(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034415 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.05

(21) Номер заявки
201892203

(22) Дата подачи заявки
2017.05.01

(51) Int. Cl. ***C07F 5/02*** (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) ОКСАБОРОЛОВЫЕ СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/335,565**
(32) **2016.05.12**
(33) **US**
(43) **2019.04.30**
(86) **PCT/IB2017/052522**
(87) **WO 2017/195069 2017.11.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНАКОР ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Акама Цутому, Картер Дэвид Скотт, Холлэдэй Джейсон С., Джейкобс Роберт Т., Лю Ян, Плэттнер Джейкоб Дж., Чзан Юн-Кан, Уитти Майкл Джон (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В. (RU)

(56) WO-A1-2010045503
DAZHONG DING ET AL.: "Discovery of Novel Benzoxaborole-Based Potent Antitrypanosomal Agents", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 1, no. 4, 8 July 2010 (2010-07-08), pages 165-169, XP055106653, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml100013s page 167; table 1
WO-A1-2017029289

(57) В изобретении предложены оксабороловые сложноэфирные соединения и их композиции, которые являются полезными в лечении заболеваний, связанных с паразитами, таких как болезнь Шагаса и африканский трипаносомоз животных.

034415 B1

034415 B1

Предшествующий уровень техники

Трипаносоматиды представляют собой группу кинетопластидных простейших, отличающихся тем, что они имеют только один жгутик. Трипаносоматиды являются ответственными за такие заболевания, как южно-американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) и африканский трипаносомоз животных (AAT).

Болезнь Шагаса, вызванная простейшим паразитом Trypanosoma cruzi, является эндемичной во многих странах Латинской Америки. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения в настоящее время инфицированы 16-18 млн человек, и 90 млн подвержены риску приобретения инфекции (WHO 2002, Schofield et al., 2006). Согласно оценкам, глобальный урон в результате заболевания составляет 649000 лет жизни с поправкой на нетрудоспособность (число здоровых лет жизни, потерянных вследствие преждевременной смерти и инвалидности). Вызывая приблизительно 14000 смертей ежегодно, болезнь Шагаса убивает больше людей в Латинской Америке, чем любое другое паразитарное заболевание, включая малярию.

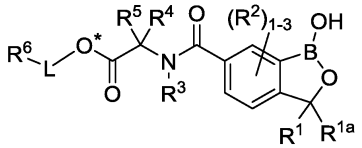
T. cruzi переносится различными насекомыми-переносчиками, которые принадлежат к семейству Reduviidae. Передача людям зависит от условий проживания, так как эти насекомые населяют дома из глины и тростника, которые часто встречаются в низших социоэкономических областях. Инфекция также может быть приобретена в результате употребления зараженной пищи, врожденно, или через переливание крови, или трансплантацию органов. Острая фаза инфекции T. cruzi обычно контролируется повышенным иммунным ответом и является мягкой или асимптоматичной и потому часто не определяется. Обычно подавляющее большинство инфицированных субъектов не способны избавиться от инфекции и потому остаются хронически инфицированными; у 30-40% этих субъектов в конце концов разовьется угрожающее жизни заболевание сердца или желудочно-кишечного тракта. Хроническая болезнь Шагаса остается неизлечимым заболеванием, которое вызывает долговременную серьезную инвалидность или смерть приблизительно у одной трети инфицированных субъектов. Кроме того, инвалидность, вызванная хронической болезнью Шагаса, имеет большое социальное и экономическое влияние, включая безработицу и сниженную способность к заработку. Из оценки Всемирной Организации Здравоохранения 2012 г. более 500000 лет жизни, с поправкой на нетрудоспособность (DALYs), относились к болезни Шагаса (Moncayo A, Ortiz Yanine M. Ann Trop Med Parasitol. 2006; 100:663-677). Кроме потери продуктивности, высоки медицинские расходы на лечение инфицированных субъектов, у которых развиваются тяжелые сердечные или хронические проблемы пищеварения.

Давно было установлено, что T. cruzi может инфицировать собак, особенно собак, которые живут на улице в южной части США, Центральной и Южной Америке. В недавнем исследовании в Техасе предполагают, что собаки, содержащиеся в приютах, служат в качестве хороших индикаторов для всех собак, и было обнаружено, что -9% оцененных собак, содержащихся в приютах по всему Техасу, являлись носителями T. cruzi. В Техасе инфекция T. cruzi у собак считается "состоянием, подлежащим регистрации" - о любой собаке, у которой было обнаружено, что она является носителем паразита, должно быть сообщено в Департамент государственных услуг здравоохранения Техаса (Texas Department of State Health Services). Так как не существует одобренного лечения болезни Шагаса у собак, животные могут быть усыплены.

Африканский трипаносомоз животных является эндемичным для 37 африканских стран, затрагивая домашний скот на 10 млн км^2 пахотной земли, и остается значительным препятствием сельскохозяйственного производства, в особенности животноводства в этих областях. Трипаносомоз также распространен в Центральной и Южной Америке. Заболевание вызывается в основном тремя простейшими паразитами: Trypanosoma congolense (T. congolense), T. vivax и T. evansi и переносится мухой цеце, для T. evansi также механически переносится от хозяина к хозяину жалящей мухой (жигалкой коровьей) tabanus spp. Заболевание отличается прогрессирующей анемией, потерей массы и апатией с повторяющимися эпизодами лихорадки и патазитемии. Тяжесть заболевания варьируется в зависимости от вида Trypanosoma, породы, возраста и состояния здоровья инфицированного животного. У крупного рогатого скота эта инфекция вызывает значительную смертность и заболеваемость со значительными отрицательными эффектами на рост, лактацию, возраст отъема и массу. У рабочего скота также негативное влияние оказывается на силу, скорость и расстояние, покрываемое в сутки. Трипаносомоз оказывает значительное экономическое негативное влияние на скотоводство в Африке и в отсутствие лечения обычно приводит к хроническому заболеванию с высокой смертностью. Трипаносомоз оценивается для африканских фермеров, выращивающих скот, от 2 до 5 млрд долларов США в год. В отсутствие вакцин контроль за этим заболеванием в течение долгого времени был сфокусирован на химиотерапии и контроле переносчиков. На протяжении многих десятилетий только три соединения, диминазин, изометамидий и гомидий, широко использовались в качестве трипаноцидов, и, следовательно, лекарственная резистентность у целевых патогенов стала источником значительного беспокойства. Для борьбы с этими заболеваниями срочно требуются новые химические соединения с новыми механизмами действия.

Краткое изложение сущности изобретения

В определенных воплощениях в настоящем изобретении предложено соединение формулы I

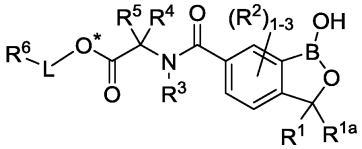


I

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено и описано в разделах и подразделах в данной заявке.

Подробное описание определенных воплощений

В некоторых воплощениях в настоящем изобретении предложено соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород или C_{1-6}алифатическую группу;

R^{1a} представляет собой водород или C_{1-6}алифатическую группу; или

R^1 и R^{1a} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 3-6-членного спирокарбоциклического кольца;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или возможно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-6}алифатической группы и 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила;

R^3 представляет собой водород или возможно замещенную C_{1-6}алифатическую группу;

R^4 представляет собой водород, природную или неприродную аминокислотную боковую группу или возможно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-6}алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила и фенила; или

R^3 и R^4 взяты вместе с атомом углерода, присоединенным к R^4, и атомом азота, присоединенным к R^3, с образованием возможно замещенного 3-6-членного гетероциклильного кольца, имеющего 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы;

R^5 представляет собой водород или возможно замещенную C_{1-6}алифатическую группу; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного кольца, выбранного из 3-6-членного спиро-гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического спирокарбоциклического кольца;

L представляет собой ковалентную связь или возможно замещенную двухвалентную C_{1-10} насыщенную или ненасыщенную прямоцепочечную или разветвленную углеводородную цепь, где одна, две или три метиленовые единицы L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$;

где каждый -Cy- независимо представляет собой возможно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенилена, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклилена, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклилена, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарилена, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклилена, 8-10-членного бициклического арилена, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклилена, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 7-10-членного бициклического гетероарилена, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы;

R^6 представляет собой водород, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, возможно замещенную группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-6}алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 8-10-членного бициклического арила, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и мостиковой бициклической группы;

каждый R независимо представляет собой водород или возможно замещенную C_{1-6}алифатическую группу;

где когда L представляет собой ковалентную связь, тогда R^6 является отличным от -OR, -галогена, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$; и

где когда L является отличным от ковалентной связи, тогда он включает атом углерода, связанный с карбоксильным кислородом, обозначенным как O*.

Определения.

Соединения по данному изобретению включают соединения, описанные общим образом выше, и они дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и соединениями, раскрытыми в данной заявке. Как использовано в данной заявке, следующие определения будут применимы, если не указано иное. Для целей данного изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической системой элементов, версии CAS (Химической реферативной службы), Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Дополнительно общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данную заявку посредством ссылки.

Сокращения, использованные в данной заявке, имеют их традиционное значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, приведенные в данной заявке, составлены согласно стандартным правилам химической валентности, известным в области химии.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", как использовано в данной заявке, означает прямоцепочечную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной, или которая содержит одну или более точек ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или более точек ненасыщенности, но который не является ароматическим (также называемый в данной заявке "карбоциклилом", "циклоалифатической группой" или "циклоалкилом"), который имеет одну точку присоединения к остатку молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых воплощениях алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В некоторых воплощениях алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В некоторых воплощениях алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других воплощениях алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых воплощениях "циклоалифатическая группа" (или "карбоциклил", или "циклоалкил") относится к моноциклическому C_3-C_7углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит один или более элементов ненасыщенности, но который не является ароматическим, который имеет одну точку присоединения к остатку молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются этим, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

Как использовано в данной заявке, термин "мостиковый бициклический" относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической насыщенной или частично ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. Как определено IUPAC (Международный союз фундаментальной и прикладной химии), "мостик" представляет собой неразветвленную цепь атомов или атом или валентную связь, соединяющую два атома в голове моста, где "атом в голове моста" представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (исключая водород). В некоторых воплощениях мостиковая бициклическая группа имеет 7-12 кольцевых членов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в области техники и включают группы, в которых группа присоединена к остатку молекулы при любом атоме углерода или азота, доступным для замещения. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа возможно замещена одним или более заместителями, как указано для алифатической группы. Дополнительно или альтернативно, любой атом азота мостиковой бициклической группы, доступный для замещения, является возможно замещенным.

Термин "гетероатом" означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного атома азота или азотгетероциклического кольца, способного к замещению, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин "ненасыщенный", как использовано в данной заявке, означает, что группировка имеет один или более элементов ненасыщенности.

Как использовано в данной заявке, термин "двухвалентная C_{1-10} (или C_{1-6} и т.д.) насыщенная или ненасыщенная прямая или разветвленная углеводородная цепь" относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются прямыми или разветвленными, как определено в данной заявке.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет

собой полиметиленовую группу, т.е. $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменен заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные выше для замещенной алифатической группы.

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", использованный отдельно или как часть более крупной группировки, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от 5 до 10 кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от трех до семи кольцевых членов. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых воплощениях 8-10-членная бициклическая арильная группа возможно замещена нафтильным кольцом. В определенных воплощениях по настоящему изобретению "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается этим, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., который может нести один или более заместителей. Также в объем термина "арил", как использовано в данной заявке, включена группа, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фтальимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т.п.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", использованные отдельно или как часть более крупной группировки, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси," относятся к группам, имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 π-электронов, обобществленных в циклическом порядке; и имеющим в дополнение к атомам углерода от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазол, изотиазол, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-", как использовано в данной заявке, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одной или более арильных, циклоалифатических групп или гетероциклильных колец, где радикал или точка присоединения находятся на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазол, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксанил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолин и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", где любой из терминов включает кольца, которые являются возможно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильная и гетероарильная части независимо возможно замещены.

