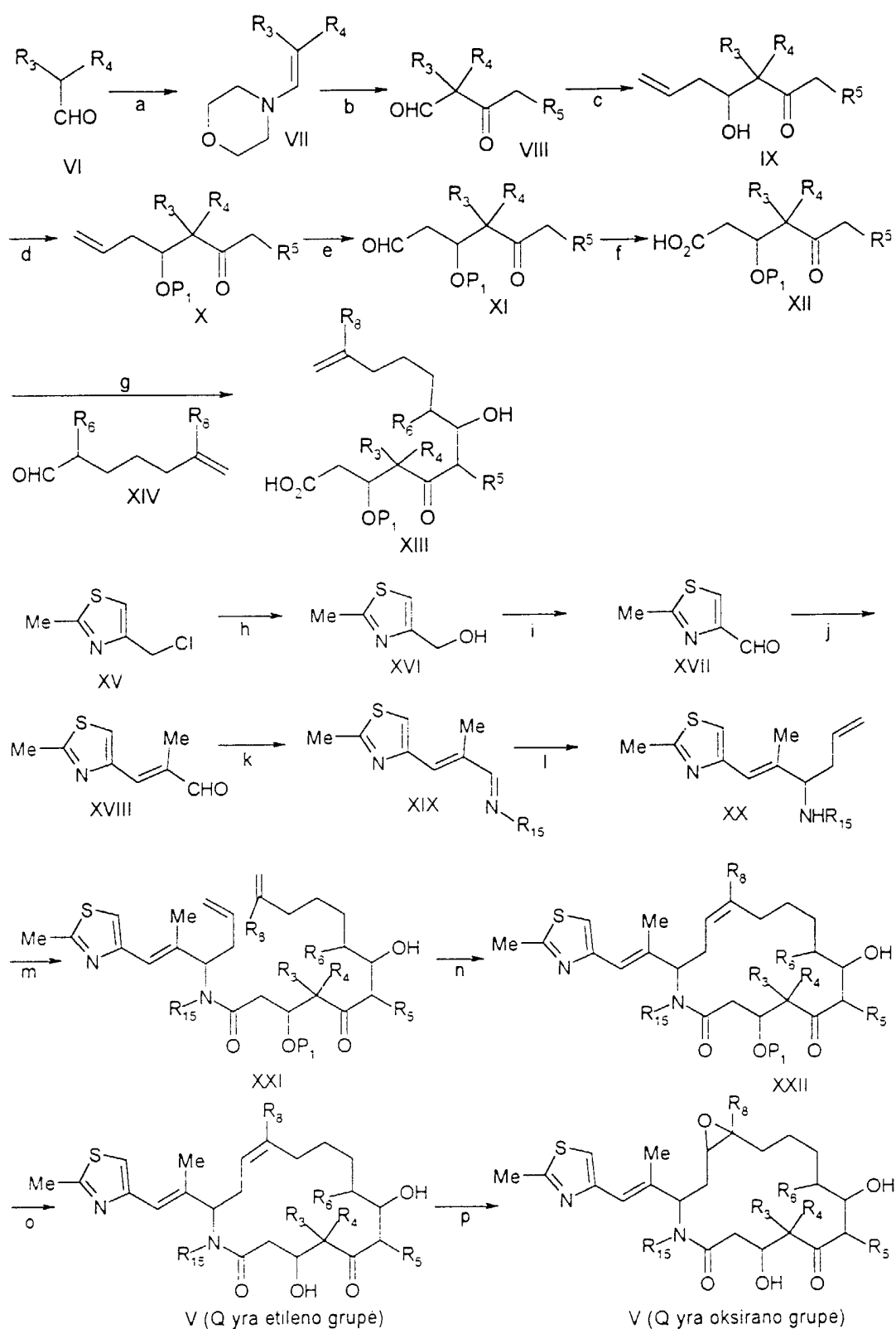
Z₁ ir Z₂ yra CH₂ ir

W yra NR₁₅.

Gavimo būdas

V formulės junginiai yra pagaminami pagal toliau duodamas schemas.

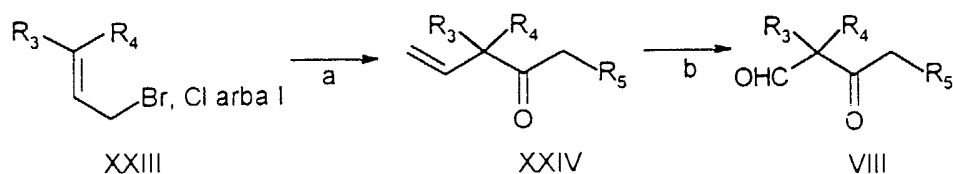
1 schema



kuriose R_3, R_4, R_5, R_6 ir R_{15} yra tokios kaip apibūdinta aukščiau, o P_1 yra deguonį apsauganti grupė.

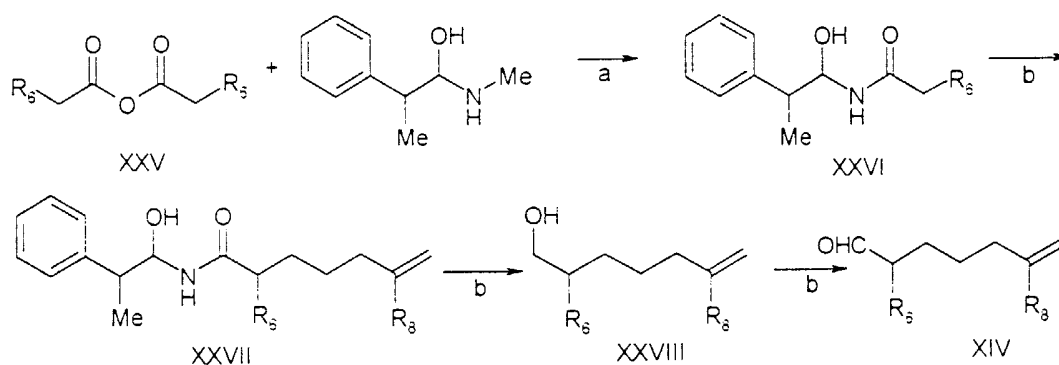
V formulės junginiai, kuriuose W yra NR_{15} , o X yra O, gali būti pagaminami pagal 1 schemą. XII formulės junginys, kuriame P_1 yra deguonį apsauganti grupė, tokia kaip t-butildimetilsililas, gali būti pagaminamas iš (VI) formulės junginio žinomais būdais (t.y. Nicolaou, K.C. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1997) 36, 166-168). XII formulės junginio ir XIV formulės junginio aldolinė reakcija duoda XIII junginį. XIV formulės junginys gali būti pagaminamas žinomais būdais (t.y. Schinzer, D., et al., Eur. Chem. Chron., (1996) 1, 7-10). XVIII formulės aldehidai gali būti pagaminamas iš XV formulės junginio kaip parodyta 1 schemeje arba panaudojant žinomus metodus (t.y. Taylor, R.E., et al., Tetrahedron Lett., (1997), 38, 2031-2064). XIX formulės junginys gali būti pagaminamas iš XVIII junginio veikiant aminu dehidratavimo sąlygomis, tokiomis kaip katalizė p-toluensulfonrūgštimi ir acetropinis vandens pašalinimas. XX formulės junginys gali būti pagaminamas iš XIX formulės junginio veikiant alkilimo reagentu, tokiu kaip alkilmagnio bromidas. XXI formulės junginys gali būti pagaminamas iš XIII ir XX formulių junginių, panaudojant standartinius amidinės jungties kopuliavimo agentus (t.y. DCC, BOP, EDC/HOBt, PyBrOP). XXII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXI formulės junginio sujungiant į žiedą, panaudojant arba Grubbs ($\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCY}_3)_2$; žr. Grubbs, R.H., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl.; (1995) 34, 2039), arba Schrock katalizę (žr. Schrock, R.R., et al., J. Am. Chem. Soc., (1990) 112, 3875). XXI junginio deblokavimas naudojant, pavyzdžiui, kai P_1 yra t-butildimetilsililo grupė, vandenilio fluoridą acetonitrile arba tetra-n-butilamonio fluoridą THF, duoda V formulės junginį, kuriame Q yra etileno grupė, W yra NR_{15} , X yra O, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau. V formulės junginio, kuriame Q yra etileno grupė, regioselektyvus epoksidinimas, naudojant dimetiloksiraną, duoda V formulės junginį, kuriame Q yra oksirano grupė, W yra NR_{15} , X yra O ir R_3 , R_4 , R_5 , R_{15} yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

2 schema



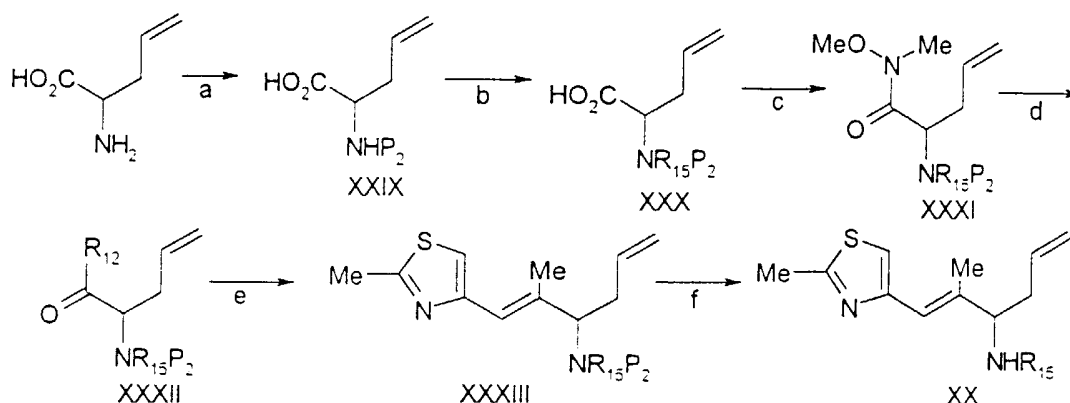
Kitu atveju VIII formulės junginys gali būti pagaminamas veikiant XXIII formulės junginį magniu ir chloranhidridu (R₅CH₂COCl), gaunant XXIV formulės junginį (žr., pavyzdžiui, Heathcock, C.; et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1114-1117); po to vykdant jo ozonolizę gaunamas VIII formulės junginys, kaip parodyta 2 schemeje.

3 schema



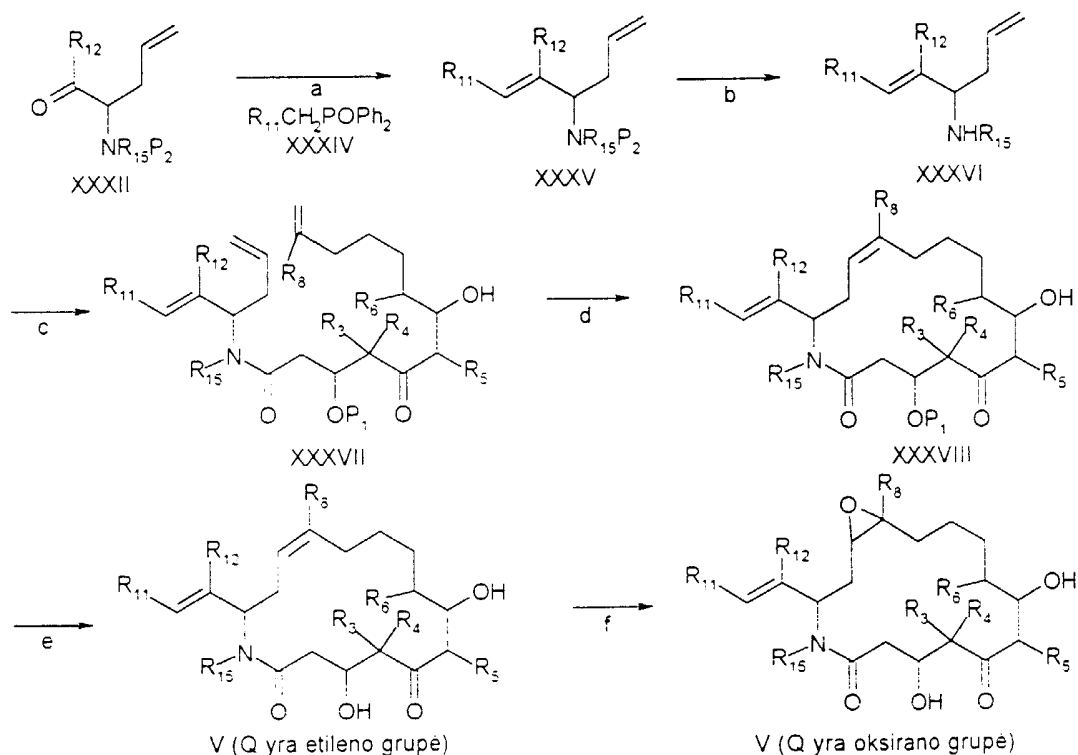
Kitu atveju XIV formulės junginys gali būti pagaminamas pagal 3 schemą. XXV formulės junginio ir pseudoefedrino reakcija duoda XXVI formulės junginį. XXVII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXVI formulės junginio alkilinant pentenilhalogenidu, kaip antai 5-brompentenu, pagal Meyers metodą (t.y. Meyers, A., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 9361-9362). XXVIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXVII formulės junginio panaudojant redukcijos agentą, kaip antai ličio pirolidinilborhidridą. XXVIII formulės junginio oksidimas naudojant, pavyzdžiui, piridinio chlorchromatą duoda XIV formulės junginį. Tiesioginis XXVII formulės junginio pavertimas į XIV formulės junginį gali būti atliekamas panaudojant redukcijos agentą, kaip antai ličio trietoksi-aluminio hidridą.

4 schema



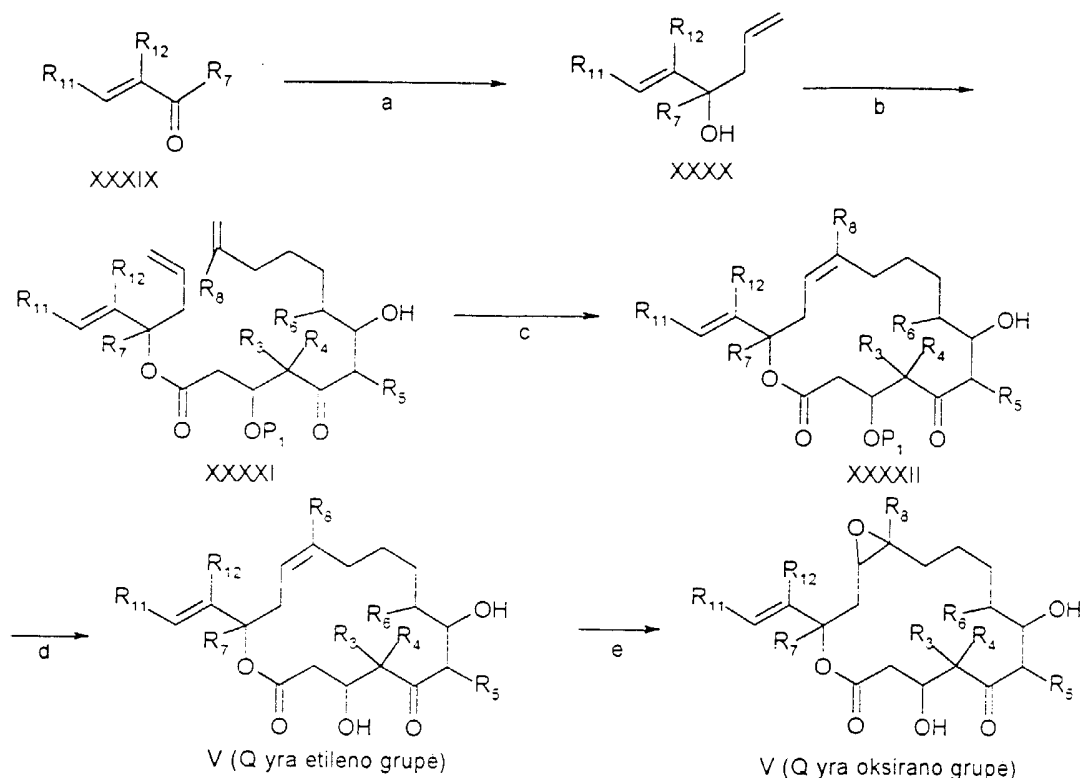
Kitu atveju XX formulės junginys gali būti pagaminamas iš alilglicino pagal 4 schemą. Alilglicinas gali būti N-blokuojamas naudojant žinomus metodus, ir gaunamas XXIX formulės junginys, kuriame P_2 yra tinkama N-blokuojanti grupė, kaip antai t-butoksikarbonilas. Kai, esant reikalui, R_{29} nėra vandenilis, XXX formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXIX formulės junginio, alkilinant alkilhalogenidu, esant bazės, kaip antai natrio hidrido. XXXI formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXX formulės junginio naudojant N,O-dimetilhidroksilaminą ir standartinius kopuliavimo agentus, kaip antai EDCI ir HOBT. XXXII formulės junginys gali būti pagaminamas iš hidroksamato XXXI veikiant metaloorganiniu reagentu, kaip antai alkil- arba arilmagnio halogenidu. XXXII junginio olefininimas pagal Wittig'ą duoda XXXIII formulės junginį (Wittig'o reagentas yra pagaminamas kaip aprašyta Danishefsky, S.E.; et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 7998-7999). XXXIII formulės junginio N-deblokavimas, panaudojant šioje srityje žinomus metodus, duoda XX formulės junginį.