Как использовано в данной заявке, термины "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильной 5-7-членной моноциклической или 7-10-членной бициклической гетероциклической группировке, которая является или насыщенной, или частично ненасыщенной, и кроме атомов углерода имеет один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в этом контексте со ссылкой на кольцевой атом термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ^{+}NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, который приводит к стабильной структуре, и любой из кольцевых атомов возможно может быть замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидин, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, декагидрохинолин, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклическая группировка" и "гетероциклический радикал" используются взаимозаменяемо в данной заявке и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо сконденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическим кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения расположена на гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может являться моно- или бициклической. Тер-

мин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильные и гетероциклильные части независимо возможно замещены.

Как использовано в данной заявке, термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевой группировке, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" предназначен включать кольца, имеющие несколько точек ненасыщенности, но не должен включать арильные или гетероарильные группировки, как определено в данной заявке.

Как использовано в данной заявке, фраза "боковая группа в виде природной аминокислоты" относится к боковой группе в виде любой из 20 аминокислот, природно встречающихся в белках. Такие природные аминокислоты включают неполярные или гидрофобные аминокислоты, глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан и пролин. Цистеин иногда классифицируют как неполярный и гидрофобный, а иногда как полярный. Нейтральные аминокислоты также включают полярные или гидрофильные аминокислоты, такие как тирозин, серин, треонин, аспарагиновая кислота (также известная как аспартат, когда имеет заряд), глутаминовая кислота (также известная как глутамат, когда имеет заряд), аспарагин и глутамин. Определенные полярные или гидрофильные аминокислоты могут иметь заряженные боковые цепи. Такие заряженные аминокислоты включают лизин, аргинин и гистидин. Специалисту обычной квалификации в данной области будет понятно, что защита полярной или гидрофильной боковой цепи аминокислоты может сделать аминокислоту неполярной. Например, подходящим образом защищенная гидроксильная группа тирозина может сделать тирозин неполярным и гидрофобным благодаря защитной группе гидроксила.

Как использовано в данной заявке, фраза "боковая группа в виде неприродной аминокислоты" относится к боковой группе в виде аминокислот, не включенных в список 20 аминокислот, природно встречающихся в белках, как описано выше. Такие аминокислоты включают D-изомер любой из 20 природно встречающихся аминокислот. Неприродные аминокислоты также включают гомосерин, орнитин, норлейцин и тироксин. Другие боковые цепи неприродных аминокислот хорошо известны специалисту обычной квалификации в данной области и включают боковые алифатические группы. Другие неприродные аминокислоты включают измененные аминокислоты, включая те, которые являются N-алкилированными, циклизованными, фосфорилированными, ацетилированными, амидированными, азидилированными, меченными и т.п.

В некоторых воплощениях неприродная аминокислота представляет собой D-изомер. В некоторых воплощениях неприродная аминокислота представляет собой L-изомер.

Как описано в данной заявке, соединения по изобретению могут содержать "возможно замещенные" группировки, когда это определено. В целом, термин "замещенный", будучи или не будучи предваряемым термином "возможно", означает, что один или более атомов водорода обозначенной группировки заменен подходящим заместителем. Если не указано иное, "возможно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом положении группы, доступном для замещения, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, заместитель может быть или одинаковым, или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные в данном изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически допустимых соединений. Термин "стабильный", как использовано в данной заявке, относится к соединениям, которые, по существу, не изменяются при подвергании их условиям, которые приводят к их получению, определению и в некоторых воплощениях к их выделению, очистке и применению для одной или более целей, раскрытых в данной заявке.

Подходящие моновалентные заместители при подходящем атоме углерода "возможно замещенной" группы независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R^o; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен R^o; -CH=CHPh, который может быть замещен R^o; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-пиридил, который может быть замещен R^o; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OsiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-SC(S)SR^o$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSRo$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; SiR^o_3; $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен$)O-N(R^o)_2$; или $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен$)C(O)O-N(R^o)_2$, где каждый R^o может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определение выше, два независимых появления R^o, взятые вместе с перемежающим(и) их атомом(ами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, кото-

рое может быть замещено, как определено ниже.

Подходящие одновалентные заместители при R^o (или кольце, образованном, если взять два независимых появления R^o вместе с их перемежающимися атомами), независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(галогено$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(галогено$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, -(C_{1-4} прямоцепочечный или разветвленный алкилен)$C(O)OR^\bullet$, или $-SSR^\bullet$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным, или, будучи предваряемым термином "галогено", замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R^o включают =O и =S.

Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода "возможно замещенной" группы включают следующие: =O, =S, $=NNR^*_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, $=NNHS(O)_2R^*$, =NR*, =NOR*, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждое независимое появление R* выбрано из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними атомами углерода, способными быть замещенными, "возможно замещенной" группы включают $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждое независимое появление R* выбрано из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители алифатической группы R* включают галоген, $-R^\bullet$, -(галогено$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(галогено$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным, или где предваряемый термином "галогено" замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители способного к замещению азота "возможно замещенной" группы включают -R†, $-NR†_2$, -C(O)R†, -C(O)OR†, -C(O)C(O)R†, $-C(O)CH_2C(O)R†$, $-S(O)_2R†$, $-S(O)_2NR†_2$, $-C(S)NR†_2$, $-C(NH)NR†_2$ или $-N(R†)S(O)_2R†$; где каждый R† независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный -OPh или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определение выше, два независимых появления R†, взятые вместе с перемежающим(и) их атомом(ами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе R† независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, -(галогено$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(галогено$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, -NHR", $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным, или, где предшественником является "галогено", замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Как использовано в данной заявке, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, будучи в объеме разумного медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п. и соизмеримы с разумным соотношением выгода/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в области техники. Например, S.M. Berge et al., детально описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в данную заявку посредством ссылки.

В определенных воплощениях нейтральные формы соединений выделяют путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделением родительского соединения традиционным образом. В некоторых воплощениях родительская форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данной заявке, также должны включать все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по двойным связям и Z- и E-конформационные изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений находятся в объеме изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению находятся в пределах объема изобретения. Дополнительно, если не указано

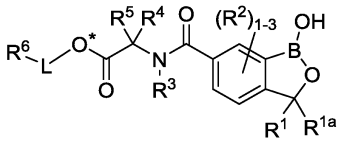
иное, структуры, изображенные в данной заявке, также должны включать соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, включая замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода ^{13}C- или ^{14}C-обогащенным углеродом, находятся в объеме данного изобретения. Такие соединения являются полезными, например, в качестве аналитических средств, в качестве образцов в биологических испытаниях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "оксо", как использовано в данной заявке, означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода, с образованием таким образом карбонила.

Символ "∿∿", за исключением случая, когда он использован в качестве связи для изображения неизвестной или смешанной стереохимии, обозначает точку присоединения химической группировки к остатку молекулы или химической структуры.

Соединения.

Как описано выше, в определенных воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено выше, и описан в разделах и подразделах в данной заявке, и отдельно, и в комбинации.

Как использовано в данной заявке, если не указано иное, ссылки на формулу I также включают все подроды формулы I, определенные и описанные в данной заявке (например, формулы II, III, III-a, IV, V, V-a, V-b, VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e, VI-f, VII-a, VII-b, VII-c, VIII-a, VIII-b, VIII-c, IX-a и IX-b).

Следует понимать, что "O*", использованный в формуле I, представляет собой атом кислорода, и "*" использована в данной заявке для обозначения связанности с группой L.

В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} представляют собой метил.

В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 3-6-членного спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 6-членного спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^1 и R^{la} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 5-членного спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 4-членного спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^1 и R^{1a} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-членного спирокарбоциклического кольца.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой этил, пропил или изопропил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метокси или этокси.

В определенных воплощениях присутствует один R^2. В определенных воплощениях присутствуют два R^2. В определенных воплощениях присутствуют три R^2.

В некоторых воплощениях R^2 возможно замещен 3-6-членным насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим карбоциклилом. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой 3-6-членный насыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой циклопропил.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой фтор.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную галогеном. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой $-CH_2F_2$ или $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, замещенную водородом.

В некоторых воплощениях R^3 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой боковую группу в виде природной или неприродной аминокислоты.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из

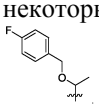
группы, состоящей из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, $-C(CH_3)_2OH$ или $-(CH_2)_2OH$. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой метил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой изопропил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой трет-бутил.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_mSR$, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mF$, $-(CH_2)_mC(O)N(R)_2$ или $-C(O)OR$, где m представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_2SCH_3$. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-CH_2OH$. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$ или $-(CH_2)_2C(O)NH_2$.

В некоторых воплощениях m представляет собой 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой фенил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой фенил, возможно замещенный -OH.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой возможно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой циклопропил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой циклобутил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой циклопентил.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^4 представляет собой  .

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_mR^7$ или $-CH(CH_3)OCH_2R^7$, где R^7 представляет собой возможно замещенное кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 5-10-членного моноциклического или бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-CH_2R^7$, где R^7 представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_2R^7$, где R^7 представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_3R^7$, где R^7 представляет собой возможно замещенный фенил.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенное кольцо, выбранное из группы, состоящей из возможно замещенной группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 8-10-членного бициклического арила, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы и 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы.

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-(CH_2)_nSR$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nF$, $-(CH_2)_nC(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-(CH_2)_nR^7$ или $-CH(CH_3)OCH_2R^7$, R^7 представляет собой возможно замещенное кольцо, выбранное из группы, состоящей из возможно замещенной группы, выбранной из группы, состоящей из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 8-10-членного бициклического арила, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы; и m выбран из 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой изопропил.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой фенил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых во-

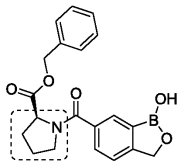
площениях R^7 представляет собой фенил, замещенный одним атомом фтора.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой 6-членный гетероарил, имеющий один атом азота. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой пиридил.

В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой возможно замещенный 10-членный бициклический гетероарил, имеющий один гетероатом, выбранный из азота.

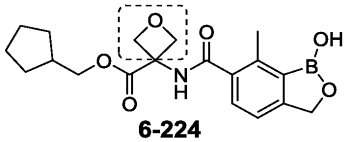
В определенных воплощениях R^3 и R^4, взятые вместе с атомом углерода, присоединенным к R^4, и с атомом азота, присоединенным к R^3, образуют возможно замещенное 3-6-членное гетероциклильное кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, присоединенным к R^4, и атомом азота, присоединенным к R^3, образуют 5-членный моноциклический гетероцикл. Например, в соединении из примера 6-012 R^3 и R^4 образуют 5-членный моноциклический гетероцикл, имеющий один атом азота



6-012

В некоторых воплощениях R^5 представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой возможно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^5 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 3-6-членного спирогетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 4-членного спирогетероциклического кольца, имеющего один атом кислорода. Например, в соединении по примеру 6-224 R^4 и R^5 образуют 4-членное спирогетероциклическое кольцо, имеющее один атом кислорода



6-224

В некоторых воплощениях R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического спирокарбоциклического кольца. В некоторых воплощениях R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 4-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического спирокарбоциклического кольца.

В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь. В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную, двухвалентную C_{1-10}насыщенную или ненасыщенную прямоцепочечную или разветвленную углеводородную цепь, где один, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -O-, -SO-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)S(O)_2-$ или $-S(O)_2N(R)-$. В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-10} насыщенную или ненасыщенную прямую цепь, замещенную одним или более галогеном, $-CF_3$ или -OH. В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенный $-CH_2-$. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, где $-CH_2-$ замещен одной или двумя метильными группами. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, где $-CH_2-$ замещен двумя метильными группами. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, где $-CH_2-$ замещен метилом.

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенный $-CH_2CH_2-$. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2-$, замещенный одной или более метильными группами. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2-$, замещенный метилом. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2-$, замещенный-OH. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2-$, замещенный галогеном. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2-$, замещен-

ный фтором.