5 schema

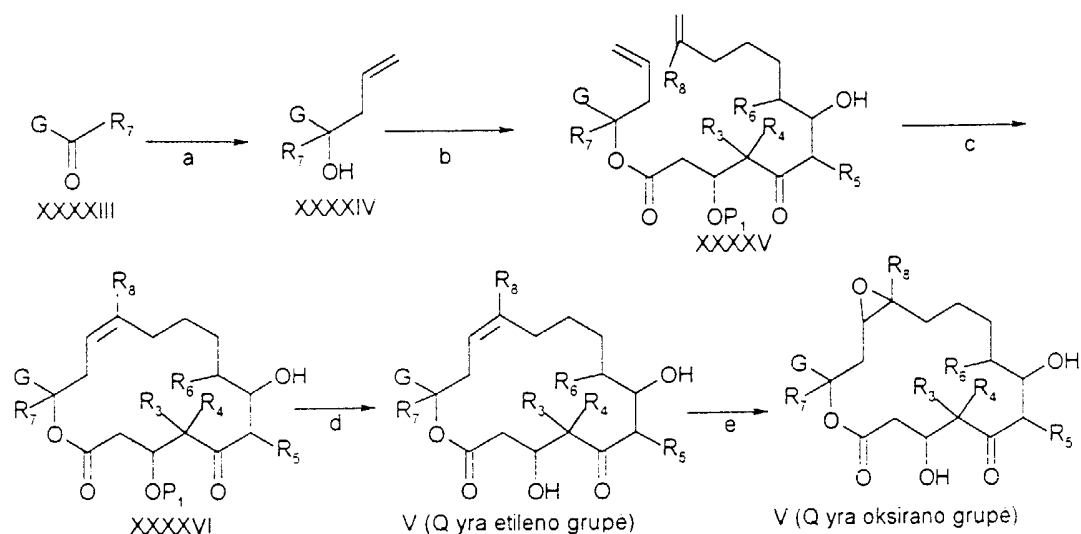


V formulės junginiai, kuriuose W yra NR_{15} , X yra deguonis, o G yra 1,2-dipakeistas olefinas, gali būti pagaminami pagal 5 schemą. XXXV formulės junginys gali būti pagaminamas panaudojant XXXII junginio olefininimą pagal Wittig'ą. XXXIV formulės junginys gali būti pagaminamas specialistams žinomais būdais. XXXVI formulės junginys gali būti pagaminamas N-deblokuojant XXXV formulės junginį žinomais būdais. XXXVII formulės junginys gali būti pagaminamas pagal XXXVI ir XIII junginio kopuliavimo reakciją, panaudojant standartinius kopuliavimo agentus, kaip antai EDCI ir HOBT. XXXVIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXVII formulės junginio pagal 1 schemeje aprašytus XXII formulės junginio gavimo būdus. Naudojant 1 schemeje aprašytus būdus (o ir p stadijas), XXXVIII formulės junginys gali būti paverčiamas į V formulės junginius, kuriuose W yra NR_{15} , X yra deguonis, o G yra 1,2-dipakeistas olefinas.

6 schema

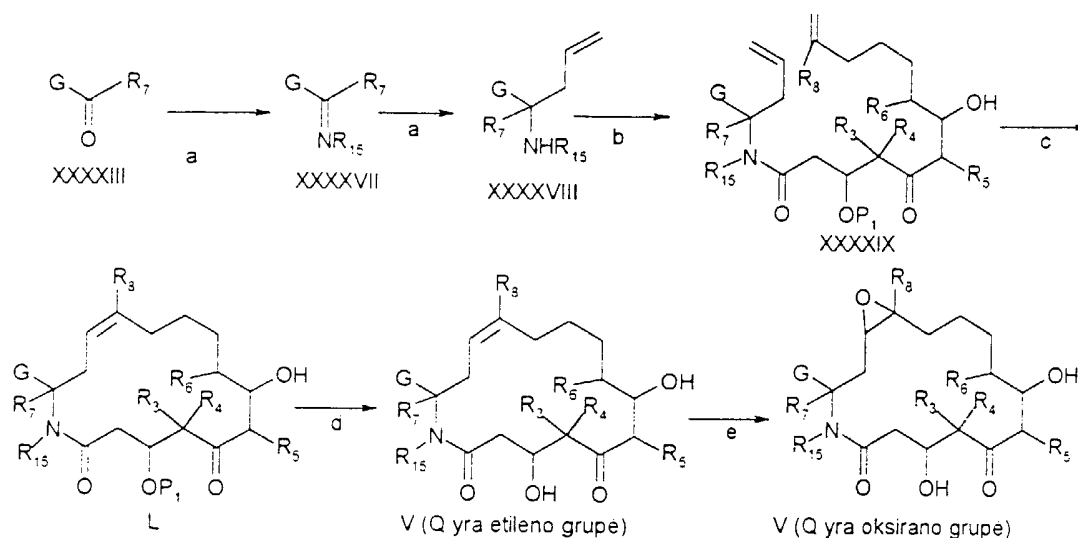


V formulės junginys, kuriame ir W, ir X yra deguonis, o G yra 1,2-dipakeistas olefinas, gali būti pagaminamas pagal 6 schema. XXXX formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXIX formulės junginio veikiant alkilinio agentu, kaip antai alilmagnio bromidu. Enantiomeriškai grynas XXXX gali būti pagaminamas naudojant chiralinius reagentus (žr. pavyzdžiui, Taylor, R.E.; et al., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2061-2064; Nicalaou, K.C.; et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 166-168; Keck, G., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 8467). XXXXI formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXX ir XIII formulių junginių panaudojant standartinius esterinimo metodus, kaip antai DCC ir DMAP. XXXXII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXI formulės junginio ciklinant olefiną, kaip aprašyta 1 schemoje XXII junginiui gauti. V formulės junginiai, kuriuose ir W, ir X yra deguonis, G yra 1,2-dipakeistas olefinas, gali būti pagaminami iš XXXXII formulės junginio deblokuojant (kur Q yra etileno grupė) ir, jeigu pageidaujama, epoksidinant (kur Q yra oksirano grupė) kaip aprašyta aukščiau.



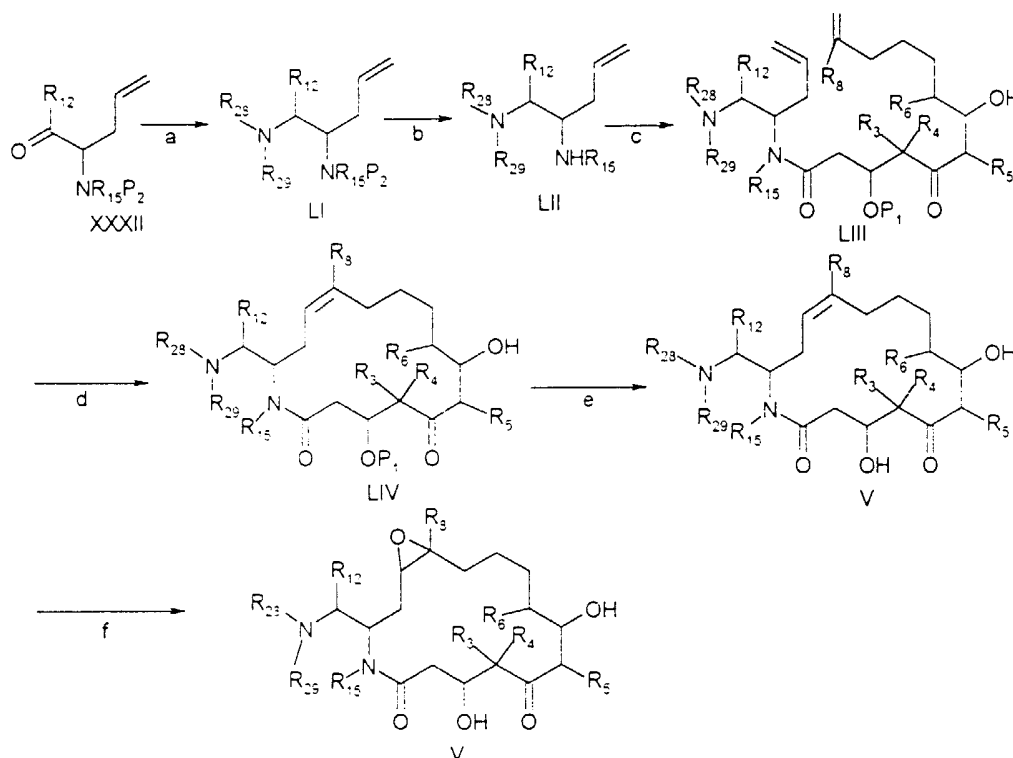
V formulės junginys, kuriame ir W, ir X yra deguonis, o G yra alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, bicikloarilas arba bicikloheteroarilas, gali būti pagaminami pagal 7 schemą. XXXXIV formulės junginys gali būti pagaminamas alilinant XXXXIII formulės junginį, kuriame G yra alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, bicikloarilas arba bicikloheteroarilas, veikiant alilinimo reagentu, kaip antai alilmagnio bromidu. XXXXV formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXIV formulės junginio per esterinimą XIII formulės junginiu naudojant, pavyzdžiui, DCC ir DMAP. XXXXVI formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXV formulės junginio sudarant žiedą, kaip aprašyta aukščiau. Pagal aukščiau duotoje 1 schemeje parodytus metodus XXXXVI formulės junginys gali būti paverčiamas V formulės junginiais deblokuojant, o po to epoksidinant.

8 schema

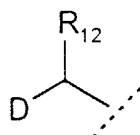


V formulės junginys, kuriame W yra NR_{15} , X yra deguonis, o G yra alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, bicikloarilas arba bicikloheteroarilas, gali būti pagaminamas pagal 8 schema. XXXXVII formulės junginys gali būti pagaminamas veikiant XXXXIII formulės junginį, kuriame G yra alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, bicikloarilas arba bicikloheteroarilas, aminu dehidratacijos sąlygomis. XXXXVIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXVII formulės junginio veikiant alilinimo agentu, kaip antai alilmagnio bromidu. XXXXIX formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXVIII formulės junginio ir XIII formulės junginio pagal standartines amidinės jungties kopuliavimo metodikas, naudojant, pavyzdžiui, EDCI ir HOBT. L formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXXIX formulės junginio sudarant žiedą, kaip aprašyta aukščiau. Pagal aukščiau duotoje 1 schemeje parodytus metodus L formulės junginys gali būti paverčiamas V formulės junginiais deblokuojant, o po to epoksidinant.

9 schema

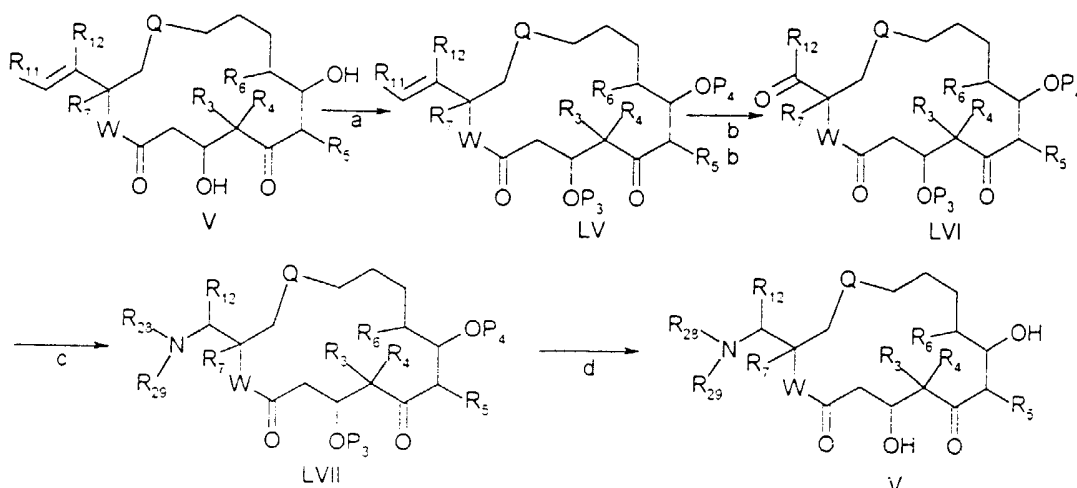


V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, W yra NR_{15} , o G yra

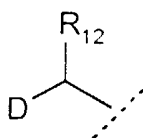


kuriame D yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ ir sotaus heterociklo (t.y. piperidino, morfolino, piperazino ir t.t.), gali būti pagaminamas pagal 9 schemą. LI formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXXII formulės junginio pagal redukcinių aminavimo reakciją, naudojant pirminį arba antrinį aminą ir redukcijos agentą, kaip antai natrio triacetoksiborhidridą. LIII, LIV ir V formulių junginiai gali būti pagaminami pagal aukščiau duotos 1 schemos metodus.

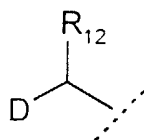
10 schema

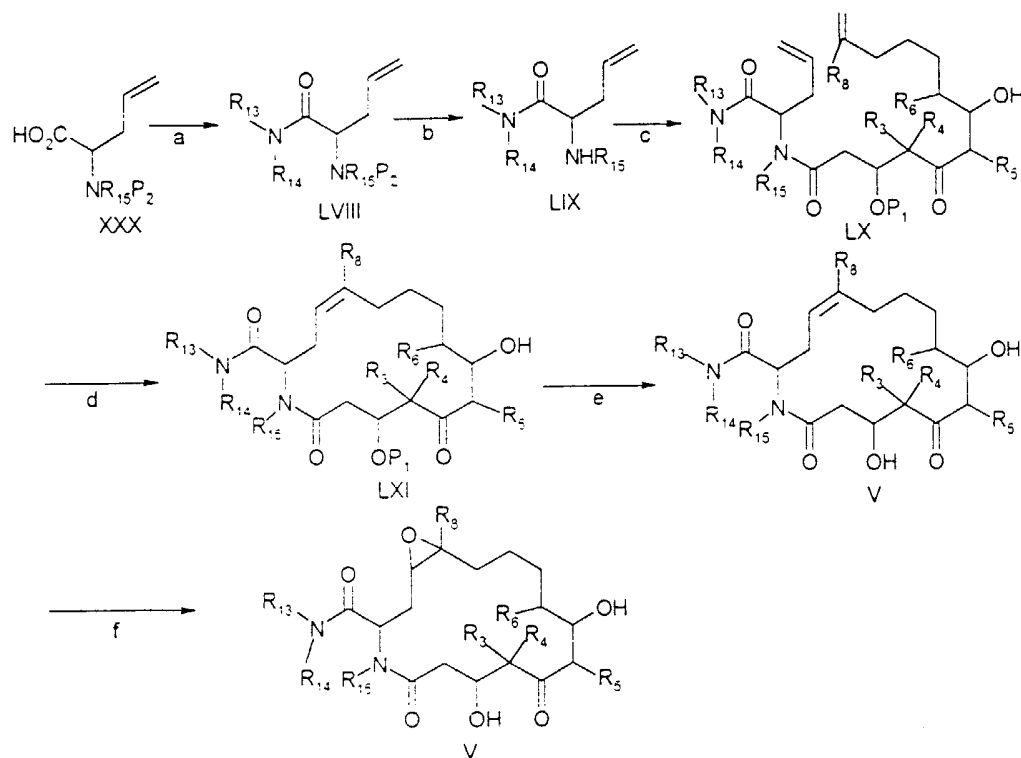


Kitu atveju, V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, W yra deguonis arba NR_{15} , o G yra

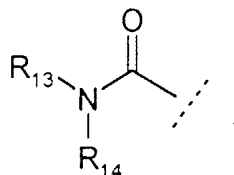


kuriame D yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ ir sotaus heterociklo (t.y. piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo ir t.t.), gali būti pagaminamas pagal 10 schemą. V formulės junginys gali būti paverčiamas LV formulės junginiu blokuojant hidroksilo grupes tinkamomis apsauginėmis grupėmis, kaip antai t-butildimetilsililo. LVI formulės junginys gali būti pagaminamas iš LV formulės junginio ozonolizės būdu. Veikiant LVI formulės junginį aminu ir redukcijos agentu, kaip antai natrio triacetoksiborhidridu, gaunamas LVII formulės junginys. Atskėlus LVII junginio blokuojančias grupes, pavyzdžiui, vandenilio fluoridu, gaunamas V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, W yra NR_{15} arba deguonis, o G yra



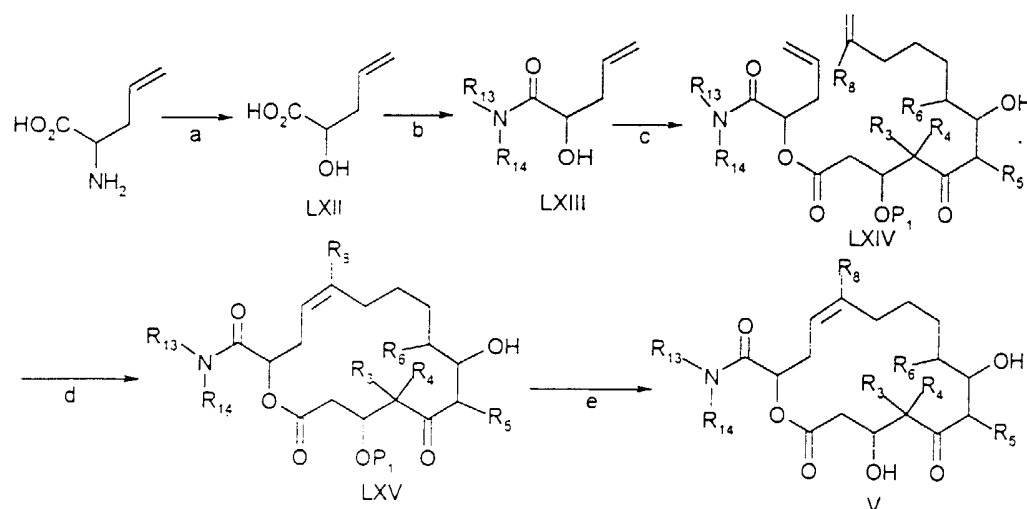


V formulės junginys, kuriame W yra NR_{15} , X yra deguonis, o G yra

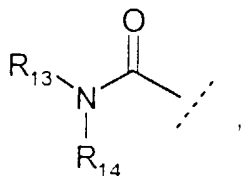


gali būti pagaminamas pagal 11 schemą. LVIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš XXX formulės junginio veikiant aminu ir standartiniais amidinės jungties kopuliavimo agentais, kaip antai EDCI ir HOBT. LX formulės junginys gali būti pagaminamas iš LVIII formulės junginio jį N-deblokuojant, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi, jeigu P_2 yra t-butiloksikarbonilo grupė, po to kopuliuojant LIX ir XIII formulių junginius, panaudojus standartinius amidinės jungties kopuliavimo agentus, kaip antai EDCI ir HOBT. LXI formulės junginys gali būti pagaminamas iš LX formulės junginio sudarant žiedą. V formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXI formulės junginio pagal 1 schemeje aprašytus metodus.

12 schema

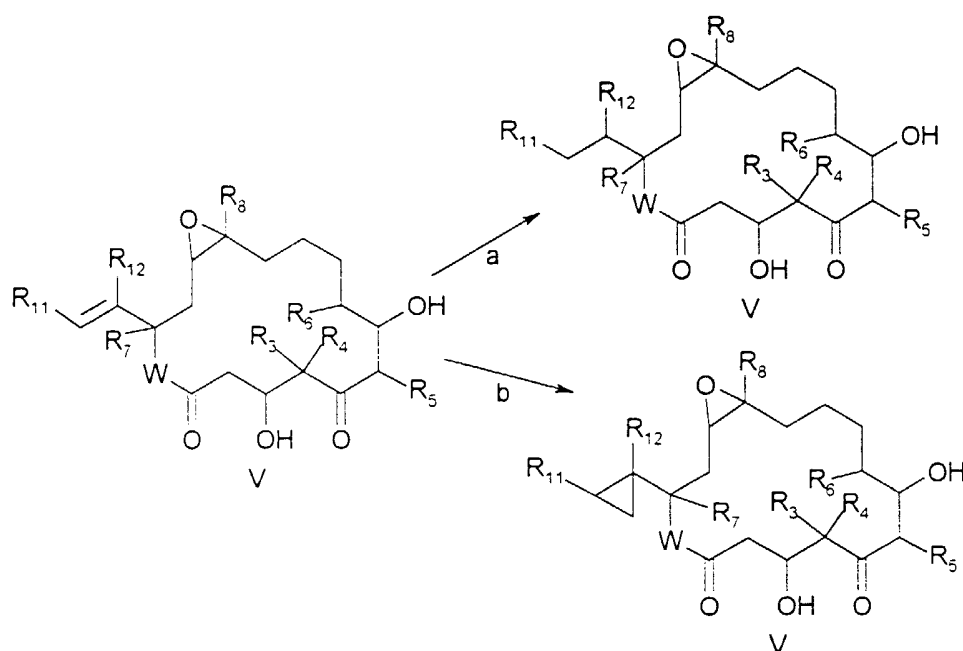


V formulės junginys, kuriame W yra deguonis, X yra deguonis, o G yra



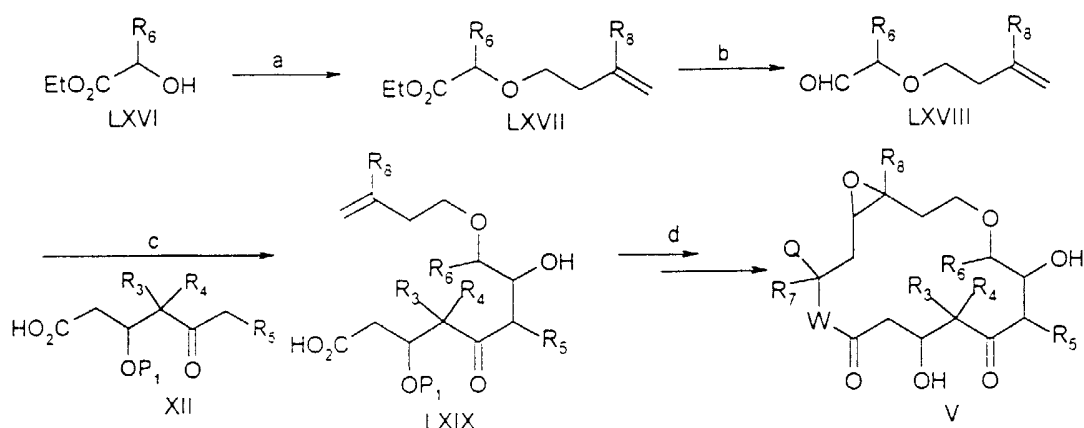
gali būti pagaminamas pagal 12 schema. LXII formulės junginys gali būti pagaminamas iš alilglicino veikiant nitrito rūgštimi. LXIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXII formulės junginio veikiant aminu ir standartiniais amidinės jungties kopuliavimo agentais, kaip antai EDCI ir HOBT. LXIV formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXIII ir XIII formulių junginių, naudojant standartinius amidinės jungties kopuliavimo agentus, kaip antai EDCI ir HOBT. LXV formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXIV formulės junginio sudarant žiedą. V formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXV formulės junginio pagal 1 schemeje aprašytus metodus.

13 schema



V formulės junginiai, kuriuose G yra 1,2-dipakeista etilo grupė, gali būti pagaminami iš V formulės junginių, kuriuose G yra 1,2-dipakeista etileno grupė, hidrinant su katalizatoriumi, kaip antai paladžiu ant anglies, kaip parodyta 13 schemeje. Be to, V formulės junginiai, kuriuose G yra 1,2-dipakeista ciklopropilo grupė, gali būti pagaminami iš V formulės junginių, kuriuose G yra 1,2-dipakeista etileno grupė, ciklopropilinant su diiodmetanu ir cinko-vario pora, kaip parodyta 4 schemeje.

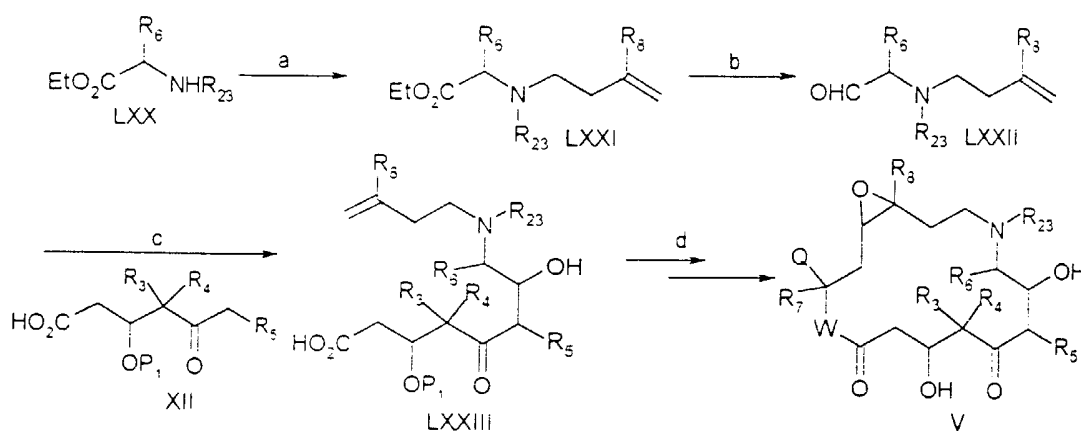
14 schema



V formulės junginys, kuriame Z_1 yra deguonis, gali būti pagaminamas pagal 14 schemą. LXVII formulės junginys gali būti pagaminamas iš α -hidroksiesterio LXVI ir 3-buten-1-il-trifluormetansulfonato (arba su 3-

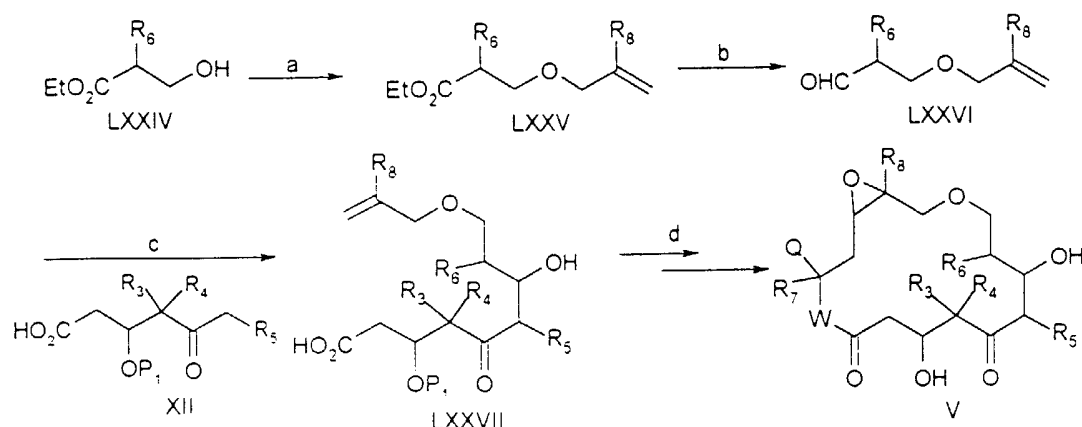
butenilbromidu ir sidabro triflatu). LXVII formulės junginys gali būti redukuojamas redukcijos agentu, kaip antai diizobutilaliuminio hidridu, ir gaunamas LXVIII formulės junginys. Kitu atveju, LXVIII formulės junginys gali būti gaunamas iš LXVII formulės junginio pagal dviejų stadijų metodiką, apimančią redukciją ličio borhidridu ir oksidimą piridinio chlorchromatu. Šis LXVIII formulės junginys gali būti pakeistas XIV formulės junginiu iš 1 schemos ir gaunamas LXIX formulės junginys. Tolesnis LXIX apdorojimas pagal aukščiau aprašytus metodus duoda V formulės junginį, kuriame Z_1 yra deguonis.

15 schema



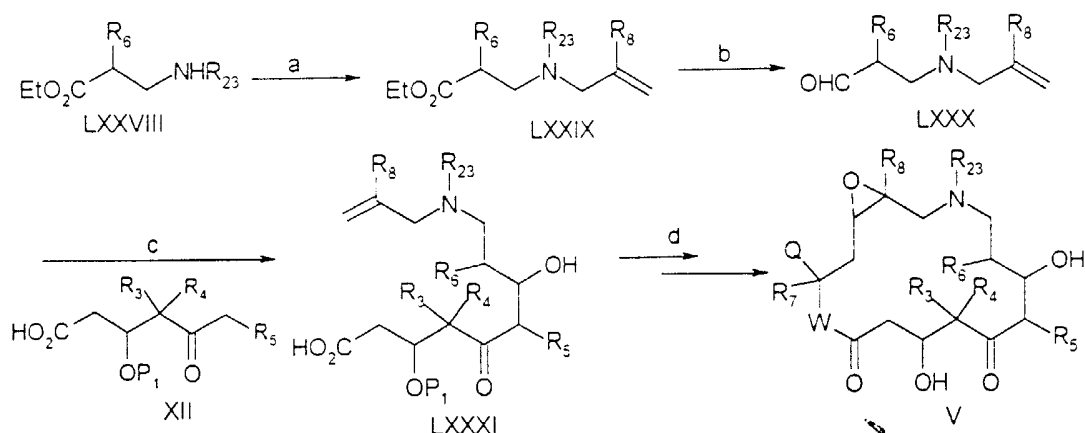
Panašiu būdu V formulės junginys, kuriame Z_1 yra NR_{23} , gali būti pagaminamas pagal 15 schemą. LXXI formulės junginys gali būti pagaminamas iš alfa-aminoesterio LXX ir 3-buten-1-il-bromido. LXXI formulės junginys gali būti redukuojamas redukcijos agentu, kaip antai diizobutilaliuminio hidridu, ir gaunamas LXXII formulės junginys. Kitu atveju, LXXII formulės junginys gali būti gaunamas iš LXXI formulės junginio pagal dviejų stadijų metodiką, apimančią redukciją ličio borhidridu ir oksidimą piridinio chlorchromatu. Šis LXXII formulės junginys gali būti pakeistas XIV formulės junginiu iš 1 schemos ir gaunamas LXXIII formulės junginys. Tolesnis LXXIII apdorojimas pagal aukščiau aprašytus metodus duoda V formulės junginį, kuriame Z_1 yra NR_{23} .