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенный $-CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, замещенный -OH. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, замещенный $-CH_2OH$.

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-10} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-. В некоторых воплощениях одно или два метиленовых звена L независимо заменены -Cy-, где -Cy- представляет собой 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклилен, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях L представляет собой .

В некоторых воплощениях L представляет собой .

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-5} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

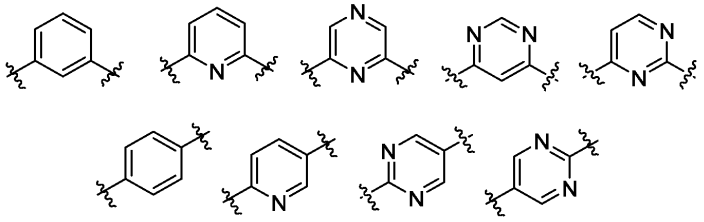
В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-4} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{1-3} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

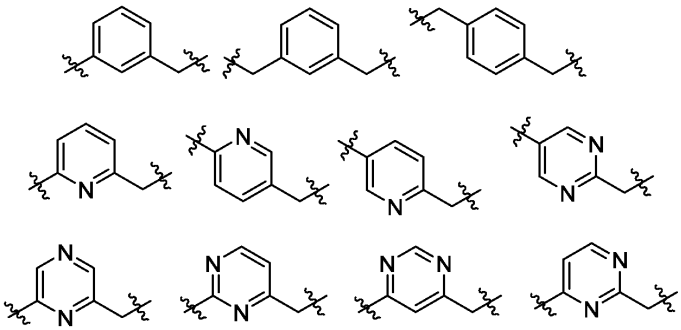
В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{2-6} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

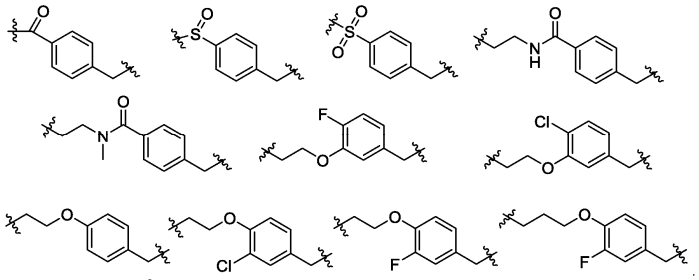
В некоторых воплощениях L представляет собой возможно замещенную двухвалентную C_{2-4} насыщенную или ненасыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$.

В некоторых воплощениях одно или два метиленовых звена L заменены -Cy-. В некоторых воплощениях -Cy- выбран из



В некоторых воплощениях L выбран из





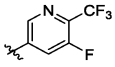
В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный фенил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, выбранными из -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный -CN. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-OCF_3$.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный-$S(O)CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)CH_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH(CH_3)_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2NH_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-NHS(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-CH_2NH(CH_3)$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-S(O)_2CH_3$ и $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более галогеновыми группами. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами фтора. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами хлора. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одним фтором. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одним хлором. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный двумя группами фтора. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный тремя группами фтора. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$ и одним фтором. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одним фтором и одним хлором.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более возможно замещенными C_{1-6} алифатическими группами. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фенил, замещенный одной или более метильными группами.

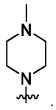
В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранный из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой .

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный пиридил, пиримидинил или пиразинил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный -CN или $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный галогеном. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный фтором. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный фтором и $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой  .

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный морфолинилом. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиридил, замещенный пиперазинилом.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиримидинил, замещенный галогеном. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиримидинил, замещенный фтором. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиримидинил, замещенный $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиримидинил, замещенный $-NH_2$.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиразинил, замещенный морфолинилом. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пиразинил, замещенный пиперазинилом. В некоторых во-

площениях R^6 представляет собой пиразинил, замещенный  .

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный гетероарил, имеющий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный тиазолил или имидазолил.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 10-членный бициклический гетероарил, имеющий 2 гетероатома, выбранных из азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1 гетероатом, выбранный из азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 9-членный бициклический гетероарил, имеющий 1 гетероатом, выбранный из азота.

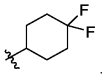
В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из серы.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один атом кислорода и один атом азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий два атома азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный морфолинил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный пиперазин. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой морфолинил, замещенный одной или более метильными группами. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из кислорода. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой .

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный оксазолидинил или диоксоланил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой диоксоланил, замещенный двумя метильными группами.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из кислорода. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из азота. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный пирролидинил или тетрагидрофуранил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пирролидинил или тетрагидрофуранил.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 4-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 4-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из кислорода. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный оксетанил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой оксетанил.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный циклогексил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циклогексил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циклогексил, замещенный одной или более группами галогена. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циклогексил, замещенный двумя группами фтора. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой 

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный циклопентил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циклопентил.

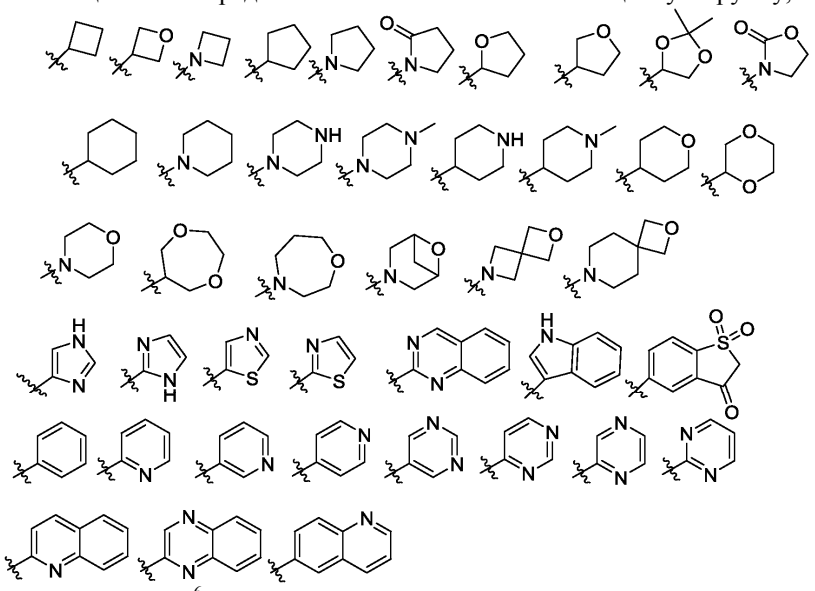
В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный 4-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенный циклобутил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой циклобутил.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой -OH. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой -CN. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-OCF_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-SOCH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)CH_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2CH_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2CH(CH_3)_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-S(O)_2NH_2$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-NHS(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-CH_2NH(CH_3)$.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой галоген. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой фтор. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой хлор.

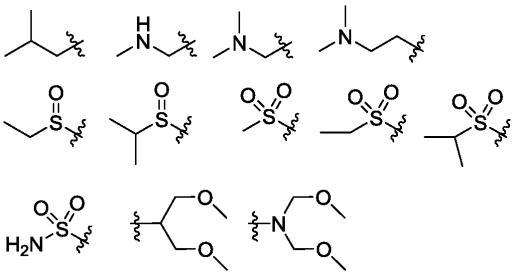
В некоторых воплощениях R^6 представляет собой водород.

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из



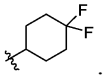
В некоторых воплощениях R^6 замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -галогена, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ и C_{1-6} алифатической группы, возможно замещенной галогеном. В некоторых воплощениях R^6 замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из метила, -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-OCF_3$, $-S(O)_2CH_3$ и $-NHS(O)_2CH_3$.

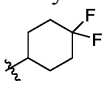
В некоторых воплощениях R^6 возможно замещен C_{1-6} алифатической группой. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой $-CF_3$. В некоторых воплощениях R^6 выбран из



В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой водород.

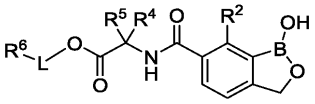
В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой фенил. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, и R^6 представляет собой фенил. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2(CH_3)-$, и R^6 представляет собой фенил.

В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, и R^6 представляет собой фенил, замещенный одним атомом фтора. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, и R^6 представляет собой фенил, замещенный двумя группами фтора. В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, и R^6 представляет собой  . В некоторых воплощениях L представляет собой $-CH_2-$, и R^6 представляет собой

В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой циклогексил. В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой циклопентил. В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой циклобутил. В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой 

В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых воплощениях L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой оксетанил.

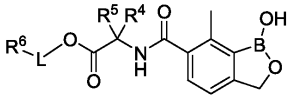
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^2, R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации.

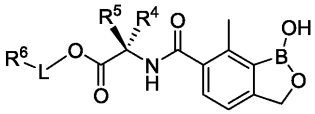
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы III



III

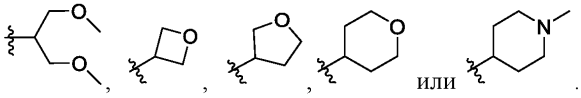
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы III-a

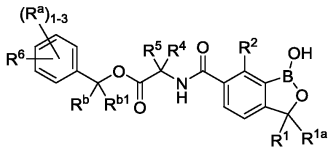


III-a

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации. В некоторых воплощениях соединений формулы III-a L представляет собой ковалентную связь, и R^6 представляет собой



В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы IV

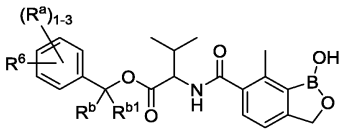


IV

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1, R^{1a}, R^b, R^{b1}, R^a, R^4, R^5 и R^6 является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации. В некоторых воплощениях каждый R^a независимо представляет собой -водород, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)S(O)_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых воплощениях каждый R^a независимо представляет собой водород, метил, -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, $-OCF_3$ или $-S(O)_2CH_3$. В некоторых воплощениях R^a независимо представляет собой фтор или хлор.

В некоторых воплощениях R^b и R^{b1} представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^b и R^{b1} представляют собой метил. В некоторых воплощениях R^b представляет собой метил, и R^{b1} представляет собой водород. В некоторых воплощениях соединений формулы IV R^6 представляет собой фтор, и один R^a представляет собой фтор. В некоторых воплощениях соединений формулы IV R^6 представляет собой фтор, и два R^a представляют собой фтор.

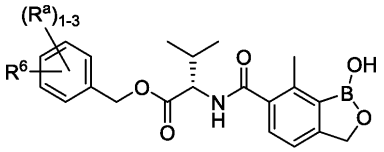
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединение формулы V



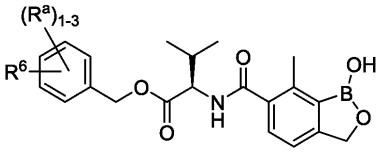
V

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^b, R^{b1}, R^a и R^6 является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации. В некоторых воплощениях соединений формулы V R^6 представляет собой $-S(O)_2CH_3$, и R^a представляет собой $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединения формул V-a и V-b



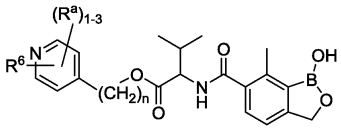
V-a



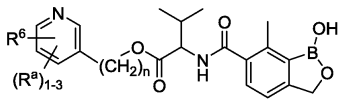
V-b

или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^a и R^6 является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации.

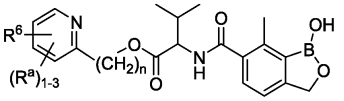
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединение формул VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e или VI-f



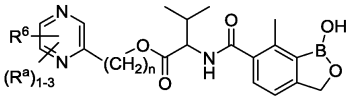
VI-a



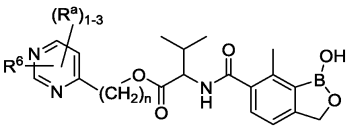
VI-b



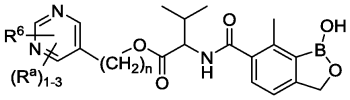
VI-c



VI-d



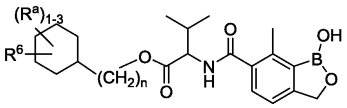
VI-e



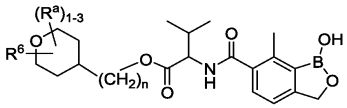
VI-f

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из n, R^a и R^6 является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации. В некоторых воплощениях соединений формулы VI-a-f n представляет собой 1, 2 и 3. В некоторых воплощениях соединений формулы VI-a-f R^6 представляет собой -F, $-CF_3$, -CN, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$ или $-NH_2$, и R^a представляет собой водород. В некоторых воплощениях соединений формулы VI-a-f R^6 представляет собой водород, и R^a представляет собой водород.

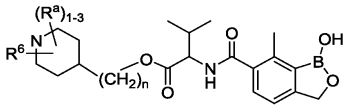
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединение формул VII-a, VII-b или VII-c



VII-a



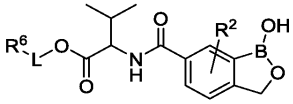
VII-b



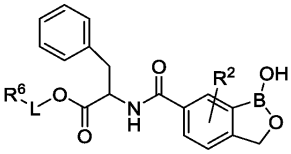
VII-c

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из n, R^a и R^6 является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации. В некоторых воплощениях соединений формулы VII-a-c n представляет собой 0, 1, 2 и 3.

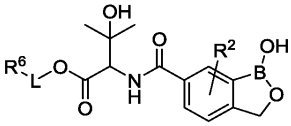
В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединение формулы VIII-a, VIII-b, или VIII-c



VIII-a



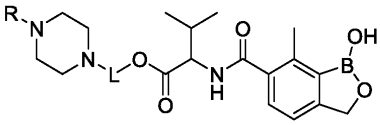
VIII-b



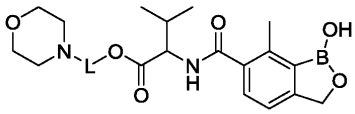
VIII-c

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^2, R^6 и L является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке как отдельно, так и в комбинации.

В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют собой соединение формулы IX-a или IX-b

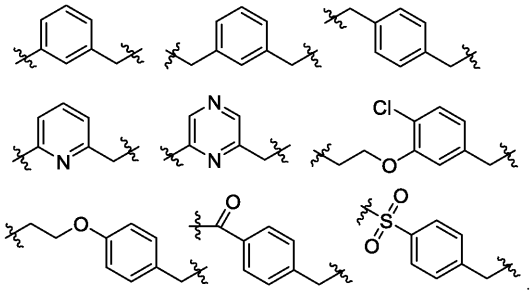


IX-a



IX-b

или его фармацевтически приемлемую соль, где R представляет собой водород или метил и L является таким, как определено выше и описано в разделах и подразделах в данной заявке. В некоторых воплощениях предложенные соединения представляют соединение формулы IX-a или IX-b, и L, выбранное из



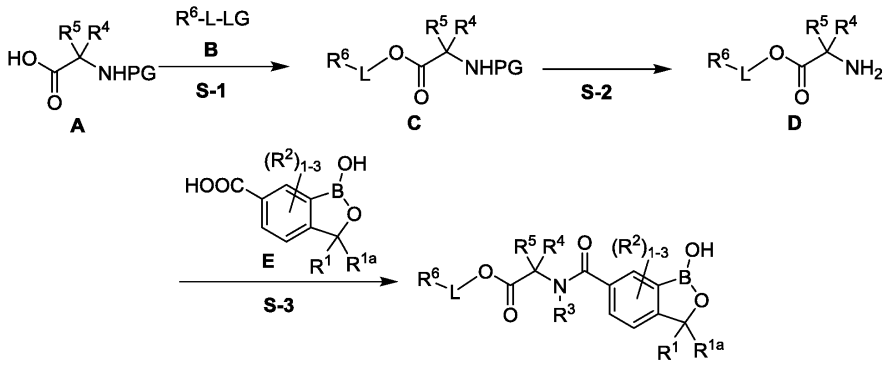
Общие способы получения настоящих соединений

Соединения по изобретению синтезируют путем подходящей комбинации обычно хорошо известных способов синтеза. Методики, полезные в синтезе соединений по изобретению, являются как очевидными, так и доступными для специалистов в релевантной области. Обсуждение ниже предложено для иллюстрации определенных способов из разнообразных способов, доступных для применения при сборке соединений по изобретению. Однако обсуждение не предназначено определять объем реакций или

реакционных последовательностей, которые являются полезными в получении соединений по настоящему изобретению.

В определенных воплощениях настоящие соединения общим образом получают согласно схеме A, приведенной ниже.

Схема A



где каждый из R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и L является таким, как определено и описано в разделах и подразделах в данной заявке, и PG и LG описаны ниже.

Группа "LG" на схеме A представляет собой подходящую уходящую группу, т.е. группу, которая подвергается нуклеофильному замещению. "Подходящая уходящая группа" представляет собой химическую группу, которая легко замещается входящей химической группировкой, такой как амин. Подходящие уходящие группы хорошо известны в области техники, например, см. "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Такие уходящие группы включают, но не ограничиваются этим, галогеновые, алкокси, сульфонилокси, возможно замещенные алкилсульфонилокси, возможно замещенные алкенилсульфонилокси, возможно замещенные арилсульфонилокси, ацильные и диазониевые группировки. Примеры подходящих уходящих групп включают хлор, йод, бром, фтор, ацетокси, метокси, метансульфонилокси (мезилокси), тозилокси, трифлилокси, нитрофенилсульфонилокси (нозилокси) и бромфенилсульфонилокси (брозилокси).

Группа "PG" на схеме A представляет собой подходящую защитную группу, как определено выше и описано в данной заявке. Специалист обычной квалификации в данной области будет знаком с различными защитными группами и стратегиями, связанными с защитными группами, которые могут быть использованы. Подходящие защитные группы гидроксила и амино хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данную заявку посредством ссылки в своей полноте.

На стадии S-1 аминокислоту A сопрягают в подходящих условиях с соединением B с образованием соединения C. В некоторых воплощениях стадия S-1 включает подходящее основание. Такие подходящие основания и подходящие условия известны в данной области и могут варьироваться в зависимости от выбора LG. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой неорганическое основание. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой K_2CO_3.

Специалисту обычной квалификации в данной области будет понятно, что для облегчения реакции, описанной на стадии S-1, могут быть использованы разнообразные уходящие группы LG соединения B, и все такие подходящие уходящие группы подразумеваются настоящим изобретением. В некоторых воплощениях LG представляет собой галоген. В некоторых воплощениях LG представляет собой хлор. В некоторых воплощениях LG представляет собой трихлорацетимидат.

Стадия S-1 возможно может включать подходящий растворитель. Такие подходящие растворители включают, например, полярные апротонные растворители (т.е. THF, DMF, диоксан, ацетонитрил и их комбинаци).

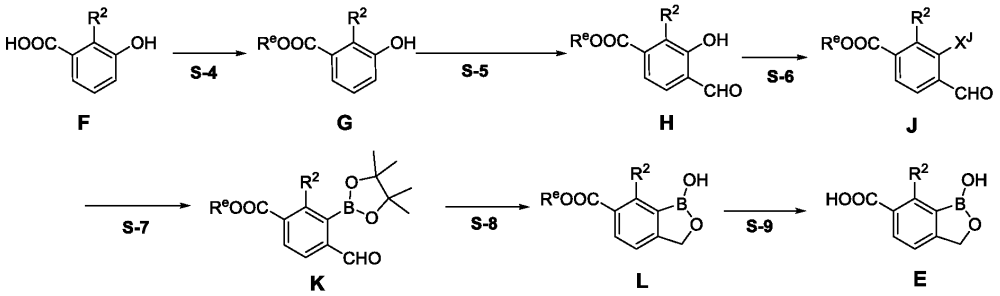
На стадии S-2 с соединения C снимают защиту в подходящих условиях, как описано в Greene and Wuts (выше) с образованием амина D. Такие подходящие условия известны в данной области и могут варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. В некоторых воплощениях PG представляет собой группу Boc, и подходящие условия включают подходящую кислоту. В определенных воплощениях подходящая кислота представляет собой неорганическую кислоту или кислоту Люиса. В некоторых воплощениях кислота представляет собой HCl.

На стадии S-3 амин D сочетают в подходящих условиях с карбоновой кислотой E с образованием соединения формулы I. Стадия S-3 может включать пептидные реагенты для сочетания. В некоторых воплощениях пептидный реагент для сочетания выбран из FDPP, PFPOH, BOP-Cl, EDC, EDCA, DCC, DIC, HOBt, HOAt, HBTU, HATU, HCTU, TBTU, PyBOP или их комбинации. В некоторых воплощениях подходящие условия включают подходящий реагент для сочетания, выбранный из EDCI/HOBt, PyBOP, HATU или BEM (Carpino, L.A. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4397. Carpino, L.A.; El-Faham, A.J. Am. Chem.

Soc. 1995, 117, 5401. Li, P.; Xu, J.C. J. Pept. Res. 2001, 55, 129) в присутствии основания, знакомого специалисту в данной области, и в подходящем растворителе. В определенных воплощениях подходящее основание представляет собой аминное основание. В некоторых воплощениях аминное основание представляет собой DIPEA. В некоторых воплощениях подходящие растворители для стадии S-3 включают, например, полярные апротонные растворители (т.е. THF, DMF, диоксан, ацетонитрил и их комбинаци).

Иллюстративный синтез полезных промежуточных соединений, таких как карбоновая кислота E, изображен на схеме B. Дополнительные синтезы изображены в последующих примерах.

Схема B



На стадии S-4 кислоту F этерефицируют в подходящих условиях с образованием сложного эфира G, где R^e представляет собой подходящую группу для образования карбонового сложного эфира. В некоторых воплощениях R^e представляет собой C_{1-6} алифатическую группу. Подходящие реагенты для этерификации кислоты F включают спирты. Стадия S-4 может включать подходящую кислоту. В определенных воплощениях подходящая кислота представляет собой неорганическую кислоту или кислоту Льюиса. В некоторых воплощениях кислота представляет собой H_2SO_4.

На стадии S-5 сложный эфир G претерпевает формилирование с образованием сальцилальдегида H. Подходящие условия для ортоформирования фенолов известны в данной области. В некоторых воплощениях подходящие условия включают $MgCl_2$, аминное основание и параформальдегид. В некоторых воплощениях аминное основание представляет собой Et_3N. Стадия S-5 возможно может включать подходящий растворитель. Подходящие растворители для использования на стадии S-5 включают полярные апротонные растворители (т.е. THF, метил-THF, диоксан, ацетонитрил и их комбинации).

На стадии S-6 салицилальдегид H приводят во взаимодействие с образованием соединения J. В некоторых воплощениях X представляет собой -OTf. Подходящие условия для введения трифлатной группы известны в данной области. В некоторых воплощениях стадия S-6 включает основание. В некоторых воплощениях основание представляет собой аминное основание. В определенных воплощениях аминное основание представляет собой пиридин, DMAP или их комбинации.

На стадии S-7 соединение J борилируют в подходящих условиях с получением боронового сложного эфира K. Подходящие условия для борилирования трифлатов известны в данной области. В некоторых воплощениях подходящие условия включают бис(пинаколато)дибор, основание и палладиевый катализатор. В некоторых воплощениях основание представляет собой ацетат калия. В некоторых воплощениях палладиевый катализатор представляет собой [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II). Стадия S-7 возможно может включать подходящий растворитель. Подходящие растворители для использования на стадии S-7 включают апротонные растворители (т.е. THF, метил-THF, диоксан, ацетонитрил, толуол и их комбинаци).

Следует понимать, что группы, отличные от трифлата, являются подходящими для соединения J и химии борилирования. Например, соединение J может иметь галогеновую (например, хлор, бром, йод), а не -OTf группу. Подходящие условия для введения такой галогеновой группы из соединения H или других предшествующих соединений известны в данной области, так же как известны условия для последующего борилирования. См., например, WO 2015013318 A1, а также последующие примеры.