16 schema



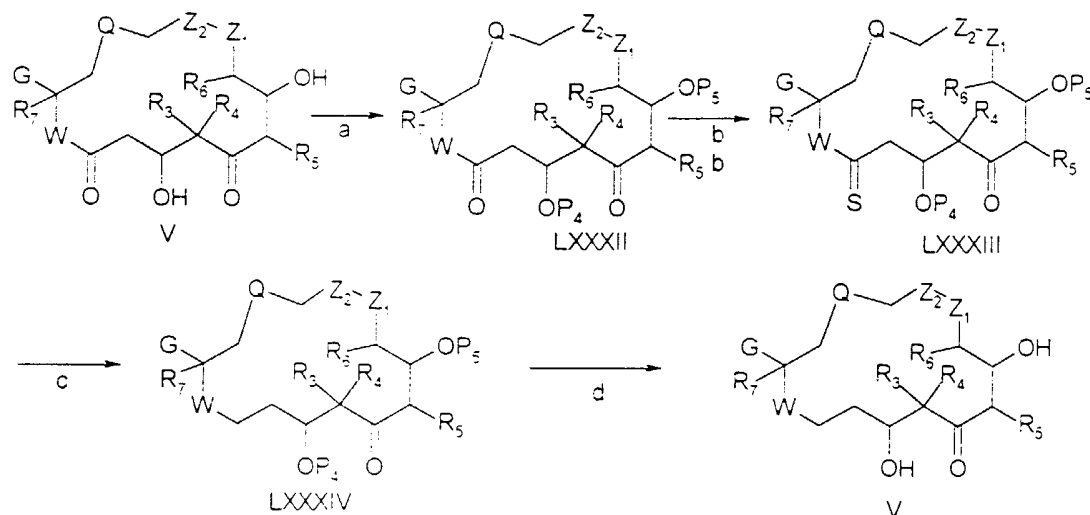
V formulės junginys, kuriame Z_2 yra deguonis, gali būti pagaminamas pagal 16 schemą. LXXV formulės junginys gali būti pagaminamas iš beta-hidroksiesterio LXXIV ir alkilavimo agento, kaip antai alilbromido (arba alilbromido ir sidabro triflato). LXXV formulės junginys gali būti redukuojamas redukcijos agentu, kaip antai diizobutilaliuminio hidridu, ir gaunamas LXXVI formulės junginys. Kitu atveju, LXXVI formulės junginys gali būti gaunamas iš LXXV formulės junginio pagal dviejų stadijų metodiką, apimančią redukciją ličio borhidridu ir oksidimą piridinio chlorchromatu. Šis LXXVI formulės junginys gali būti pakeistas XIV formulės junginiu iš 1 schemos ir gaunamas LXXVII formulės junginys. Tolesnis LXXVII apdorojimas pagal aukščiau aprašytus metodus duoda V formulės junginį, kuriame Z_2 yra deguonis.

17 schema



Panašiu būdu V formulės junginys, kuriame Z_2 yra NR_{23} , gali būti pagaminamas pagal 17 schemą. LXXIX formulės junginys gali būti pagaminamas iš beta-aminoesterio LXXVIII ir alilinimo agento, kaip antai alilbromido. LXXIX formulės junginys gali būti redukuojamas redukcijos agentu, kaip antai diizobutilaluminio hidridu, ir gaunamas LXXX formulės junginys. Kitu atveju, LXXX formulės junginys gali būti gaunamas iš LXXIX formulės junginio pagal dviejų stadijų metodiką, apimančią redukciją ličio borhidridu ir oksidimą piridinio chlorchromatu. Šis LXXX formulės junginys gali būti pakeistas XIV formulės junginiu iš 1 schemos ir gaunamas LXXXI formulės junginys. Tolesnis LXXXI apdorojimas pagal aukščiau aprašytus metodus duoda V formulės junginį, kuriame Z_2 yra NR_{23} .

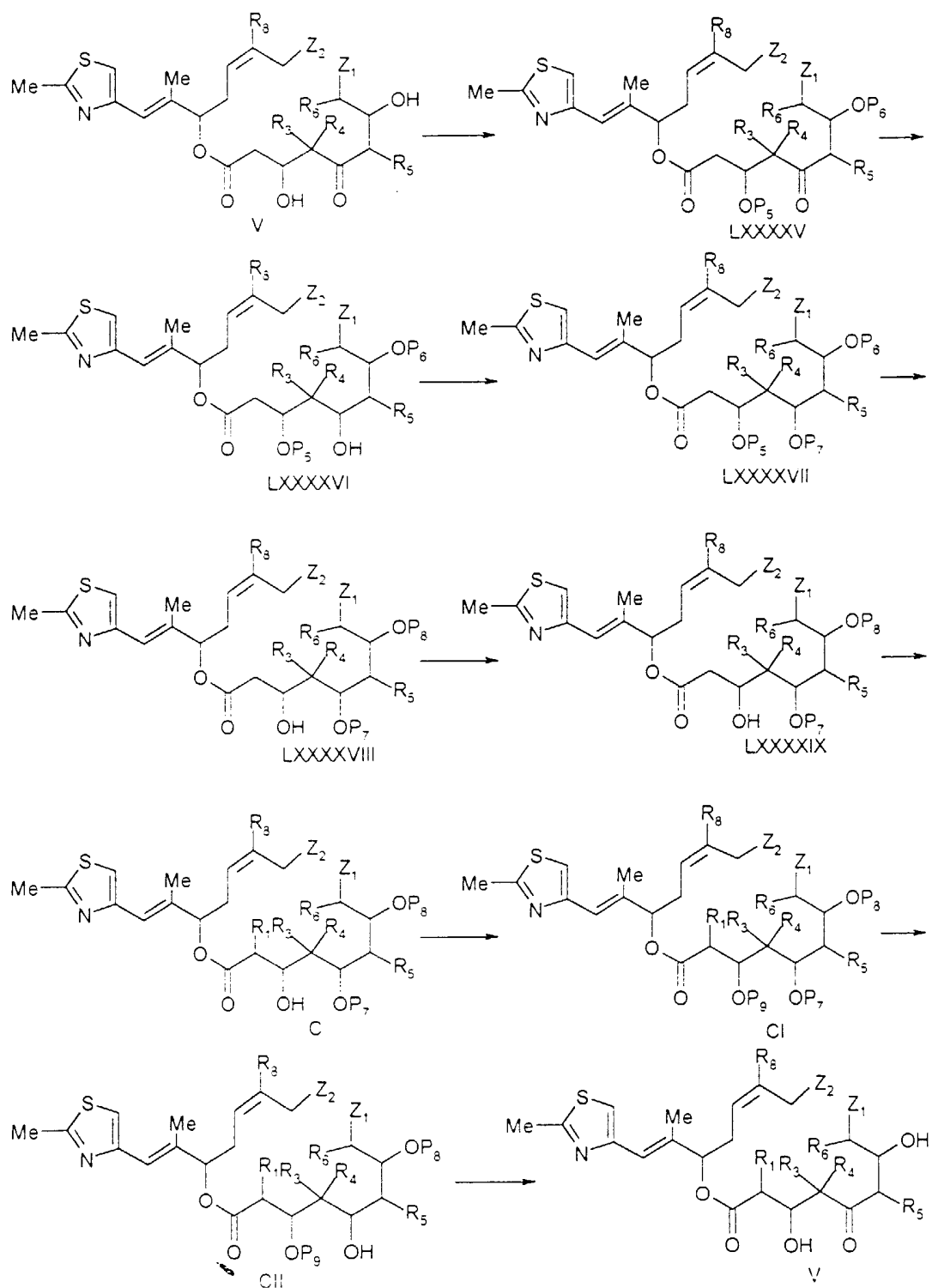
18 schema



V formulės junginys, kuriame W yra deguonis arba NR_{15} , o Y yra H, H , gali būti pagaminamas pagal 18 schemą. V formulės junginys gali būti paverčiamas LXXXII formulės junginiu, kuriame P_4 ir P_5 yra hidroksilų apsaugančios grupės, veikiant reagentu tokiu kaip t-butildimetilsililtriflatas. LXXXIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXXXII formulės junginio veikiant Lawesson'o reagentu. LXXXIV formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXXXIII formulės junginio panaudojant redukcijos agentą, kaip antai tri-n-butilalavo hidridą, kai W yra deguonis, arba veikiant metilo jodidu ir natrio borhidridu, kai W yra NR_{15} . Atskėlus LXXXIV formulės junginio

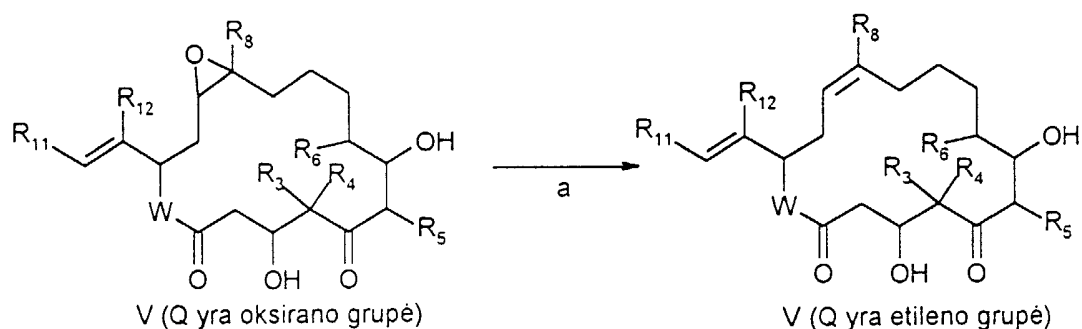
blokuojančias grupes, pavyzdžiui, vandenilio fluoridu, kai P_4 ir P_5 yra sililo grupės, gaunamas V formulės junginys, kuriame W yra deguonis arba NR_{15} , o Y yra H,H.

19 schema



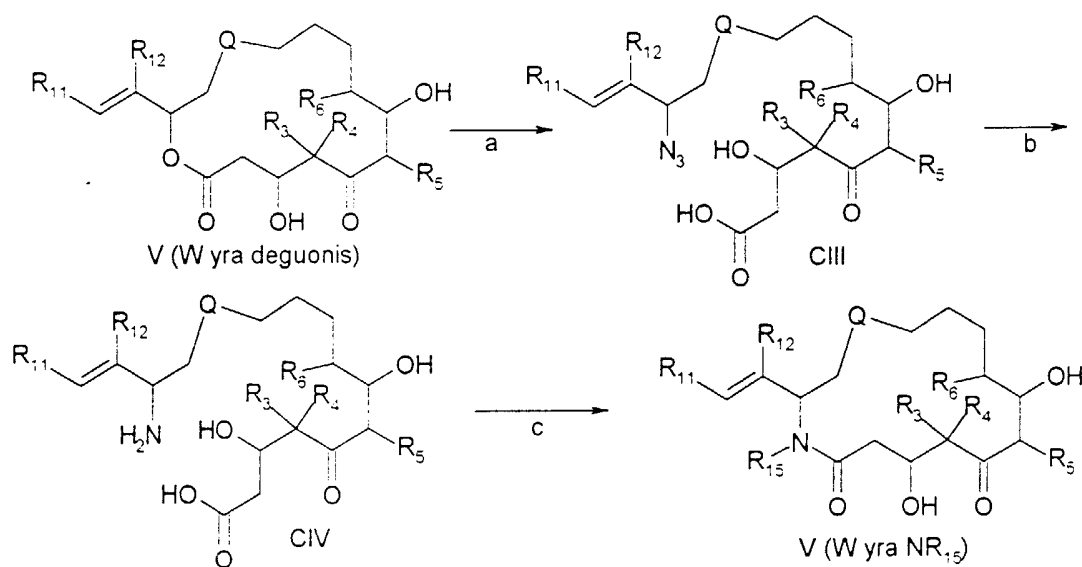
V formulės junginys, kuriame W ir Y yra deguonis, o R₁ yra alkilas arba alkilas su pakaitais, gali būti pagaminamas pagal 19 schemą. V formulės junginys gali būti blokuojamas, gaunant LXXXXV formulės junginį, kuriame P₅ ir P₆ yra hidroksilą blokuojančios grupės, veikiant reagentu, tokiu kaip t-butildimetilsililtrifluormetansulfonatu. LXXXXVI formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXXXXV formulės junginio veikiant redukcijos agentu, kaip antai natrio borhidridu. LXXXXVII formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXXXXVI formulės junginio blokuojant hidroksilo grupę, kur P₇ yra, pavyzdžiui, p-metoksibenzilas, panaudojant p-metoksibenziltrichloracetimidatą. Blokuojančių grupių P₅ ir P₆ atskėlimas iš LXXXXVII formulės junginio, panaudojant, pavyzdžiui, vandenilio fluoridą piridine, kai P₅ ir P₆ yra t-butildimetilsililo grupės, duoda LXXXXVIII formulės junginį, kuris po to gali būti selektyviai blokuojamas, panaudojant, pavyzdžiui, t-butildimetilsililo chloridą ir gaunamas LXXXXIX formulės junginys, kuriame P₈ yra t-butildimetilsililo grupė. C formulės junginys gali būti pagaminamas iš LXXXXIX formulės junginio veikiant baze, kaip antai ličio diizopropilamidu, po to veikiant alkilavimo agentu, kaip antai metilo jodidu. C formulės junginys gali būti blokuojamas, gaunant CI formulės junginį, kuriame P₉ yra hidroksilą blokuojanti grupė, veikiant reagentu, tokiu kaip t-butildimetilsililtrifluormetansulfonatas. CII formulės junginys gali būti pagaminamas iš CI formulės junginio atskeliant P₇ grupę, pavyzdžiui, DDQ, kai P₇ yra p-metoksibenzilo grupė. V formulės junginys, kuriame W ir Y yra deguonis, o R₁ yra alkilas arba alkilas su pakaitais, gali būti pagaminamas iš CII formulės junginio jį oksidinant, pavyzdžiui, TPAP/NMO, po to atskeliant blokuojančias grupes, pavyzdžiui, vandenilio fluoridu, kai P₈ ir P₉ yra sililo grupės. Šis V formulės junginys gali būti toliau oksidinamas dimetildioksiranu, kaip parodyta 1 schemeje, ir gaunamas atitinkamas V formulės epoksidai.

20 schema



V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, o Q yra olefinas, gali būti pagaminamas iš V formulės junginio, kuriame X yra deguonis, o Q yra oksirano žiedas, veikiant reaktingu metalocenu, kaip antai titanocenu, cirkoniocenu arba niobiocenu, kaip parodyta 20 schemeje (žr. pavyzdžiui, R. Schobert and U. Hohlein, *Synlett* (1990), 465-466).

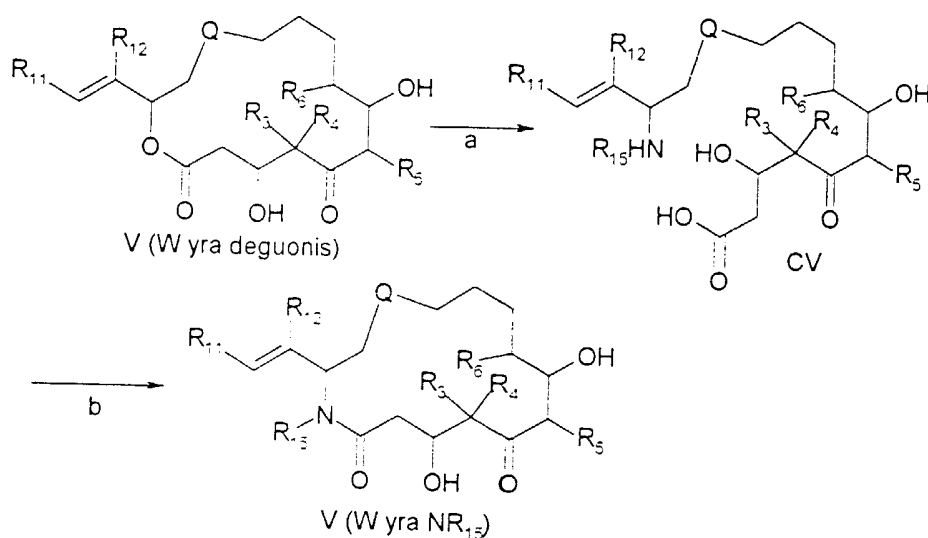
21 schema



V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, o W yra NR₁₅, kur R₁₅ yra vandenilis, gali būti pagaminamas iš V formulės junginio, kuriame ir X, ir W yra deguonis, pagal 21 schemą. CIII formulės junginys gali būti pagaminamas iš V formulės junginio, kuriame ir X, ir W yra deguonis, pagaminant pi-alilpaladžio kompleksą, panaudojant, pavyzdžiui, paladžio tetrakis(trifenilfosfiną, o po to veikiant natrio azidu (žr. pavyzdžiui, Murahashi, S.-I.; et al. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 3292). Po to CIII formulės junginys

redukuojamas redukcijos agentu, kaip antai trifenilfosfinu, ir gaunamas CIV formulės junginys. V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, o W yra NR_{15} , kur R_{15} yra vandenilis, gali būti pagaminamas iš CIV formulės junginio sudarant makrolaktaminį ciklą, panaudojus, pavyzdžiui, difenilfosforilazidą arba bromtripirolidinofosfonio heksafluorofosfatą (PyBroP).

22 schema



V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, o W yra NR_{15} , kur R_{15} yra alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, cikloalkilas, heterociklinė grupė, O-alkilas, O-alkilas su pakaitais, gali būti pagaminamas iš V formulės junginio, kuriame ir X, ir W yra deguonis, pagal 22 schemą. CV formulės junginys gali būti pagaminamas iš V formulės junginio, kuriame ir X, ir W yra deguonis, pagaminant pi-alilpaladžio kompleksą, panaudojant, pavyzdžiui, paladžio tetrakis(trifenilfosfiną), o po to veikiant pirminiu aminu. V formulės junginys, kuriame X yra deguonis, o W yra NR_{15} , kur R_{15} alkilas, alkilas su pakaitais, arilas, heteroarilas, cikloalkilas, heterociklinė grupė, OH, O-alkilas, O-alkilas su pakaitais, gali būti pagaminamas iš V formulės junginio sudarant makrolaktaminį ciklą, panaudojant, pavyzdžiui, difenilfosforilazidą arba bromtripirolidinofosfonio heksafluorofosfatą (PyBroP). Tuo atveju, kai R_{15} yra OH, gali reikėti atskelti blokuojančią grupę, tokią kaip t-butildimetilsililas, nuo tarpinio junginio, kuriame R_{15} yra O-t-butildimetilsililas.

V formulės junginių biologinis aktyvumas *in vitro* buvo įvertintas tokiu būdu:

Tubulino polimerizacija *in vitro*

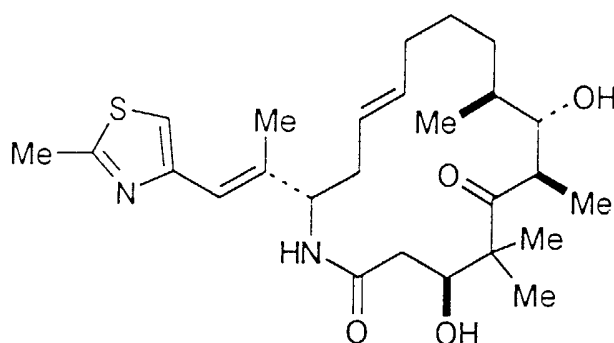
Dvigubo ciklinimo (2X) veršiuko smegenų tubulinas buvo pagamintas pagal Williams ir Lee (žr. Williams, R.C., Jr., and Lee, J. C. Preparation of tubulin from brain. Methods in Enzymology 85, Pt.D: 376-385, 1982) metodiką ir laikomas skystame azote iki panaudojimo. Tubulino polimerizacijos gebos kiekybinis įvertinimas atliekamas pagal modifikuotą Swindell et al. (žr. Swindell, C.S., Krauss, N.E., Horwitz, S.B., and Ringel, I. Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. J. Med. Chem. 34: 1176-1184, 1991) metodiką. Šios modifikacijos dalinai duoda tubulino polimerizacijos gebos išraišką kaip bet kurio duoto junginio efektyvią koncentraciją. Šiame metode į tubuliną, esantį polimerizacijos buferyje (0,1 M MES, 1 mM EGTA, 0,5 mM $MgCl_2$, pH 6,6), 37 °C temperatūroje Beckman'o (Beckman Instruments) DU 7400 modelio UV spektrofotometro mikrokuvetėse pridedama įvairios koncentracijos junginio, ištirpinto polimerizacijos buferyje. Naudojama galutinė mikrokanalėlių baltymo koncentracija yra 1,0 mg/ml, o junginio koncentracijos paprastai yra 2,2, 5,0 ir 10 μM . Rankiniu būdu nustačius tiesinės srities pradinį ir galutinį laikus, apimant mažiausiai 3 laiko taškus, kas 10 sek. išmatuoti pradiniai OD pokyčio polinkiai apskaičiuojami pagal prietaise esančią programą. Šiomis sąlygomis tiesiniai nukrypimai buvo $<10^{-6}$, polinkiai buvo 0,03-0,002 optinio tankio vienetų/per minutę ribose, o maksimalus optinis tankis buvo 0,15 optinio tankio vienetų. Efektyvi koncentracija ($EC_{0,01}$) yra apibrėžiama kaip interpoliuojant gauta koncentracija, kuri gali sukelti pradinį 0,01 OD/per minutę greičio polinkį, ir yra apskaičiuojama pagal formulę: $EC_{0,01} = \text{koncentracija/polinkis}$. $ED_{0,01}$ reikšmės yra išreiškiamos iš 3 skirtingų koncentracijų gautų reikšmių vidurkiu su standartiniu nukrypimu. Šio išradimo junginių $EC_{0,01}$ reikšmės yra 0,01-1000 μM ribose.

Citotoksiškumas (*in vitro*)

Citotoksiškumas buvo įvertintas panaudojant HCT-116 žmogaus storosios žarnos karcinomos ląsteles pagal MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfenil)-2H-tetrazolis, vidinė druska) testą, aprašytą T.L. Riss, et al., Comparison of MTT, XTT, and novel tetrazolium compound MTS for *in vitro* proliferation and chemosensitivity assays, Mol. Biol. Cell 3 (Suppl.):184a, 1992. Ląstelėmis buvo padengiamos 96 duobučių mikrotitro plokštelės po 4000 ląstelių/duobutei ir po 24 valandų pridodama vaisto ir atliekama serija praskiedimų. Ląstelės inkubuojamos 37 °C temperatūroje 72 val., po to pridodama tetrazolio dažo (MTS, galutinė koncentracija 333 mg/ml) kartu su elektronus sujungiančiu agentu - fenazino metosulfatu - gaunant 25 μM koncentraciją (galutinė koncentracija). Gyvų ląstelių dehidrogenazė redukuoja MTS, susidarant medžiagai, kuri sugeria 492 nm bangos ilgio šviesą, ką galima nustatyti spektrofotometriškai. Kuo didesnis optinis tankis, tuo didesnis gyvų ląstelių skaičius. Rezultatai išreiškiami IC₅₀, kuri yra vaisto koncentracija, reikalinga 50 % inhibuoti ląstelių proliferaciją (t.y. optinį tankį esant 450 nm bangos ilgiui), lyginant su neapdorotomis kontrolinėmis ląstelėmis. Šio išradimo junginių IC₅₀ reikšmės yra 0,01-1000 nM ribose.

Toliau duodami pavyzdžiai, kurie iliustruoja šį išradimą.

1 pavyzdys



[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-Dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(E)-cikloheksadecen-2,6-dionas

A. N-[(2-Metil)-1-propenil]morfolinas

Į maišomą morfoliną (165,5 g, 1,9 mol) pilamas izobutiraldehidas (173 ml, 1,9 mol) tokiu greičiu, kad reakcijos temperatūra neviršytų 30 °C. Supylus izobutiraldehidą, reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., po to prie kolbos prijungiama Dino-Starko gaudyklė ir kaitinama iki 160 °C 20 val. Tada reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir prie kolbos prijungiamas distiliacijos aparatas su Vigro kolonėle. Distiliacija giliame vakuume duoda 135 g (50 %) A junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva. MS (M+H, 142).

B. 2,2-Dimetil-3-oksopentanalis

Į maišomą propionilo chlorido (44 ml, 0,50 mol) tirpalą eterįje (135 ml) 0 °C temperatūroje azoto atmosferoje per 45 min. supilamas A junginio (69 g, 0,50 mol) tirpalas eterįje (135 ml). Supylus tirpalą, reakcijos mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val., po to maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir ant filtro esanti medžiaga perplaunama eteriu (50 ml). Lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana ištirpinama H₂O (80 ml) ir nustatomas tirpalo pH lygus 4. Įpilama eterio (80 ml) ir bifazinis mišinys maišomas 16 val. Reakcijos mišinys supilamas į dalijamąjį piltuvą, atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas eteriu (5 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (MgSO₄), nufiltruojami ir nugarinami vakuume. Nudistiliavus liekaną giliame vakuume, gaunama 10,4 g (16 %) B junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva. MS (M-H, 127).

C. 4-tret-Butildimetilsililoksi-5,5-dimetil-6-okso-1-oktenas

Į (-)-B-metoksidiizopinokamfenilborano (25,7 g, 81 mmol) tirpalą eterįje (80 ml) 0 °C temperatūroje azoto atmosferoje per 1,5 val. pridedama 1,0 M alilmagnio bromido eterįje (77 ml, 77 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 1 val., po to koncentruojamas vakuume. Liekana ekstrahuojama pentanu (2 x 150 ml), po to ekstraktai nufiltruojami per celitą azoto atmosferoje. Sumaišyti ekstraktai nugarinami vakuume ir

gaunamas B-alildiizopinokamfenilboranas. Ši medžiaga ištirpinama eteryje (200 ml) ir atšaldoma iki $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ azotu. Per 1 val. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje supilamas B junginio (11,42 g, 89 mmol) tirpalas eteryje (90 ml). Reakcijos mišinys maišomas dar 0,5 val. ir įpilama metanolio (1,5 ml). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, veikiamas 3N NaOH (32 ml) ir 30 % H_2O_2 (64 ml), po to virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, atskiriami sluoksniai ir organinė fazė plaunama H_2O (500 ml). Sumaišyti vandeniniai perplovimo tirpalai ekstrahuojami eteriu (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl (100 ml), džiovinami (MgSO_4), nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Liekana ištirpinama CH_2Cl_2 (250 ml), atšaldoma iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir pridedama diizopropiletilamino (93 ml, 535 mmol). Į maišomą tirpalą lėtai, kad temperatūra nepakiltų aukščiau $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, pilamas *tret*-butildimetilsililtrifluormetansulfonatas (69 g, 260 mmol). Supylus šį reagentą, reakcijos mišinys supilamas į vandenį (650 ml), atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH_2Cl_2 (2 x 650 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4), nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant heksanais, po to 10 % EtOAc/heksanuose, ir gaunama 17,2 g (78 %) C junginio, kuris yra skaidri, bespalvė alyva. Buvo rasta, kad enantiomerinis perteklius yra 94 %; jis nustatytas šio alkoholio Mosher'io esterio ^1H BMR analizės metodu. ^{13}C BMR (CDCl_3 , 80 MHz) δ 215,8, 136,1, 116,5, 52,8, 39,0, 31,9, 26,0, 22,4, 20,1, 18,1, 7,6, -3,6, -4,4.

D. 3-*tret*-Butildimetilsiloksi-4,4-dimetil-5-oksoheptanalis

Per C junginio (10,8 g, 38 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje burbuliuokais leidžiamas O_3 , kol tirpalas išlieka mėlynas (1 val.). Tada burbuliuokais leidžiamas O_2 15 min. ir po to 30 min. - N_2 ; per šį laiką tirpalas pasidaro skaidrus. Po to pridedama trifenilfosfino (10 g, 38 mmol), reakcijos mišinys sušildomas iki $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir laikomas 16 val. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 8 % EtOAc/heksanuose ir gaunama 8,9 g (74 %) D

junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,75 (m, 1H), 4,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

E. 3-*t*ret-Butildimetilsiloksi-4,4-dimetil-5-oksoheptano rūgštis

Į D junginio (390 g, 13,6 mmol) tirpalą *t*-butanolyje (75 ml) pridedama 2-metil-2-butenio (5,85 ml, 55,2 mmol) ir po to kambario temperatūroje sulašinamas natrio chlorito (4,61 g, 40,8 mmol) ir monobazinio natrio fosfato (2,81 g, 20,4 mmol) tirpalas H_2O (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0,5 val., po to tirpikliai nugarinami vakuume. Į liekaną įpilama H_2O (150 ml), po to ekstrahuojama EtOAc (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (MgSO_4), nufiltruojami ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % EtOAc/heksanai/ 1% AcOH, gaunama 3,79 g (92 %) E junginio, kuris yra skaidri bespalvė klampi alyva. MS ($M+H$, 303).

F. (R,R)-N-(2-Hidroksi-1-metil-2-fenetil)-N,2-(S)-dimetil-6-heptenamidas

Į LiCl (6,9 g, 0,16 mol) ir tik ką paruošto ličio diizopropilamido (Aldrich, 2,0 M tirpalas heptane/etilbenzene/THF, 27,6 ml, 55 mmol) suspensiją papildomame kiekyje THF (70 ml) -78°C temperatūroje per 10 min. sulašinamas (R,R)-N-(2-hidroksi-1-metil-2-feniletil)-N-metilproionamido (6,0 g, 27 mmol, Meyers, A.G. et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9361) tirpalas THF (30 ml). Ryškiai geltonas reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje (1 val.), 0°C temperatūroje (15 min.) ir 25°C temperatūroje (5 min.), po to vėl atšaldomas iki 0°C ir veikiamas 5-brom-1-penteno (4,8 ml, 40 mmol) tirpalu THF (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje (24 val.), supilamas į sotų vandeninį NH_4Cl (100 ml) ir EtOAc (100 ml). Atskiriamos dvi fazės ir vandeninė fazė vėl ekstrahuojama EtOAc (3 x 100 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu vandeniniu NaCl (200 ml), džiovinami (Na_2SO_4) ir koncentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO_2 , 4,0 x 25 cm, 2 % MeOH- CHCl_3) gaunamas F junginys

(6,9 g, 88 %), kuris yra gelsva alyva. MS (ESI⁺): 290 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 288,2 (M-H)⁻.

G. (S)-2-Metil-6-heptenolis

Į 250 ml talpos apvaliadugnę kolbą 0 °C temperatūroje įpilama pirolidino (2,6 ml, 30 ml), po to pridedama BH₃-THF komplekso (1,0 M THF, 31 ml, 30 mmol). Borano-pirolidino kompleksas sušildomas iki 25 °C (1 val.), vėl atšaldomas iki 0 °C ir per 30 min. atsargiai lašinamas n-butillitis (1,6 M heksane, 19 ml, 30 mmol), palaikant vidinę temperatūrą žemiau 5,5 °C. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje dar 30 min., po to per 10 min. sulašinamas F junginio (3,0 g, 10 mmol) tirpalas THF (23 ml). Reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje (6 val.), po to skaldomas lašinant vandeninį 3N HCl (25 ml). Tada reakcijos mišinys supilamas į vandeninį 1N HCl (200 ml) ir ekstrahuojamas Et₂O (4 x 80 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 1:1 sotaus vandeninio NaCl - vandeninio 1N HCl mišiniu (2 x 150 ml) ir koncentruojami vakuume. Į liekaną įpilama vandeninio NaOH tirpalo (1N, 200 ml) ir suspensija maišoma 30 min. Mišinys ekstrahuojamas Et₂O (3 x 100 ml), sumaišyti eteriniai sluoksniai plaunami 1:1 sotaus vandeninio NaCl - vandeninio 1N NaOH mišiniu (2 x 200 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir sukondenčiuojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO₂, 4,0 x 25 cm, gradientinis eliuavimas 15-25 % Et₂O-pentane) gaunamas G junginys (1,26 g, 95 %), kuris yra bespalvė alyva. $[\alpha]^{25}_D -11$ (c 12, CH₂Cl₂).