На стадии S-8 бороновый сложный эфир K циклизуют в подходящих условиях с получением оксаборола L. В некоторых воплощениях подходящие условия включают восстановитель. Подходящие восстановители включают металлогидриды, например боргидриды. В некоторых воплощениях восстановитель представляет собой боргидрид натрия. Стадия S-8 возможно включает подходящую кислоту после восстановления. В определенных воплощениях подходящая кислота представляет собой неорганическую кислоту или кислоту Льюиса. В некоторых воплощениях кислота представляет собой HCl. Стадия S-8 возможно может включать подходящий растворитель. Подходящие растворители для использования на стадии S-8 включают посредством неограничивающего примера THF, диоксан, метанол, этанол и их комбинации.

На стадии S-9 оксаборол L гидролизуют с получением карбоновой кислоты E. Подходящие условия для гидролиза сложных эфиров известны в данной области и включают реакцию сложного эфира с водой, катализируемую основанием или кислотой. Подходящие основания включают гидроксиды щелочных металлов. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой NaOH. В некото-

рых воплощениях стадия S-9 включает водный раствор NaOH.

В определенных воплощениях каждая из приведенных выше стадий синтеза может быть осуществлена последовательно с выделением каждого промежуточного соединения, осуществляемым после каждой стадии. Альтернативно, каждая из стадий S-1, S-2, S-3, S-4, S-5, S-6, S-7, S-8 и S-9, как изображено на схемах A и B выше, может быть осуществлена таким образом, при котором не осуществляют выделения одного или более промежуточных соединений. Кроме того, специалисту в данной области будет легко понятно, что дополнительные стадии могут быть осуществлены для осуществления конкретных стратегий введения и/или снятия защиты.

В определенных воплощениях все из стадий вышеупомянутого синтеза могут быть осуществлены для получения целевого конечного продукта. В других воплощениях две, три, четыре, пять или более последовательных стадий могут быть осуществлены для получения промежуточного соединения или целевого конечного продукта.

Специалисту в данной области будет понятно, что определенные исходные соединения, изображенные на схемах A и B, могут быть легко заменены другими исходными веществами или реагентами с получением дополнительных соединений формулы I. Такие замены могут быть сделаны путем обычной экспериментальной работы. Например, амидный азот продукта сочетания амина D и карбоновой кислоты E может быть модифицирован с получением групп R^3, отличных от водорода. Кроме того, алкильные группы могут быть введены в положение R^1 посредством химии Гриньяра в промежуточных альдегидах. Также может быть осуществлено последующее окисление кетона с последующим сходным введением группы R^{1a}.

Способы применения.

В определенных воплощениях соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в медицине. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению являются полезными в лечении паразитических инфекций. Термин "паразитическая инфекция" включает заболевания или расстройства, в которые вовлечены паразиты. В некоторых воплощениях "паразитическая инфекция" включает заболевания или расстройства, включающие паразитов, таких как Trypanosoma cruzi, Trypanosoma congolense, Trypanosoma vivax и Trypanosoma evansi.

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению являются полезными в качестве терапевтических средств против трипаносоматидов. В некоторых воплощениях паразиты, которых можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, представляют собой Trypanosoma cruzi, Trypanosoma congolense, Trypanosoma vivax и Trypanosoma evansi.

Термин "субъект", как использовано в данной заявке, относится к млекопитающему, которому вводят фармацевтическую композицию. Иллюстративные субъекты включают людей, а также ветеринарных и лабораторных животных, таких как лошади, свиньи, крупный рогатый скот, собаки, кошки, кролики, крысы, мыши и водные млекопитающие.

В определенных воплощениях в настоящем изобретении предложен способ лечения T. congolense-опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту предложенного соединения. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой трипаносомоз. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой африканский трипаносомоз животных (AAT).

В определенных воплощениях в настоящем изобретении предложен способ лечения T. vivix-опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту предложенного соединения. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой трипаносомоз. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой африканский трипаносомоз животных (AAT).

В некоторых воплощениях в настоящем изобретении предложен способ лечения AAT, включающий введение предложенного соединения субъекту, страдающему от AAT. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от AAT, представляет собой млекопитающее. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от AAT, представляет собой вид крупного рогатого скота. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от AAT, представляет собой корову.

В определенных воплощениях в настоящем изобретении предложен способ лечения T. cruzi-опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту предложенного соединения. В некоторых воплощениях заболевание представляет собой болезнь Шагаса. В некоторых воплощениях в настоящем изобретении предложен способ лечения болезни Шагаса, включающий введение предложенного соединения субъекту, страдающему от болезни Шагаса. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от болезни Шагаса, представляет собой млекопитающее. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от болезни Шагаса, представляет собой человека. В некоторых воплощениях субъект, страдающий от болезни Шагаса, представляет собой собаку.

В некоторых воплощениях полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC_{50}) соединения против паразита составляет менее чем 1 мкМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 500 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 100 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 10 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее, чем 1 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 0,1 нМ. В некоторых воплоще-

ниях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 0,01 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет менее чем 0,001 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,01 нМ до 1 мкМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,01 нМ до 10 мкМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,1 нМ до 10 мкМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,1 до 100 нМ. В некоторых воплощениях IC_{50} соединения против паразита составляет от 0,1 до 10 нМ.

Термин "лечение" (также "лечить" или "осуществление лечения"), как использовано в данной заявке, относится к любому введению вещества (например, фармацевтической композиции), которое частично или полностью снимает, улучшает, облегчает, ингибирует, откладывает начало, уменьшает тяжесть и/или снижает частоту появления одного или более симптомов, проявлений и/или следствий конкретного заболевания, расстройства и/или состояния. Такое лечение может быть применено к субъекту, который не выказывает признаков релевантного заболевания, расстройства и/или состояния, и/или к субъекту, который выказывает лишь ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния. Альтернативно или дополнительно, такое лечение может быть применено к субъекту, который выказывает один или более установленных признаков релевантного заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых воплощениях лечение может быть применено к субъекту, которого диагностировали как страдающего от релевантного заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых воплощениях лечение может быть применено к субъекту, для которого известно, что он имеет один или более факторов риска подверженности, которые статистически связаны с повышенным риском развития релевантного заболевания, расстройства и/или состояния.

Одобренные более четырех десятилетий назад два лекарственных средства, доступные для лечения болезни Шагаса - бензнидазол и нифуртимокс - требуют длительной терапии (60-90 суток), обладают серьезными рисками в области безопасности (20-30% побочных эффектов приводят к отказу от лечения), обладают переменной эффективностью при хронической инфекции и кардиомиопатией, связанной с болезнью Шагаса, противопоказаны при беременности и обладают связанной лекарственной резистентностью. В некоторых воплощениях предложенные способы применяют для лечения субъекта, которого ранее лечили от паразитарной инфекции. В некоторых воплощениях предложенные способы применяют для лечения субъекта, которого ранее лечили бензнидазолом и/или нифуртимоксом. В некоторых воплощениях предложенные способы используют для лечения паразитарной инфекции, устойчивой к лечению бензнидазолом и/или нифуртимоксом.

Фармацевтические композиции.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I или соединение формулы I в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом (напр., носителем).

Фармацевтические композиции включают оптические изомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли ингибиторов, раскрытых в данной заявке. Соединение формулы I, включенное в фармацевтическую композицию, может быть ковалентно присоединено к группировке носителя, как описано выше. Альтернативно, соединение формулы I, включенное в фармацевтическую композицию, не связано ковалентно с группировкой носителя.

"Фармацевтически приемлемый носитель," как использовано в данной заявке, относится к фармацевтическим эксципиентам, например, фармацевтически, физиологически приемлемым органическим или неорганическим веществам-носителям, подходящим для кишечного или парентерального применения, которые не взаимодействуют с активным агентом пагубным образом. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают воду, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины и углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон. Такие препараты могут быть стерилизованы и, если это необходимо, смешаны с дополнительными агентами, такими как смазывающие агенты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и тому подобное, которые не взаимодействуют пагубным образом с соединениями по изобретению.

Соединения по изобретению могут быть введены субъекту отдельно или могут быть введены совместно. Совместное введение должно включать одновременное или последовательное введение соединений индивидуально или в комбинации (более чем одно соединение). Препараты также могут быть объединены, когда это необходимо, с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболического разрушения).

Комбинации.

Соединения по изобретению также могут быть применены в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложена комбинация, содержащая соединение, описанное в данной заявке, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом. В иллюстративном воплощении дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение по изобретению. В иллюстратив-

ном воплощении дополнительный терапевтический агент включает атом бора.

Когда соединение по изобретению используют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным в отношении того же болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы в случае, когда соединение применяют отдельно. Подходящие дозы будут легко определены специалистами в данной области. Следует понимать, что количество соединения по изобретению, требуемое для применения в лечении, будет варьироваться в зависимости от природы состояния, которое необходимо лечить, возраста и состояния пациента, и в конце концов находится на усмотрении лечащего врача или ветеринара.

Препараты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены и введены в виде широкого ряда пероральных, парентеральных и местных лекарственных форм. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть введены путем инъекции (например, внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или внутрибрюшинно). Также соединения, описанные в данной заявке, могут быть введены путем ингаляции, например интраназально. Дополнительно соединения по настоящему изобретению могут быть введены чрескожно. Также предусматривают, что несколько путей введения (например, внутримышечный, пероральный, чрескожный) могут быть использованы для введения соединений по изобретению. Соответственно, в настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и одно или более соединений по изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, сашеты, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может являться одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве разбавителей, вкусоароматических агентов, связующих, консервантов, агентов для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего вещества.

В порошках носитель представляет собой мелко измельченное твердое вещество в смеси с мелко измельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимые связующие свойства в подходящих пропорциях, и спрессован в целевую форму и размер.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 до 70% активного соединения. Подходящие носители представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрия карбоксиметилцеллюлозу, воск с низкой температурой плавления, масло какао и т.п. Термин "препарат" предназначен включать изготовление активного соединения с инкапсулирующим веществом в качестве носителя с получением капсулы, в которой активный компонент с или без других носителей окружен носителем, который таким образом находится с ним в ассоциации. Сходным образом включены сашеты и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, сашеты и пастилки могут быть использованы в виде твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиториев воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, сначала расплавляют, и активный компонент однородно диспергируют в нем путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь выливают в литьевые формы удобного размера, оставляют охлаждаться, и таким образом суппозиторий затвердевает.

Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, например воду или растворы вода/пропиленгликоль. Для парентерального инъецирования жидкие препараты могут быть изготовлены в виде раствора в водном полиэтиленгликоле.

Когда требуется или является желательным парентеральное введение, особенно подходящие смеси соединений по изобретению представляют собой инъецируемые стерильные растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или импланты, включая суппозитории. В некоторых воплощениях подходящие носители для парентерального введения будут выбраны для введения человеку. В некоторых воплощениях подходящие носители для парентерального введения будут выбраны для ветеринарного введения. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, солевой раствор, чистую воду, этанол, глицерин, глицерина формиат, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, полиоксиэтилен-блок-сополимеры, пирролидин, N-метилпирролидон и т.п. Ампулы представляют собой удобные единичные дозы. Соединения по изобретению также могут быть включены в липосомы и введены путем чрескожных насосов или пластырей. Фармацевтические смеси, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают смеси, описанные, например, в Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) и WO 96/05309, где содержимое обеих публикаций включено в данную заявку посредством ссылки.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, вкусоароматических агентов, стабилизаторов и загустителей при необходимости. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть изготовлены путем диспергирования мелко измельченного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллю-

лоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, и с другими хорошо известными суспендирующими агентами.

Также включены твердые препараты, предназначенные для превращения за короткое время перед применением в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Кроме активного компонента эти препараты могут содержать красители, вкусоароматические агенты, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизаторы и т.п.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в виде единичной дозированной формы. В такой форме препарат подразделяется на единичные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, где упаковка содержит отдельные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки в сосудах или ампулах. Также единичная дозированная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или пастилку саму по себе, или она может представлять собой подходящее количество любой из этих форм в упакованном виде.

Количество активного компонента в препарате единичной дозы может быть варьировано или подобрано от 0,1 до 10000 мг, более типично от 1,0 до 1000 мг, наиболее типично от 10 до 500 мг, в зависимости от конкретного применения и сильнодействия активного компонента. Если необходимо, композиция также может содержать другие совместимые терапевтические агенты.

Некоторые соединения могут иметь ограниченную растворимость в воде и таким образом, могут требовать наличия в композиции поверхностно-активного вещества или другого подходящего сорастворителя. Такие сорастворители включают Polysorbate 20, 60 и 80; Pluronic F-68, F-84 и P-103; циклодекстрин и полиоксил 35 касторовое масло. Такие сорастворители обычно используют в количестве от примерно 0,01 до примерно 2 мас.%.

Вязкость большая, чем вязкость простых водных растворов, может быть желательной для уменьшения вариативности при дозировании препаратов, для уменьшения физического разделения компонентов суспензионного или эмульсионного препарата и/или для улучшения препарата другим образом. Такие агенты для увеличения вязкости включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитина сульфат и его соли, гиалуроновую кислоту и ее соли и комбинации выше перечисленного. Такие агенты обычно используют в количестве от примерно 0,01 до примерно 2 мас.%.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать компоненты, обеспечивающие замедленное высвобождение и/или комфорт. Такие компоненты включают высокомолекулярные анионные мукомиметические полимеры, желирующиеся полисахариды и мелко измельченные субстраты лекарственных носителей. Эти компоненты обсуждаются более подробно в патентах США №№ 4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержимое этих патентов включено в данную заявку посредством ссылки в своей полноте для любых целей.

Композиция для введения животному, не являющемуся человеком, содержащая терапевтическое соединение, может быть добавлена в корм для животных или в питьевую воду. Также будет удобно изготавливать корм для животных и питьевую воду, так чтобы животное принимало подходящее количество соединения в своей диете. Также будет удобно представить соединение в композиции в виде премикса для добавления в корм или питьевую воду. Композиция также может быть изготовлена в виде пищевой или питьевой добавки для людей.

Эффективная дозировка.

Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, включают композиции, где активный ингредиент содержится в терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения заданной для него цели. Действительное количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть, среди прочего, от состояния, которое необходимо лечить. Например, при введении в способах для паразитической инфекции, такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения целевого результата.

Дозировка и частота (одна или несколько доз) введенного соединения может варьироваться в зависимости от различных факторов, включая путь введения; размер, возраст, пол, состояние здоровья, масса тела, индекс массы тела и диета реципиента; природа и степень проявления симптомов заболевания, которое необходимо лечить; присутствие других заболеваний или других проблем, связанных со здоровьем; типа сопутствующего лечения; и осложнения от любого заболевания или режима лечения. Другие терапевтические режимы или агенты могут быть использованы совместно со способами и соединениями по изобретению.

Для любого соединения, описанного в данной заявке, терапевтически эффективное количество может быть исходно определено из исследований клеточных культур. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного(ых) соединения(ий), которые способны убивать паразитов и/или контролировать их рост или размножение, как измерено, например, с использованием описанных способов.

Терапевтически эффективные количества для применения к людям могут быть определены из животных моделей. Например, доза для людей может быть изготовлена в виде препарата для достижения

концентрации, которая, как было обнаружено, является эффективной у животных. Дозировка у людей может быть скорректирована путем контроля киназного ингибирования и корректировки дозы в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Терапевтически эффективные количества для применения на животных (например, на крупном рогатом скоте) могут быть определены из животных моделей (например, мышиных моделей).

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для того, чтобы вызывать полезный терапевтический ответ у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определен в зависимости от существования, природы и степени любых побочных эффектов. Обычно лечение начинают с меньших дозировок, которые составляют меньшую, чем оптимальная, дозу соединения. Затем дозу увеличивают небольшими шагами до достижения оптимального эффекта в данных обстоятельствах. В некоторых воплощениях диапазон дозировки составляет от 0,001 до 10% мас./об. В некоторых воплощениях диапазон дозировки составляет от 0,1 до 5% мас./об.

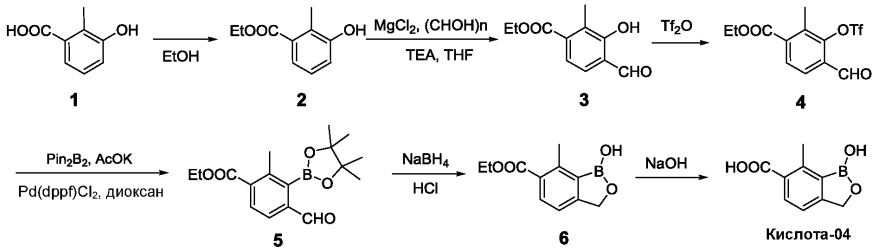
Количества и интервалы дозировки могут быть подобраны индивидуально с получением количеств введенного соединения, эффективных для конкретного клинического показания, которое лечат. Это обеспечит терапевтический режим, который является соизмеримым с тяжестью болезненного состояния индивидуума.

Примеры

Примеры ниже предназначены для иллюстрации определенных воплощений изобретения и не предназначены ограничивать объем изобретения.

Следует понимать, что там, где пример относится к другому примеру со ссылкой на "пример I-XX", ссылка дана на синтез соответствующего соединения 6-XX или соответствующую часть синтеза.

Пример А-1. Получение кислоты-04.



К раствору 1 (1,65 кг, 10,8 моль) в EtOH (6,50 л) добавляли конц. H_2SO_4 (326 г, 3,25 моль). Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение 24 ч. TLC (тонкослойная хроматография) показывала, что 1 был полностью потреблен. Смесь охлаждали до 15°C и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток выливали в 2M $NaHCO_3$ (водн., 3 л) и твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2 (1,75 кг, 90%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.11 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6.94 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.37 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.40 (t, J=7,1 Гц, 3H).

К раствору 2 (800 г, 4,44 моль) в THF (6,50 л) добавляли $MgCl_2$ (634 г, 6,66 моль, 273 мл), TEA (1,80 кг, 17,8 моль) и $(HCHO)_n$ (600 г, 6,66 моль). Смесь немедленно нагревали до 90°C в течение 14 ч. TLC показывала, что 2 был полностью потреблен. Реакционную смесь охлаждали до 15°C, добавляли ледяную H_2O (3 л) и медленно добавляли 12M HCl (1,5 л). Смесь перемешивали в течение получаса и затем экстрагировали EtOAc (2 л). Объединенный органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ до нейтральной реакции, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3 (880 г, неочищенное) в виде коричневого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11.40 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.40 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.41 (t, J=7,1 Гц, 3H).

К раствору 3 (900 г, 4,32 моль) в DCM (7,56 л) добавляли пиридин (1,02 кг, 12,9 моль) и DMAP (27 г, 221 ммоль), соответственно. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли Tf_2O (1,60 кг, 5,66 моль). Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 1 ч. TLC показывала, что 3 был полностью потреблен. Смесь гасили водой (7,65 л) и затем экстрагировали DCM (7,65 л × 2). Объединенный органический слой промывали водой (2 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4 (685 г, 47%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.27 (s, 1H), 7.99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 4.43 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, J=7,3 Гц, 3H).

К раствору 4 (1,00 кг, 2,94 моль), бис(пинаколато)дибора (1,12 кг, 4,41 моль) и KOAc (573 г, 5,84 моль) в 1,4-диоксане (6,50 л) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (150 г, 184 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 15 ч в атмосфере N_2. TLC показывала, что 4 был полностью потреблен. Смесь охлаждали до 15°C, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 40/1 до 4:1) с получением 5 (942 г, неочищенное) в виде желтого масла.

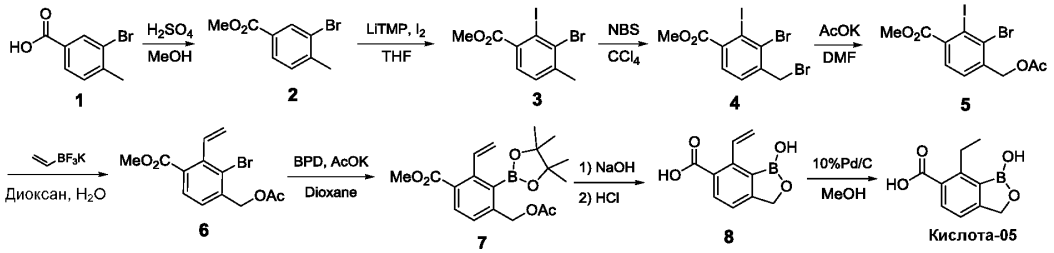
К раствору 5 (1,20 кг, 3,77 моль) в MeOH (300 мл) и THF (6,00 л) порциями добавляли $NaBH_4$ (80 г, 2,11 моль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) показывала, что 5 был полностью потреблен. Реакционный раствор доводили до pH 4 с помощью 2M HCl и затем органический слой удаляли в вакууме. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (5 л) и сушили в вакууме с получением 6 (665 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 7.89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.30 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, J=7,0 Гц, 3H).

К смеси 6 (867 г, 3,94 моль) в H_2O (5,00 л) одной порцией добавляли NaOH (394 г, 9,85 моль). Раствор нагревали при 40°C в течение 3 ч. HPLC показывала, что 6 был полностью потреблен. Эту партию обрабатывали вместе с другими партиями и подкисляли с помощью 2M HCl до pH 2. Твердое вещество фильтровали и промывали H_2O (10 л). Осадок на фильтре сушили с получением кислоты-04 (2,00 кг, 87%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.13 (br s, 1H), 7.89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).

Пример А-2. Получение кислоты-05.



К раствору 1 (100 г, 465 ммоль) в MeOH (1 л) добавляли конц. H_2SO_4 (20 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток медленно выливали в воду (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водн. $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2 (102 г) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_2$) δ 8.18 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=6,0, 1,76 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

К раствору LiTMP (35,46 г, 251 ммоль) в безводном THF (200 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5M, 100 мл, 251 ммоль) при -10°C в атмосфере N_2. После охлаждения до -60°C по каплям добавляли раствор 2 (50,0 г, 218 ммоль) в безводном THF (50 мл) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали в течение последующих 30 мин при -60°C. К вышеуказанной смеси одной порцией добавляли I_2 (166,2 г, 654,8 ммоль) при -60°C. Полученный раствор нагревали до 0°C в течение часа. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH_4Cl водн. и водную фазу экстрагировали DCM (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. водн. $Na_2S_2O_3$ (100 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=20/1) с получением 3 (20 г, 26%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.27 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

Смесь 3 (20,0 г, 56,3 ммоль), NBS (10,0 г, 56,3 ммоль) и BPO (1,36 г, 5,63 ммоль) в CCl_4 (200 мл) нагревали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Затем снова добавляли NBS (10,0 г, 56,3 ммоль) и BPO (1,36 г, 5,63 ммоль). После нагревания при 80°C в течение последующих 6 ч растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 4, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь 4 (24,0 г, 55,3 ммоль) и AcOK (10,86 г, 110,6 ммоль) в DMF (250 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (100 мл) и водный слой экстрагировали MTBE (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc=от 20/1 до 5:1) с получением 5 (7,00 г, 31%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

К смеси 5 (1,65 г, 4,00 ммоль), трифтор(винил)-λ^4-борана калиевой соли (696 мг, 5,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,61 г, 8,00 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (0,4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (326 мг, 0,400 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством преп. TLC со смесью петролейный эфир:EtOAc=10:1 в качестве элюента с получением 6 (0,60 г, 48%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.93 (q, J=10,8 Гц, J=6,8 Гц,

1H), 5.49 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.84 (s,3H), 2.17 (s,3H).