H. (S)-2-Metil-6-heptenalis

G junginio (0,24 g, 1,9 mmol) tirpalas CH₂Cl₂ (6 ml) veikiamas piridinio chlorchromatu (0,61 g, 2,8 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 5 val. Gauta tamsiai ruda klampi suspensija perleidžiama per silikagelio-celito sluoksnį (celitas 1,0 x 1 cm ant SiO₂ viršaus, 1,0 x 5 cm, eliuuojama 50 ml CH₂Cl₂). Vakuume nugarinus tirpiklį, gaunamas bespalvės alyvos pavidalo negrynintas H junginys (0,15 g, 63 %), kuris yra pakankamai grynas ir gali būti naudojamas tolimesnėse reakcijose. ¹H BMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,62 (s, 1H), 5,88-5,68 (m, 1H), 5,13-4,92 (m, 2H), 2,37-2,24 (m,

1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 1H), 1,51-1,32 (m, 3H), 1,07 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

I. (3S,6R,7S,8S)-3-*tert*-Butildimetilsiloksi-4,4,6,8-tetrametil-7-hidroksi-5-okso-12-trideceno rūgštis

I paruoštą LDA tirpalą (Aldrich, 2,0 M tirpalas heptane/etilbenzene/THF, 3,8 ml, 7,6 mmol) papildomame THF kiekyje (25 ml) -78 °C temperatūroje per 3 min. sulašinamas E junginio (1,0 g, 3,4 mmol) tirpalas THF (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje (10 min.), sušildomas iki -40 °C (20 min.), vėl atšaldomas iki -78 °C ir supilamas H junginys (0,56 g, 4,4 mmol) THF (5 ml). Reakcijos mišinys sušildomas iki -40 °C, maišomas 1 val. ir praskiedžiamas sočiu vandeniniu NH₄Cl (50 ml). Atskiriami sluoksniai ir vandeninė fazė ekstrahuojama EtOAc (4 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (100 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Po išskirstymo sparciosios chromatografijos (SiO₂, 2,5 x 20 cm, gradientinis eliuavimas 2-5 % MeOH-CHCl₃) ir po to HPLC (YMC S-10, ODS, 30x500 mm kolonėlė, eliuuojama MeOH esant 20 ml/min. srauto greičiui) metodais gaunamas norimas *syn*-aldolis - I junginys (0,60 g, 43 %) - ir nepageidaujamas diastereomeras (0,32 g, 22 %) kartu su pradiniu E junginiu (~10 %).

MS (ESI⁺): 879,3 (2M+Na)⁺, 451,2 (M+Na)⁺, 429,2 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 427,3 (M-H)⁻.

Stereochemija buvo patvirtinta tiesiogiai palyginant tolimesnių darinių - esterių (naudojamų epotilono C sintezėje) ir to paties anksčiau K.C. Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 166 aprašyto tarpinio junginio ¹³C ir ¹H BMR spektrus.

J. (S)-2-[N-[(*tert*-Butiloksi)karbonil]amino]-4-penteno rūgštis

L-2-amino-4-penteno rūgštis (NovaBiochem, 3,0 g, 26 mmol) tirpalas THF-H₂O (1:1, 200 ml) 0 °C veikiamas NaHCO₃ (6,6 g, 78 mmol), o po to di-*tert* butilkarbonatu (10,4 g, 1,8 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki 25 °C ir maišomas 16 val. Atsargiai pilant sočią vandeninę citrinos rūgštį 0 °C

temperatūroje mišinio pH padaromas lygus 4, ir mišinys ekstrahuojamas EtOAc (4 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (75 ml), džiovinami (Na_2SO_4) ir koncentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO_2 , 4,0 x 6 cm, gradientinis eliuavimas 5-10 % MeOH- CHCl_3) gaunamas J junginys (5,5 g, 99 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI^-): 429,3 (2M-H) $^-$, 214,1 (M-H) $^-$.

K. (S)-2-[N²-[(*tert*-Butiloksi)karbonil]amino]-N-metoksi-N-metil-4-pentenamidas

J junginio (2,9 g, 13 mmol) tirpalas CHCl_3 (55 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas iš eilės N,O-dimetilhidroksilamino hidrochloridu (1,4 g, 15 mmol), 1-hidroksibenzotriazolu (2,0 g, 15 mmol), 4-metilmorfolinu (4,4 ml, 40 mmol) ir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridu (3,4 g, 18 mmol). Reakcijos mišinys palaipsniui sušildomas iki 25 °C, maišomas 16 val. ir praskiedžiamas H_2O (100 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninė fazė ekstrahuojama EtOAc (3 x 75 ml). Sumaišytos organinės fazės plaunamos vandeniniu 5 % HCl (100 ml), sočiu vandeniniu NaHCO_3 (100 ml), sočiu vandeniniu NaCl (100 ml), džiovinamos (Na_2SO_4) ir koncentruojamos vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO_2 , 3,0 x 20 cm, gradientinis eliuavimas 25-50 % EtOAc-heksanu) gaunamas K junginys (2,5 g, 71 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI^+): 258,9 (2M-H) $^+$, 214,1 (M+H) $^+$, 202,9 (M-izobutilenas), 158,9 (M-BOC); MS (ESI^-): 257,2 (M-H) $^-$.

L. (S)-3-[N-[(*tert*-Butiloksi)karbonil]amino]-5-heksen-2-onas

K junginio (2,5 g, 1,0 mmol) tirpalas THF (65 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas metilmagnio bromidu (3,0 M Et_2O , 8,1 ml, 2,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje (2,5 val.) ir atsargiai supilamas į sotų vandeninį NH_4Cl (100 ml). Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (3 x 75 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NH_4Cl (75 ml), H_2O (75 ml), sočiu vandeniniu NaCl (75 ml), džiovinami (MgSO_4) ir koncentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO_2 , 3,0 x 20 cm, gradientinis eliuavimas 10-25 % EtOAc-

heksanu) gaunamas (S)-3-[N-[(*tret*-butiloksi)karbonil]amino]-5-heksen-2-onas (2,2 g, 67 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 213,9 (M+H)⁺, 157,9 (M-izobutilenas), 113,9 (M-BOC); MS (ESI⁻): 212,2 (M-H)⁻.

M. (S)-4-[3-[N-[(*tret*-Butiloksi)karbonil]amino]-2-metil-1(E),5-heksadienil]-2-metiltiazolas

Į 2-metil-4-tiazolilmetildifenilfosfino oksido (2,5 g, 8,0 mmol, Danishefsky et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7998) tirpalą THF (38 ml) -78 °C temperatūroje per 5 min. sulašinamas *n*-butillitis (1,6 M heksane, 5,2 ml, 8,4 mmol). Gautas spindintis oranžinis mišinys pamaišomas 15 min. -78 °C temperatūroje ir veikiamas L junginio (0,81 g, 3,8 mmol) tirpalu THF (5 ml). Palaikius -78 °C temperatūroje 10 min., šaldymo vonia nuimama, ir reakcijos mišinys paliekamas sušilti iki 25 °C (2 val.). Mišinys supilamas į sotų vandeninį NH₄Cl (50 ml) ir atskiriami sluoksniai. Vandeninė fazė ekstrahuojama Et₂O (3 x 50 ml), ir sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami iš eilės H₂O (75 ml), sočiu vandeniniu NaHCO₃ (75 ml), sočiu vandeniniu NaCl (75 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO₂, 4,0 x 30 cm, gradientinis eliuavimas 10-20 % EtOAc-heksanu) gaunamas M junginys (0,23 g, 18 %), kuris yra bespalvė alyva, kartu su regeneruotu pradiniu ketonu (20-30 %). MS (ESI⁺): 309,1 (M+H)⁺, 253,0 (M-izobutilenas); MS (ESI⁻): 307,3 (M-H)⁻.

N. (S)-4-(3-Amino-2-metil-1(E),5-heksadienil)-2-metiltiazolas

Argono atmosferoje 0 °C temperatūroje (30 min.) M junginys (0.15 g, 0,49 mmol) veikiamas 4,0 N HCl 1,4-dioksane (5 ml). Lakios medžiagos nugarinamos vakuume ir gauta balta putų pavidalo medžiaga ištirpinama šaltame prisotintame vandeniniame NaHCO₃ (3 ml). Tirpalas ekstrahuojamas EtOAc (4 x 10 ml), sumaišyti EtOAc sluoksniai džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO₂, 1,0 x 5 cm, gradientinis eliuavimas 5-10 % MeOH-CHCl₃) gaunamas N junginys (88 mg, 88 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 209,0 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 207,2 (M-H)⁻.

O. (3S,6R,7S,8S)-N-(S)-[1-(2-Metil-4-tiazolil)-2-metil-1(E),5-heksadien-3-il]-3-*tret*-butildimetilsiloksi-4,4,6,8-tetrametil-7-hidroksi-5-okso-12-tridecenamidas

M junginio (88 mg, 0,42 mmol) tirpalas DMF (1,3 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas iš eilės I junginiu (0,15 g, 0,35 mmol), 1-hidroksibenzotriazolu (49 mg, 0,36 mmol) ir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidrochloridu (0,10 g, 0,52 mmol). Reakcijos mišinys palaipsniui sušildomas iki 25 °C, maišomas 15 val. ir praskiedžiamas H₂O (3 ml). Mišinys ekstrahuojamas EtOAc (3 x 10 ml), ir sumaišytos organinės fazės plaunamos vandeniniu 5 % HCl (10 ml), sočiu vandeniniu NaHCO₃ (10 ml), sočiu vandeniniu NaCl (10 ml), džiovinamos (Na₂SO₄) ir koncentruojamos vakuumu. Po sparčiosios chromatografijos (SiO₂, 1,5 x 20 cm, 2,5 % MeOH-CHCl₃) gaunamas O junginys (0,17 g, 77 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga. MS (ESI⁺): 619,3 (M+H)⁺.

P. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4-*tret*-Butildimetilsiloksi-8-hidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(E)-cikloheksadecen-2,6-dionas

O junginio (17 mg, 27 mmol) tirpalas degazuotame benzene (8,0 ml) Ar atmosferoje veikiamas Grubb'o katalizatoriumi [bis(tricikloheksilfosfin)benzilidin-rutenio dichloridas, Strem Chemicals, 11 mg, 14 mmol]. Reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 15 val. ir vėl veikiamas papildoma katalizatoriaus porcija (5,0 mg, 4,5 mmol). Dar po 7 val. benzenas nugarinamas vakuumu ir juoda klampi liekana perleidžiama per silikagelio sluoksnėlį (1,0 x 3 cm), eliuuojant Et₂O (25 ml). Sukoncentravus eliuatą vakuumu, gaunamas geometrinių izomerų 5:1 (E/Z), kuriuos galima atskirti, mišinys. PTLC (SiO₂, 1 mm plokštelė, 2 eliuavimai 1:1:1 heksano-tolueno-etilacetato tirpalu) duoda E-izomerą - P junginį (5,1 mg, 34 %) ir atitinkamą Z izomerą (1,0 mg, 6,7 %). P junginys: MS (ESI⁺): 1181,7 (2M+H)⁺, 591,4 (M+H)⁺. Z-izomeras: MS (ESI⁺): 1181,5 (2M+H)⁺, 613,2 (M+Na)⁺, 591,2 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 589,3 (M-H)⁻.

Q. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-Dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(E)-cikloheksadecen-2,6-dionas

Į 1 drachmos talpos ampulę su P junginiu (2,3 mg, 3,9 mmol) CH_2Cl_2 (0,4 ml) 0 °C temperatūroje pridedama trifluoracto rūgštis (0,1 ml). Reakcijos mišinys hermetiškai uždaromas prileidus Ar ir maišomas 0 °C temperatūroje. Po 4 val. lakios medžiagos nugarinamos pastovia Ar srove 0 °C temperatūroje. Į liekaną įpilama sotaus vandeninio NaHCO_3 (1 ml) ir EtOAc (1 ml) ir atskiriami sluoksniai. Vandeninė fazė ekstrahuojama EtOAc (4 x 1 ml), sumaišyti EtOAc sluoksniai džiovinami (Na_2SO_4) ir koncentruojami vakuume. Po PTLC (SiO_2 , 20 x 10 x 0,025 cm, eliuuojama 5 % MeOH-CHCl_3) gaunamas [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(E)-cikloheksadecen-2,6-dionas (1,3 mg, 68 %), kuris yra balta plėvelė. MS (ESI^+): 953,5 ($2\text{M}+\text{H}^+$), 477,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); MS (ESI^-): 475,5 ($\text{M}-\text{H}^-$).

2 pavyzdys

Pagal anksčiau parodytas reakcijų schemas gali būti pagaminami tokie junginiai:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,13,17-trioksabicinglo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,13,17-trioksabicinglo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,10-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,10-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,14,17-trioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,14,17-trioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,11-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,11-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-9-onas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-9-onas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3,8,8,10,12,16-heksametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13,16-heksametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,16-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-6,8,8,10,12,16-heksametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-6,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-4,8,8,10,12,16-heksametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-4,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-1,5,5,7,9,13-heksametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-1,5,5,7,9-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-13-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-13-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-10-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-10-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-14-aza-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-14-aza-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-11-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-11-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-dionas;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-karboksamidas;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-3-karboksamidas;

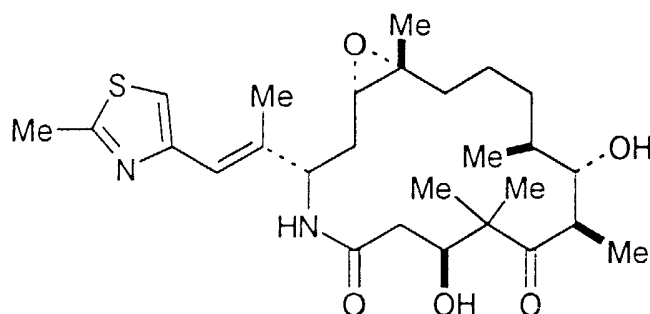
[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenil-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-2,6-diokso-1-oksa-13-cikloheksadecen-16-karboksamidas;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenil-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-2,6-diokso-1-oksa-13-cikloheksadecen-16-karboksamidas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)ciklopropil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)ciklopropil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas.

3 pavyzdys



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

A. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Azido-12,13-epoksi-4,4,6,8,12,16-heksametil-7-hidroksi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-okso-16-heptadeceno rūgštis

Epotilono B (0,35 g, 0,69 mmol) tirpalas degazuotame THF (4,5 ml) veikiamas katalitiniu kiekiu (80 mg, 69 mmol) tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0), ir suspensija maišoma 25 °C temperatūroje Ar atmosferoje 30 min. Gautas ryškiai geltonas homogeninis tirpalas veikiamas visas iš karto natrio azido (54 mg, 0,83 mmol) tirpalu degazuotame H₂O (2,2 ml). Reakcijos mišinys pašildomas 45 °C temperatūroje 1 val., praskiedžiamas H₂O (5 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (4 x 7 ml). Organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (15 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO₂, 3,0 x 15 cm, 95:5,0:0,5 CHCl₃-MeOH-AcOH) ir gaunamas A junginys (0,23 g, 61 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 551 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 549 (M-H)⁻.

B. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Amino-12,13-epoksi-4,4,6,8,12,16-heksametil-7-hidroksi-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-okso-16-heptadeceno rūgštis

A junginio (0,23 g, 0,42 mmol) tirpalas THF (4,0 ml) 25 °C temperatūroje veikiamas H₂O (23 ml, 1,25 mmol) ir su polimeru surištu trifenilfosfinu (Aldrich, polistirenas susiūtas su 2 % DVB, 0,28 g, 0,84 mmol). Gauta suspensija maišoma 25 °C temperatūroje Ar atmosferoje (32 val.),

nufiltruojama per celito sluoksnėlį ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 1,5 x 10 cm, gradientinis eliuavimas nuo 95:5,0:0,5 iki 90:10:1,0 CHCl_3 -MeOH-AcOH), gaunamas B junginys (96 mg, 44 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI^+): 525,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; MS (ESI^-): 523,4 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Kitu atveju, į 25 ml talpos apvaliadugnę kolbą, kurioje yra A junginys (0,26 g, 0,47 mmol) ir PtO_2 (0,13 g, 50 % pagal masę) Ar atmosferoje įpilama absoliutaus EtOH. Gautas juodas mišinys maišomas esant 1 atmosferos H_2 slėgiui 10 val., po to sistema prapučiama N_2 ir pridedama dar viena porcija PtO_2 (65 mg, 25 % pagal masę). Vėl reakcijos mišinys maišomas po H_2 sluoksniu 10 val. Po to sistema prapučiama N_2 , ir reakcijos mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnėlį, eliuuojant CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Tirpikliai nugarinami vakuume, ir išgryninus liekaną taip kaip aprašyta aukščiau, gaunamas B junginys (0,19 g, 75 %).