К смеси 6 (0,63 г, 2,0 ммоль), AcOK (395 мг, 4,00 ммоль) и BPD (1,0 г, 4,0 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (164 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством преп. TLC (SiO_2, петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением 7 (0,40 г, 55,2%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.36 (d, J=11,2 Гц, 1H), 5.30 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (s,3H), 1.36 (s, 12H).

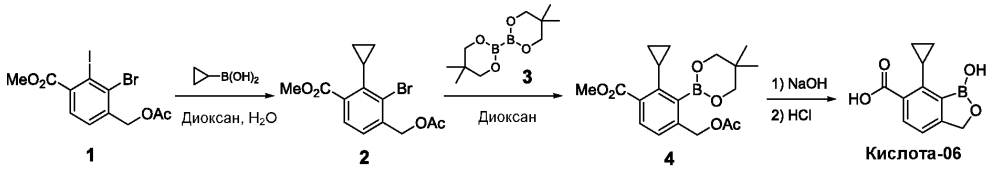
К раствору 7 (0,40 г, 1,1 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (0,3 мл) добавляли NaOH (133 мг, 3,33 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH 2 с помощью 2M HCl. После фильтрации получали 8 (160 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 7.77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.22 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5.70 (d, J=12 Гц, 1H), 5.42 (d, J=11,6 Гц, 1H), 5.00 (s, 1H).

Смесь 8 (160 мг, 0.73 ммоль) и 10% Pd/C (0,2 г) в MeOH (80 мл) перемешивали при 20°C в течение 14 ч в атмосфере H_2 (14 фунтов на кв.дюйм, 96,53 кПа). После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением кислоты-05 (150 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{10}H_{11}BO_4$ 206.00, m/z найдено 205.2 $[M-H]^-$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.12 (t, J=7,6 Гц, 1H).

Пример А-3. Получение кислоты-06.



К смеси 1 (полученной в референсном примере 2; 1,65 г, 4,00 ммоль), циклопропилбороновой кислоте (446 мг, 5,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,61 г, 8 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (326 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством преп. TLC со смесью PE:EtOAc=10:1 в качестве элюента с получением 2 (0,55 г, 43%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 5.27 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.09 (q, J=5,6 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 0.49 (q, J=5,2 Гц, J=5,6 Гц, 1H).

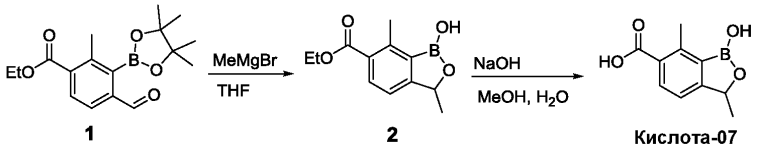
К смеси 2 (0,50 г, 1,5 ммоль), AcOK (300 мг, 3 ммоль) и 3 (1,38 г, 6,10 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (500 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 14 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали посредством преп. TLC (SiO_2, PE/EA=20/1) с получением 4 (0,35 г, 64%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.26 (s, 6H), 0.88 (s, 2H), 0.50 (t, J=4,4 Гц, 2H).

К раствору 4 (0,32 г, 0,90 ммоль) в MeOH (12 мл) и воде (4 мл) добавляли NaOH (106 мг, 2,67 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH 2 с помощью 2M HCl. После фильтрации получали кислоту-06 (170 мг, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{11}H_{11}BO_4$ 218.01, m/z найдено 219.1 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 0.89 (d, J=7,2 Гц, 2H), 0.70 (d, J=8,4 Гц, 2H).

Пример А-4. Получение кислоты-07.



К раствору 1 (полученному в референсном примере 1; 50 мг, 157 мкмоль) в THF (4 мл) добавляли MeMgBr (21 мг, 172 мкмоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) при 15°C и затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл × 2), сушили над безводном Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и затем промывали 1M HCl. Органический слой промывали насыщен-

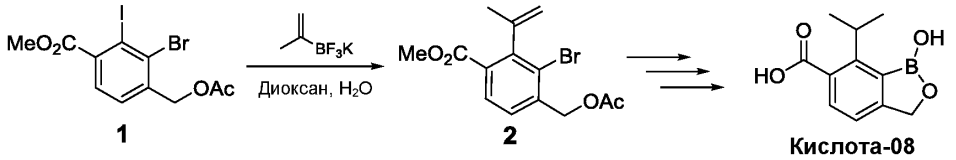
ным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством преп. TLC (PE/EtOAc=5/1) с получением 2 (20 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.30 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4.38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.52 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1.41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Смесь 2 (160 мг, 683 мкмоль) и NaOH (82 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (10 мл) дегазировали и трижды продували N_2. Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Раствор доводили до pH 2-3 с помощью 1M HCl. Затем белое твердое вещество осаждалось и его фильтровали с получением кислоты-07 (100 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{10}H_{11}BO_4$ 206.00, m/z найдено 207.1 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.40 (d, J=6,8 Гц, 3H).

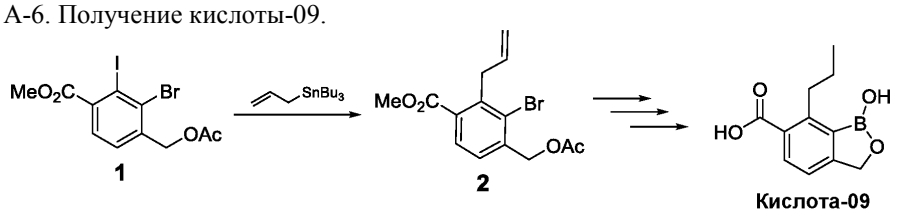
Пример A-5. Получение кислоты-08.



Это соединение получали из соединения 1, полученного в примере A-2, и трифтор(2-пропенил)-λ^4-борана калиевой соли сходным образом с примером A-2.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.58 (t, J=7,2 Гц, 1H), 1.35 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример A-6. Получение кислоты-09.

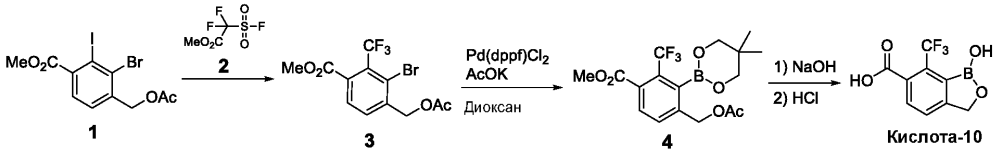


Смесь 1 (полученную в референсном примере 2, 200 мг, 484 мкмоль), аллил(трибутил)станнат (160 мг, 0,484 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (56 мг, 48 мкмоль) в диоксане (5 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. TLC (PE/EtOAc=5/1) с получением 2 (80 мг, 50%) в виде желтой жидкости.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 2H), 3.98 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Кислоту-09 получали сходным образом с примером A-2. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{11}H_{13}BO_4$ 220.03, m/z найдено 221 $[M+H]^+$.

Пример A-7. Получение кислоты-10.



Смесь 1 (полученную в референсном примере 2, 300 мг, 726 мкмоль), CuI (276 мг, 1,5 ммоль), 2 (139 мг, 726 мкмоль) и HMPA (651 мг, 4 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. HPLC (TFA условия) с получением 3 (30 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

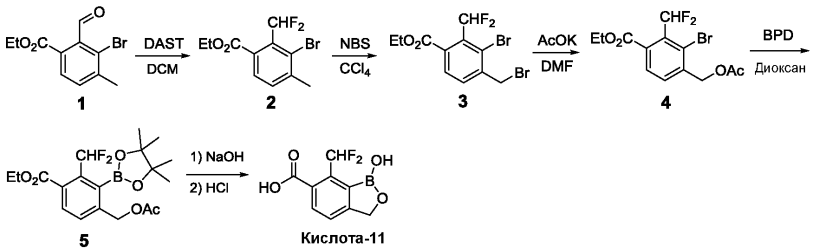
Смесь 3 (100 мг, 281 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 мг, 0,11 ммоль) и 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана (127 мг, 0,563 ммоль) и AcOK (55 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc=5/1) с получением неочищенного 4 (35 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7.60 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 2.11(s, 3H), 1.18 (s, 6H).

К смеси 4 (900 мг, 2,00 ммоль) в MeOH (9 мл) и H_2O (10 мл) добавляли NaOH (371 мг, 9,00 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и водный слой доводили до pH 2-3 с помощью 1M HCl. Твердое вещество собирали после

фильтрации. Неочищенное вещество исходно очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир /EtOAc=1/1), затем очищали посредством преп. HPLC (TFA условие) с получением смеси кислоты-10 (150 мг) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_9H_5BF_3O_4$ 245.95, m/z найдено 247 $[M+H]^+$.

Пример А-8. Получение кислоты-11.



К раствору 1 (15 г, 55 ммоль) в DCM (100 мл) по каплям добавляли DAST (89,0 г, 553 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный $NaHCO_3$ (200 мл) при 0°C и затем экстрагировали DCM (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2 (11 г, выход 68%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_2$) δ 7.53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (t, J=35,6 Гц, 1H), 4.38 (q, J=8,0 Гц, 6,0 Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Смесь 2 (9,0 г, 31 ммоль), NBS (6,0 г, 34 ммоль) и BPO (744 мг, 3,00 ммоль) в CCl_4 (100 мл) дегазировали и трижды продували N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3 (11 г, неочищенное) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь 3 (11 г, неочищенное) и AcOK (3,0 г, 33 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и затем экстрагировали MTBE (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом 100 мл (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением 4 (4,0 г, 39%) в виде бледно-желтого масла.

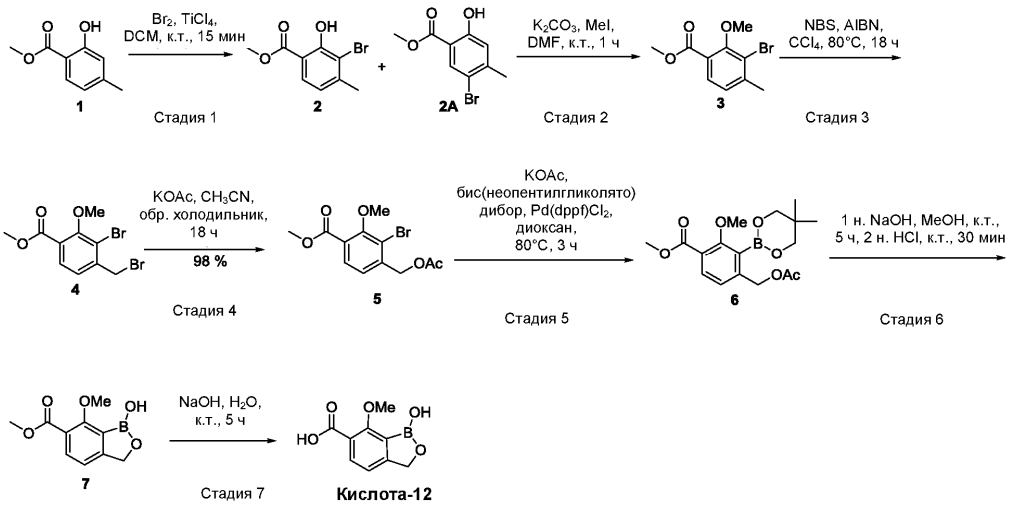
^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (t, J=54 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (q, J=7,2 Гц, 2,8 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Смесь 4 (50,0 мг, 142 мкмоль), BPD (145 мг, 0,569 ммоль), AcOK (56,0 мг, 0,569 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (21 мг, 0,028 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и трижды продували N_2. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc=5/1) с получением 5 (5,0 мг, выход 8,8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.72-7.37 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 12 H).

Смесь 5 (240 мг, 0,603 ммоль) и NaOH (96 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь доводили до pH 4 с помощью 1M HCl. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением кислоты-11 (100 мг) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_9H_7BF_2O_4$ 227.96, m/z найдено 229 $[M+H]^+$.

Пример А-9. Получение кислоты-12.