Kitu atveju, A junginio (20 mg, 36 mmol) tirpalas THF (0,4 ml) veikiamas trifenilfosfinu (19 mg, 73 mmol) Ar atmosferoje. Reakcijos mišinys pašildomas iki 45 °C, maišoma 14 val., po to atšaldoma iki 25 °C. Gautas iminofosforanas veikiamas amonio hidroksidu (28 %, 0,1 ml) ir vėl reakcijos mišinys sušildomas iki 45 °C. Po 4 val. lakios medžiagos nugarinamos vakuume, ir išgryninus liekaną taip kaip aprašyta aukščiau, gaunamas B junginys (13 mg, 70 %).

C. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-

8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicitlo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

B junginio (0,33 g, 0,63 mmol) tirpalas degazuotame DMF (250 ml) 0 °C temperatūroje Ar atmosferoje veikiamas kietu NaHCO_3 (0,42 g, 5,0 mmol) ir difenilfosforilazidu (0,54 ml, 2,5 mmol). Gauta suspensija maišoma 4 °C temperatūroje 24 val., 0 °C temperatūroje praskiedžiama fosfatinu buferiu (250 ml, pH = 7) ir ekstrahuojama EtOAc (5 x 100 ml). Organiniai ekstraktai plaunami 10 % vandeniniu LiCl (2 x 125 ml), džiovinami (Na_2SO_4) ir koncentruojami vakuume. Liekana pirmiausia gryninama sparčiosios

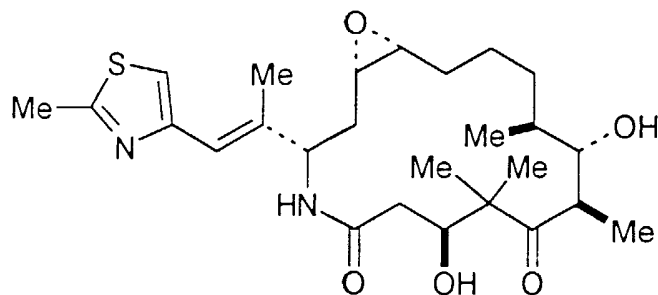
chromatografijos metodu (SiO_2 , 2,0 x 10 cm, gradientinis eliuavimas 2-5 % MeOH-CHCl_3), po to naudojant Chromatotron (2 mm SiO_2 , GF rotorius, gradientinis eliuavimas 2-5 % MeOH-CHCl_3) ir gaunamas norimas junginys (0,13 g, 40 %), kuris yra bespalvė alyva: ^1H BMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,98 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, NH, $J = 8,1$ Hz), 6,56 (s, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H, $J = 5,6, 6,0$ Hz), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 2,43 (dd, 1H, $J = 9,0, 14,5$ Hz), 3,34 (dd, 1H, $J = 3,0, 14,5$ Hz), 2,14 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,82-1,41 (eilė multipletų, 7H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,14 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz); MS (ESI^+): 507,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; MS (ESI^-): 505,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

4 pavyzdys

Epotilono ir epotilono analogų oksirano žiedo redukcijos būdas

Į dvigurklę kolbą pridedama susmulkintų magnio drožlių (24 mg, 1,0 mmol). Kolba išdžiovinama liepsna vakuume ir atšaldoma prileidžiant argono. Įdedama bis(ciklopentadienil)titano dichlorido (250 mg, 1,0 mmol), o po įpilama bevandenio THF (5 ml). Maišoma suspensija vakuumuojama žemu vakuumu, ir reakcijos kolba pripildoma argono. Po 1,5 val. raudona suspensija patamsėja, pavirsta homogeniniu tamsiai žaliu tirpalu ir sureaguoja beveik visas metalinis magnis. Paimama dalis šio tirpalo (3,5 ml, 0,70 mmol, 3,5 ekv.) ir atšaldoma iki -78 °C argono atmosferoje. Į šį tirpalą pridedama epotilono A (99 mg, 0,20 mmol, 1,0 ekv.). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 15 min. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume, liekana chromatografuojama du kartus per silikagelį (25 g), eliuuojant 35 % EtOAc /heksanais ir gaunama 76 mg (80 %) epotilono C, kuris yra gelsva klampi alyva.

5 pavyzdys



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

A. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Azido-3,7-dihidroksi-12,13-epoksi-4,4,6,8,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-okso-16(E)-heptadeceno rūgštis

Į epotilono A (4.97 g, 10,1 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą degazuotame THF (100 ml) kambario temperatūroje pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (1,17 g, 1,01 mmol, 0,10 ekv.) ir maišoma 30 min. argono atmosferoje. Į šį reakcijos mišinį pridedama natrio azido (0,980 g, 15,1 mmol, 1,5 ekv.), o po to degazuoto vandens (10 ml). Reakcijos mišinys šildomas 45 °C temperatūroje vieną valandą, atšaldomas iki kambario temperatūros, praskiedžiamas etilacetatu (300 ml) ir dar praskiedžiamas vandeniu (150 ml). Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (150 ml), džiovinami (natrio sulfatu), nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Alyvos pavidalo liekana gryninama sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu (eliuuojama 0-5 % metanolio/chloroforme su 0,1 % acto rūgšties) ir gaunamas A junginys (1,84 g, 34,0 % išeiga), kuris yra stiklo pavidalo kieta medžiaga. MS (ESI⁺): 537 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 535 (M-H)⁻.

B. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Amino-3,7-dihidroksi-12,13-epoksi-4,4,6,8,16-pentametil-17-(2-metil-4-tiazolil)-5-okso-16(E)-heptadeceno rūgštis

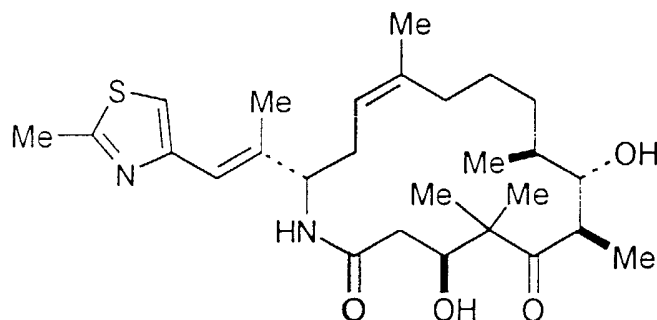
[A junginio (1,85 g, 3,44 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą absoliučiam etanolyje (137 ml) pridedama platinos oksido (0,980 g, 4,30 mmol, 1,25 ekv.). Reakcijos mišinys intensyviai maišomas leidžiant iš baliono vandenilį 16 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Alyvos pavidalo liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S-15 ODS 50x500 mm kolonėlė, 45 min/gradientas, 0-100 % B, 50 ml/min, sulaikymo laikas = 17 min., A = 0,1 % acto rūgšties/5 % acetonitrilo/95 % vandens, B = 0,1 % acto rūgšties/5 % vandens/95 % acetonitrilo). Reikiamos frakcijos sukonzentruojamos vakuume ir po liofilizavimo iš vandeninio acetonitrilo gaunamas B junginys (1,33 g, 76,0 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. MS (ESI⁺): 511 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 509 (M-H)⁻.

C. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

B junginys (0,860 g, 1,68 mmol, 1,0 ekv.) ištirpinamas bevandeniame DMF (0,00250M, 672 ml) ir degazuojama vieną valandą kambario temperatūroje. Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir argono atmosferoje pridedama bevandenio natrio rūgščiojo karbonato (1,13 g, 13,4 mmol, 4,0 ekv.) ir difenilfosforilazido (1,85 g, 6,72 mmol, 8,0 ekv.). Reakcijos mišinys laikomas 4 °C temperatūroje argono atmosferoje ir maišomas 16 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas iki -60 °C ir reakcijai sustabdyti lėtai pilamas fosfatinis buferis pH 7 (400 ml). Temperatūra palaikoma žemiau -30 °C. Šiam mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros ir ekstrahuojama etilacetatu (1 litras). Vandeninis sluoksnis plaunamas etilacetatu (4 x 300 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami 10 % LiCl (500 ml), džiovinami (natrio sulfatas), nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Alyvos pavidalo liekana gryninama preparatinės HPLC metodu (YMC S-15 ODS 50x500 mm kolonėlė, 45 min/gradientas, 0-100 % B, 50 ml/min, sulaikymo laikas = 35 min., A = 5 % acetonitrilo/95 % vandens, B = 5 % vandens/95 % acetonitrilo). Reikiamos frakcijos sukonzentruojamos vakuume ir po liekanos liofilizavimo iš

vandeninio acetonitrilo gaunamas norimas junginys (0,220 g, 26,0 % išeiga), kuris yra bespalvė kieta medžiaga. MS (ESI⁺): 493 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 491 (M-H)⁻.

6 pavyzdys

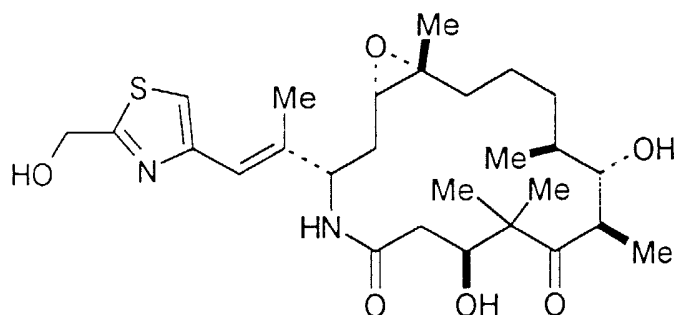


[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-Dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas

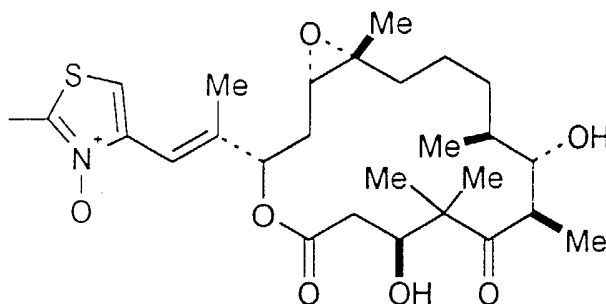
Volframo heksachloridas (0,19 g, 0,49 mmol, 0,5 ekv.) ištirpinamas THF (5,0 ml) ir tirpalas atšaldomas iki -78 °C. Iš karto supilamas n-butillio tirpalas heksane (1,6 M, 0,63 ml, 1,0 mmol, 1,0 ekv.) ir per 20 min. reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros (šylant iki kambario temperatūros tirpalas pasidaro tamsiai žalias). Kambario temperatūroje į 4C junginį (0,020 g, 0,039 mmol, 1,0 ekv.) pridedamas pagaminto volframo reagento 0,1M tirpalas (0,79 ml, 0,079 mmol, 2,0 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min., po to skaldomas sočiu NaHCO₃ (2,0 ml). Suskaldytas tirpalas praskiedžiamas vandeniu (10 ml) ir ekstrahuojamas CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄), nufiltruojami ir koncentruojami vakuume. Neorganinės medžiagos pašalinamos praleidžiant liekaną per silikagelio sluoksnelį (eliuujama 19/1 CHCl₃/MeOH). Eliuatas koncentruojamas vakuume. Liekana gryninama PHPLC metodu (YMC S5 ODS 30-100 % B, A = 5 % vandeninis CH₃CN, B = 95 % vandeninis CH₃CN, 3 ml/min., 220 nm, 30 min. gradientas) ir reikiamos frakcijos sukonzentruojamos vakuume. Lipni kieta medžiaga liofilizuojama iš vandeninio acetonitrilo ir gaunamas norimas junginys (4,3 mg, 29 %), kuris

yra balta kieta medžiaga. TLC: $R_f = 0,57$ (9/1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, detektuojama UV); DSGMS: $(M+H)^+$ apskaičiuota = 491,29436, rasta = 491,2934.

7 pavyzdys



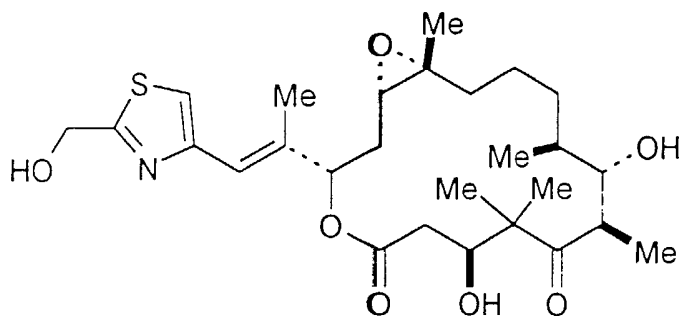
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas



A. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono N-oksidas

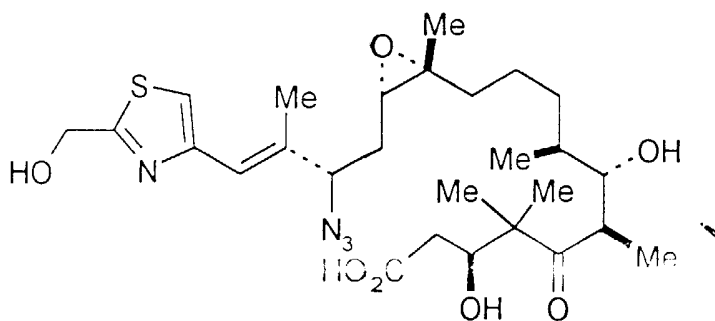
Epotilono B (2.0 g, 3,9 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (30 ml) veikiamas 3-chlorperoksibenzenkarboksirūgštimi (1,0 g, 5,9 mmol) 25 °C temperatūroje Ar atmosferoje 2 val. Pridedama dar 0,5 g (3,0 mmol) 3-chlorperoksibenzenkarboksirūgšties ir reakcijos mišinys maišomas 2 val. Reakcijos mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama EtOAc (100 ml), plaunama sočiu vandeniniu NaHCO_3 (75 ml), 5 % vandeniniu Na_2SO_3 (75 ml), H_2O (75 ml), džiovinama (Na_2SO_4) ir koncentruojama vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 4,5 x 30 cm, 2-10 % $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ gradientinis eliuavimas) gaunamas A junginys

(1,04 g, 50 %), kuris yra balta kieta medžiaga. MS (ESI⁺): 524,3 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 522,5 (M-H)⁻.



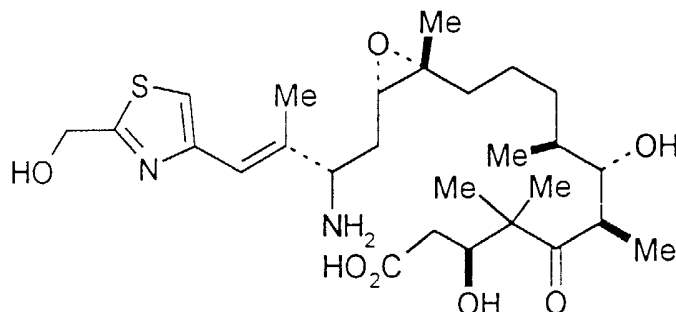
B. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas (epotilonas F)

Į A junginio (0,46 g, 0,88 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (10 ml) esantį vamzdyje, kurį galima sandariai uždaryti, Ar atmosferoje pridedama 2,6-lutidino (0,82 ml, 7,0 mmol) ir trifluoracto rūgšties anhidrido (0,87 ml, 6,2 mmol). Reakcijos indas sandariai uždaromas Ar atmosferoje, šildomas 75 °C temperatūroje (12 min.), atvėsinaamas iki 25 °C ir lakios medžiagos pašalinamos nepertraukiama N₂ srove. Po to reakcijos indas patalpinamas į gilų vakuumą ir vakuumuojama 15 min. Gauta liekana ištirpinama MeOH (10 ml) ir veikiama amonio hidroksidu (28-30 % NH₃ vandenyje, 1,0 ml). Mišinys šildomas 45 °C temperatūroje (10 min.) ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Negrynas reakcijos mišinys gryninamas HPLC metodu (YMC S-15 ODS 30 x 500 mm kolonėlė, 50 % acetonitrilas-H₂O izokratinėse sąlygose, srauto greitis = 20 ml/min., sulaikymo laikas = 28 min.). Reikiamos frakcijos sukonzentruojamos vakuume ir po liofilizavimo iš vandeninio acetonitrilo gaunamas C junginys (0,22 g, 48 %), kuris yra balta kieta medžiaga. MS (ESI⁺): 524,3 (M+H)⁺, 1047,6 (2M+H)⁺; MS (ESI⁻): 522,5 (M-H)⁻.



C. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Azido-3,7-dihidroksi-12,13-epoksi-4,4,6,8,12,16-heksametil-17-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)-5-okso-16(E)-heptadeceno rūgštis

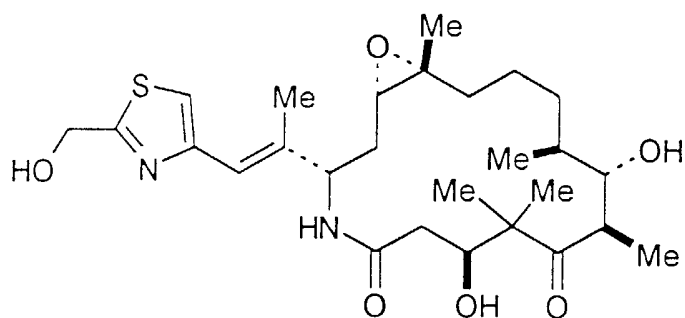
B junginio (0,18 g, 0,34 mmol) tirpalas degazuotame THF (3,0 ml) veikiamas katalitiniu kiekiu (40 mg, $3,4 \times 10^{-2}$ mmol) tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) ir suspensija maišoma 25 °C temperatūroje Ar atmosferoje 30 min. Gautas ryškiai geltonas homogeninis tirpalas tuoj pat veikiamas natrio azido (27 mg, 0,41 mmol) tirpalu degazuotame vandenyje (1,5 ml). Reakcijos mišinys šildomas 45 °C temperatūroje 1 val., praskiedžiamas H₂O (5 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (4 x 10 ml). Organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (15 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO₂, 2,5 x 15 cm, gradientinis eliuavimas nuo 95:5 CHCl₃-MeOH iki 95:5,0:0,5 CHCl₃-MeOH-AcOH) ir gaunamas C junginys (39 mg, 20 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 567,4 (M+H)⁺, 1133,6 (2M+H)⁺; MS (ESI⁻): 565,5 (M-H)⁻, 1131,8 (2M-H)⁻.



D. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-Amino-3,7-dihidroksi-12,13-epoksi-4,4,6,8,12,16-heksametil-17-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)-5-okso-16(E)-heptadeceno rūgštis

I 10 ml talpos apvaliadugnę kolbą su C junginiu (40 mg, 71 mmol) ir PtO₂ (12 mg, 30 % pagal masę) argono atmosferoje įpilama absoliutaus etanolio (3 ml). Gautas juodas mišinys maišomas esant vienos atmosferos H₂ slėgiui 10 val. Pro to sistema prapučiama N₂, ir reakcijos mišinys nufiltruojamas per nailono membraną (plaunama 25 ml MeOH). Tirpikliai nugarinami vakuume ir gaunamas putų pavidalo D junginys (29 mg, 76 %).

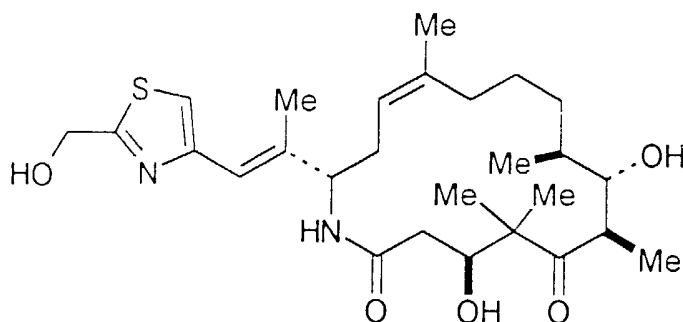
kuris yra pakankamai grynas ir jį galima naudoti tolimesnėje stadijoje. LCMS: 541,3 (M+H)⁺.



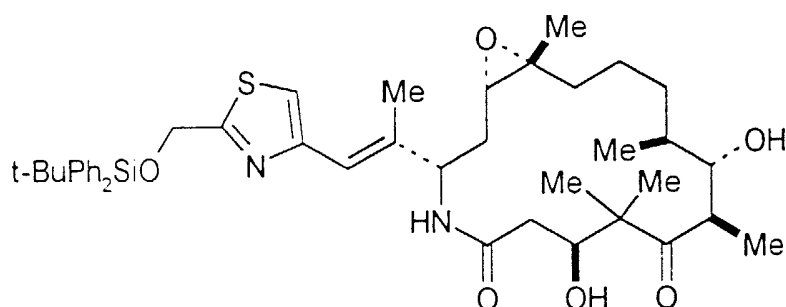
E. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiciklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

D junginio (29 mg, 54 μmol) tirpalas degazuotame DMF (21 ml) 0 °C temperatūroje Ar atmosferoje veikiamas kietu NaHCO₃ (36 mg, 0,43 mmol) ir difenilfosforilazidu (46 ml, 0,21 mmol). Gauta suspensija maišoma 4 °C temperatūroje 19 val., atšaldoma iki -40 °C, praskiedžiama 25 ml fosfatinio buferio pH 7 (pilamas atsargiai, kad vidinė temperatūra išliktų žemiau -30 °C) ir ekstrahuojama EtOAc (4 x 10 ml). Organiniai ekstraktai plaunami šaltu 10 % vandeniniu LiCl (25 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama naudojant chromatotroną (1 mm SiO₂ GF rotorius, gradientinis eliuavimas 2-5 % MeOH-CHCl₃) ir gaunamas norimas E junginys (9,1 mg, 34 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI⁺): 523,2 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 521,5 (M-H)⁻.

8 pavyzdys

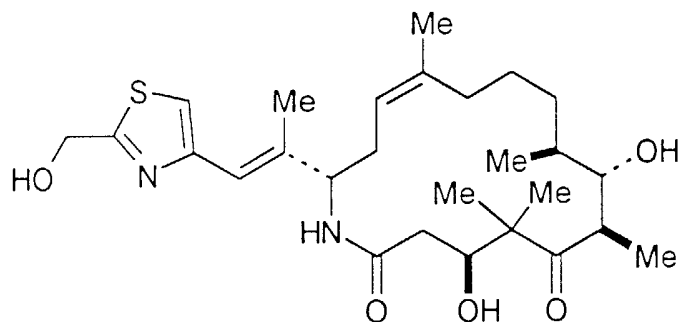


[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-Dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas



A. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-*tret*-butildifenilsililoksimetil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabiklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dionas

7E junginio (6,8 mg, 13 mmol) tirpalas CH_2Cl_2 (0,5 ml) 0 °C temperatūroje Ar atmosferoje veikiamas trietilaminu (2,7 ml, 20 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridinu (0,2 mg, 1,3 mmol) ir *tret*-butildifenilsililo chloridu (3,7 ml, 14 mmol). Reakcijos mišinys palaipsniui sušildomas iki 25 °C (1 val.), atšaldomas iki 0 °C, skaldomas pilant vandeninį sotų NaHCO_3 (1 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (4 x 2 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (5 ml), džiovinami (Na_2SO_4) ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO_2 , 1,0 x 5 cm, gradientinis eliuavimas 2-5 % MeOH- CHCl_3) ir gaunamas A junginys (7 mg, 71 %), kuris yra bespalvė alyva. MS (ESI^+): 761,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); MS (ESI^-): 759,7 ($\text{M}-\text{H}^-$).



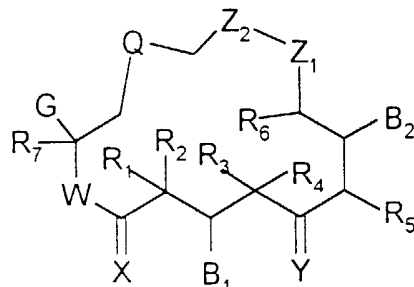
B. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-Dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-dionas

Volframo(IV) chlorido (0,10 g, 0,25 mmol) tirpalas bevandeniame THF (5,0 ml) -78 °C temperatūroje veikiamas n-BuLi (1,6 M heksanuose, 0,32 ml, 0,50 mmol) argono atmosferoje. Reakcijos mišinys sušildomas iki 25 °C temperatūros per 40 min., po to vėl atšaldomas iki 0 °C. Į 1 drachmos talpos indą su A junginiu (7,0 mg, 9,2 mmol) 0 °C temperatūroje argono atmosferoje įpilama dalis gauto tamsiai žalio homogeninio tirpalo (0,2 ml, 20 mmol). Reakcijos mišinys sušildomas iki 25 °C, pamaišomas 30 min., skaldomas įpilant sotaus vandeninio NaHCO₃ (0,5 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (4 x 1 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (Na₂SO₄) ir koncentruojami vakuume. Liekana gryninama preparatinės TLC metodu (SiO₂, 20 x 20 x 0,025 cm, eliuuojama 5 % MeOH-CHCl₃) ir gaunamas B junginio silil-blokuoto (13Z) izomero kartu su nedideliu kiekiu (<10 %) mažesniojo (13E) izomero neperskiriamas mišinys, kuris tuoj pat deblokuojamas tolimesnėje stadijoje.

Šis B junginio silil-blokuotų izomerų mišinys (2,3 mg, 3,1 mmol) 25 °C temperatūroje veikiamas 0,3 ml HF-piridino buferinto tirpalo THF (2:1:0,5 THF/piridino/HF-piridino tirpalas iš Aldrich Chemical Co.). Po 1 val. reakcijos mišinys neutralizuojamas sočiu vandeniniu NaHCO₃ (0,5 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (4 x 1 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaHCO₃ (1 ml), džiovinami (Na₂SO₄) ir lakios medžiagos nugarinamos vakuume. Liekana gryninama preparatinės TLC metodu (SiO₂, 20 x 10 x 0,025 cm, eliuuojama 5 % MeOH-CHCl₃) ir gaunamas plonos plėvelės pavidalo norimas junginys (13Z-izomeras) kartu su neatskiriamu kiekiu (<10 %) mažesniojo (13E) izomero (0,96 mg, 20 % per dvi stadijas). MS (ESI⁺): 507,3 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 505,6 (M-H)⁻.

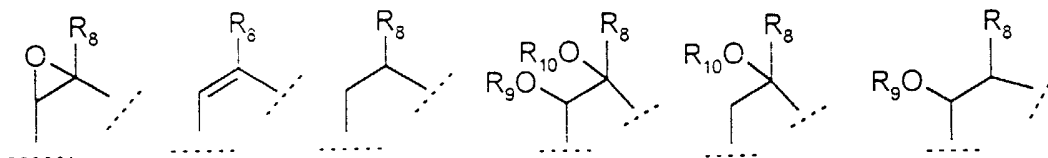
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:

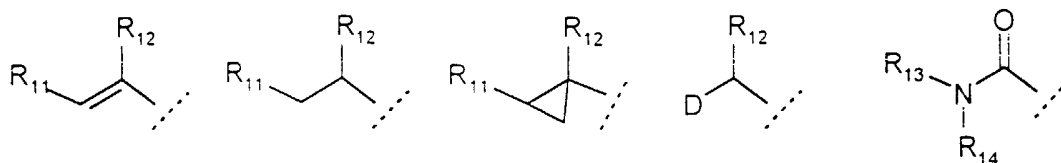


(V),

Q yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



G yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alkilo, alkilo su pakaitais, arilo su pakaitais arba be pakaitų, heterociklo,



W yra O arba NR_{15} ;

X yra O arba H, H;

Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš O; H, OR_{16} ; OR_{17} , OR_{17} ; NOR_{18} ; H, NOR_{19} ; H, $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$; H, H; arba CHR_{22} ; OR_{17} OR_{17} gali būti ciklinis ketalis;

Z_1 ir Z_2 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš CH_2 , O, NR_{23} , S arba SO_2 , kur tikrai vienas iš Z_1 ir Z_2 gali būti heteroatomas;

B_1 ir B_2 yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš OR_{24} arba OCOR_{25} , arba $\text{O}_2\text{CNR}_{26}\text{R}_{27}$; kai B_1 yra H, o Y yra OH, H, jie gali sudaryti šešianarį žiedinį ketalį arba acetalį;

D yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $\text{NR}_{30}\text{COR}_{31}$ arba sotaus heterociklo;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13}, R_{14}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{26}$ ir R_{27} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas, alkilas su pakaitais arba arilas, ir kai R_1 ir R_2 yra alkilas, jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui; R_3 ir R_4 yra alkilas, ir jie gali būti susijungę, susidarant cikloalkilui;

$R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_{24}, R_{25}$ ir R_{31} yra pasirinkti iš grupės: H, alkilas arba alkilas su pakaitais;

$R_8, R_{11}, R_{12}, R_{28}, R_{30}, R_{32}, R_{33}$ ir R_{30} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo arba heterociklo;

R_{15}, R_{23} ir R_{29} yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H, alkilo, alkilo su pakaitais, arilo, arilo su pakaitais, cikloalkilo, heterociklo, $R_{32}C=O$, $R_{33}SO_2$, hidroksilo, O-alkilo arba O-alkilo su pakaitais;

jo farmaciškai priimtinos druskos, bet kokie hidratai, solvatai arba jo geometriniai, optiniai ir stereoizomerai, su išlyga, kad junginiai, kuriuose

ir W, ir X yra O; ir

R_1, R_2, R_7 yra H; ir

R_3, R_4, R_6 yra metilas; ir

R_8 yra H arba metilas; ir

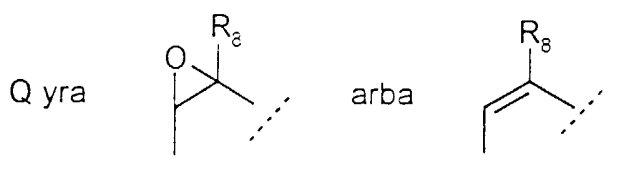
Z_1 ir Z_2 yra CH_2 ; ir

G yra 1-metil-2-(pakeistas-4-tiazolil)etenilas;

Q yra toks kaip apibūdinta aukščiau,

neįeina į šį išradimą.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:



X yra O;

Y yra O;

Z_1 ir Z_2 yra CH_2 ; ir

W yra NR_{15} .

3. Junginys pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,13,17-trioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,13,17-trioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,10-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,10-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,14,17-trioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,14,17-trioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,11-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1,11-dioksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-9-ono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-9-ono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3,8,8,10,12,16-eksametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-3,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13,16-heksametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,16-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-6,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4,17-dioksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-4,8,8,10,12,16-heksametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-4,8,8,10,12-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oksabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-1,5,5,7,9,13-heksametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-1,5,5,7,9-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-13-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-13-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-10-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-10-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-14-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-14-aza-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-11-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-11-aza-1-oksa-13-cikloheksadecen-2,6-diono;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-3-karboksamido;

[1S-[1R*,3R*,7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-N-fenil-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-5,9-diokso-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-3-karboksamido;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenil-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-2,6-diokso-1-oksa-13-cikloheksadecen-16-karboksamido;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*]]-N-fenil-4,8-dihidroksi-5,5,7,9-tetrametil-2,6-diokso-1-oksa-13-cikloheksadecen-16-karboksamido;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)ciklopropil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroksi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)ciklopropil]-4,17-dioksabicyclo[14.1.0]heptadekan-5,9-diono;

[4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,15R*(E)]]-4,8-dihidroksi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-hidroksimetil-4-tiazolil)etenil]-1-aza-13(Z)-cikloheksadecen-2,6-diono;

ir jų farmaciškai priimtinių druskų, solvatų ir hidratų.

4. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti vėžio gydymui.

5. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti ligos, susijusios su ląstelių hiperproliferacija, gydymui.

6. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti antiangiogeninio efekto gavimui pacientui.