Стадия-1: к перемешиваемому раствору соединения 1 (10 г, 60,2 ммоль) в DCM (100 мл) по каплям добавляли $TiCl_4$ (1M раствор в DCM, 150 мл, 150 ммоль) при комнатной температуре (к.т.). Затем к реакционной смеси добавляли Br_2 (3,09 мл, 60,2 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Протекание реакции контролировали посредством TLC. TLC показывала образование двух близколежащих полярных пятен при полном потреблении соединения 1. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали в петролейном эфире (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, 100% петролейный эфир) и выделяли 2,5 г соединения 2 (2,5 г, 12%), 8 г соединения 2A и 5,4 г смеси соединения 2 и соединения 2A.

Стадия 2: к перемешиваемому раствору соединения 2 (2,4 г, 9,836 ммоль) в DMF (48 мл) добавляли K_2CO_3 (2,0 г, 14,75 ммоль) при к.т. и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли MeI (0,735 мл, 11,8 ммоль) при к.т. и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. TLC показывала образование неполярного пятна при полном потреблении соединения 2. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали в EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, 2% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 3 (2,5 г, 99%).

Стадия 3: к перемешиваемому раствору соединения 3 (2,5 г, 9,689 ммоль) в CCl_4 (25 мл) добавляли AIBN (317 мг, 1,937 ммоль) и NBS (2,06 г, 11,627 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток разбавляли водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии (нормальная фаза, 3% EtOAc:петролейный эфир) с получением соединения 4 (1,5 г, 46%) в виде желтого сиропа.

Стадия 4: к перемешиваемому раствору соединения 4 (1,3 г, 3,869 ммоль) в CH_3CN (26 мл) добавляли KOAc (1,13 г, 11,607 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при температуре флегмообразования в течение 18 ч. Протекание реакции контролировали с помощью TLC, и TLC показывала образование полярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток разбавляли водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения 5 (1,2 г, 98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 5: к перемешиваемому раствору соединения 5 (1,7 г, 5,379 ммоль) в 1,4-диоксане (20 об.) добавляли KOAc (1,58 г, 16,13 ммоль) и бис-(неопентилгликолято)диборан (2,43 г, 10,759 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали и заполняли аргоном в течение 20 мин. Затем $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0,219 г, 0,268 ммоль) добавляли при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через набивку целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, 15-20% EtOAc:петролейный эфир) с получением соединения 6 (1,5 г, 80%) в виде желтого сиропа.

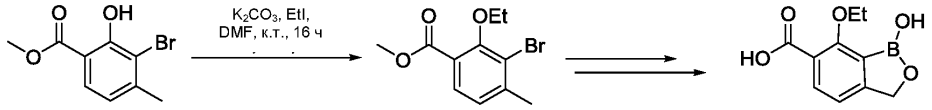
Стадия 6: к перемешиваемому раствору соединения 6 (1,5 г, полуочищенное, 4,285 ммоль) в MeOH

(10 об.) добавляли 1н. NaOH (0,514 г, 12,857 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC, и TLC показывала образование полярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2н. HCl до pH 3,0 и продолжали перемешивание при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали раствором рассола и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали посредством обращенно-фазной HPLC с получением соединения 7 (400 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 7: к перемешиваемому раствору соединения 7 (400 мг, 1,8 ммоль) в H_2O (20 об.) добавляли NaOH (216 мг, 5,404 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 5 ч. Протекание реакции контролировали с помощью TLC, и TLC показывала образование полярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакционную смесь подкисляли с помощью 2н. HCl до pH 4,0 при 0°C и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения 8 (303 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12.6 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.0 (s, 3H); LC-MS: m/z 209.01 $[M+H]^+$.

Пример A-10. Получение кислоты-13.



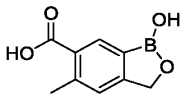
2 Кислота-13

Кислоту-13 получали из йодэтана с соединением 2, следуя тому же способу, который описан для синтеза кислоты-12.

Стадия 1: к перемешиваемому раствору соединения 2 (3 г, 12,3 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,54 г, 18,4 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли EtI (2,92 мл, 36,9 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. TLC показывала образование неполярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш: 2-4% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 3 (2,2 г, 66%) в виде бесцветной жидкости.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12.6 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.32 (qt, 2H), 1.28 (t, 3H); LC-MS: m/z 223.33 $[M+H]^+$.

Пример A-11. Получение кислоты-14

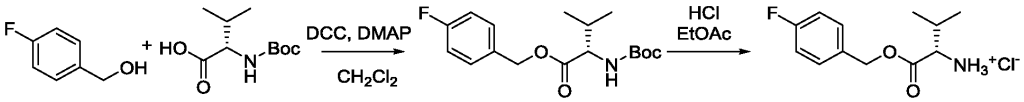


Кислота-14

Это соединение получали из 5-гидрокси-2-метилбензойной кислоты сходным образом с примером A-1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

Пример B-1. Получение 4-фторбензил-L-валината.



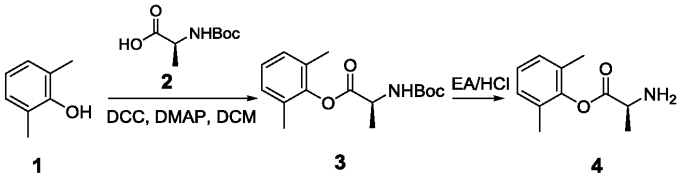
К раствору N-BOC-(S)-валина (500,00 г, 2,30 моль, 1,00 экв.) и 4-фторбензилового спирта (290 г, 2,30 моль, 248,10 мл) в сухом DCM (6,0 л) добавляли DCC (854 г, 4,14 моль, 838 мл) и DMAP (39,36 г, 322,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали и промывали DCM (2 л) и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10:1) с получением 4-фторбензил(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (708 г, 95%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

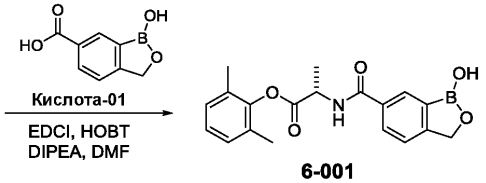
^{1}H-ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J=8,2, 5,5 Гц, 2H), 7.05 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5.19-5.08 (m, 2H), 5.01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4.25 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 2.13 (dd, J=6,2, 11,9 Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0.84 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Смесь 4-фторбензил(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (1,06 кг, 3,26 моль) в смеси EtOAc/HCl (6,0 л) перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-фторбензил-L-валината гидрохлорида (780 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 8.90 (br s, 3H), 7.37 (dd, J=8,2, 5,5 Гц, 2H), 7.03 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5.29 - 5.10 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 2.44 (dd, J=11,0, 6,6 Гц, 1H), 1.08 (dd, J=10,1, 7,1 Гц, 6H).

Пример 1. 2,6-Диметилфенил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-001).





6-001

К раствору соединения 1 (1,22 г, 10,0 ммоль), соединения 2 (1,98 г, 10,5 ммоль) и DMAP (122 мг, 1,00 ммоль) в дихлорметане (50 мл) медленно добавляли DCC (2,26 г, 11,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=от 10:1 до 5:1) с получением соединения 3 (2,0 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях и подтверждали на финальной стадии.

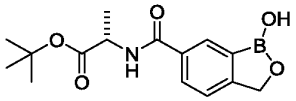
К раствору соединения 3 (1,0 г, 3,4 ммоль) в этилацетате (20 мл) медленно добавляли раствор HCl в этилацетате (4M, 20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. TLC (PE:EA=10:1) показывала, что исходное вещество было полностью потреблено. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением соединения 4 (750 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

К раствору кислоты-01 (ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1(4), 165-169, 178 мг, 1,00 ммоль), соединения 4 (230 мг, 1,00 ммоль), EDC (384 мг, 2,00 ммоль) и HOBt (270 мг, 2,00 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (387 мг, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем концентрировали и очищали посредством преп. HPLC с получением 6-001 (270 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 9.02 (d, J=6,62 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (dd, J=7,94 Гц, 1,32 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8,38 Гц, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.74 (t, J=6,84 Гц, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.63 (d, J=7,06 Гц, 3H);

ESI-MS: m/z 354 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 2. трет-Бутил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-002).

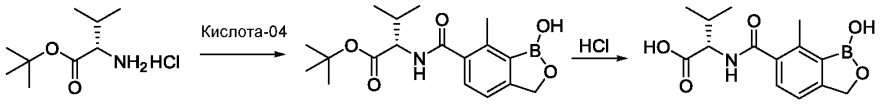


6-002

Это соединение получали из (S)-аланин-трет-бутилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.68 (t, J=6,2 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.30 (quint., J=6,1 Гц, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (d, J=6,1 Гц, 3H); ESI-MS: m/z 364 $[M+OAc]^-$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 3. (1-Гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валин (6-003).

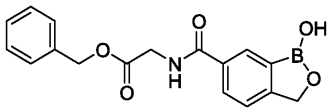


6-003

Соединение 6-003 получали из кислоты-04 и трет-бутил-L-валината сходным образом с последней стадией примера 1 с последующим добавлением HCl и очисткой посредством преп. HPLC (колонка: Luna C8 100×30 мм; жидкая фаза: 0,1% TFA-ACN; B%: 10%-35%, 12 мин).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.43 - 7.13 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (dd, J=8,2 Гц, 6,4 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 1H), 0.94 (t, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS: m/z 292 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,18% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 4. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)глицинат (6-004).

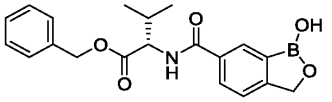


6-004

Это соединение получали из глицинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.99 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (dd, J=7,9, 1,32 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.06 (d, J=5,7 Гц, 2H); ESI-MS: m/z 326 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 5. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-005).

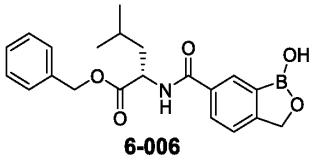


6-005

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.31 (br s, 1H), 8.66 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (dd, J=7,9, 1,76 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 5.24-5.09 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2.29-2.11 (m, 1H), 0.95 (dd, J=18,96, 6,62 Гц, 6H). ESI-MS: m/z 368 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,3% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 6. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-лейцинат (6-006).

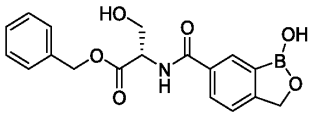


6-006

Это соединение получали из (S)-лейцинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.79 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.52 (dd, J=6,8, 3,31 Гц, 1H), 1.90-1.42 (m, 3H), 0.90 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.87 (d, J=6,4 Гц, 3H), 6.39 Гц, 6H); ESI-MS: m/z 382 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 7. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-серинат (6-007).

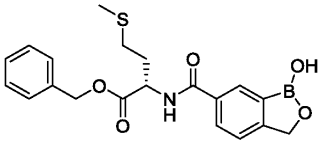


6-007

Это соединение получали из (S)-серинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H); ESI-MS: m/z 356 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 8. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-метионинат (6-008).

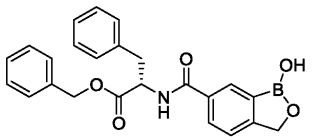


6-008

Это соединение получали из (S)-метионинбензилового сложного эфиры и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 1H) 8.84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 5.14 (d, J=4,0 Гц, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.68-4.51 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 3H); ESI-MS: m/z 400 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 9. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-фенилаланинат (6-009).



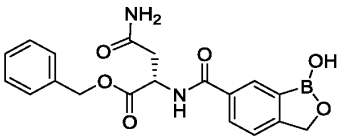
6-009

Это соединение получали из (S)-фенилаланинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36-7.14 (m, 9H), 5.11 (d, J=4,41 Гц, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.65-4.77 (m, 1H), 3.22-3.07 (m,2H);

ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 10. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аспарагинат (6-010).

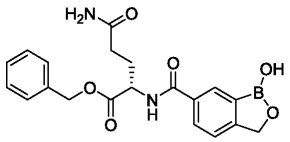


6-010

Это соединение получали из (S)-аспарагинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J=7,06 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8,0, 1,76 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 6.82 (br s, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H); ESI-MS m/z 397 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,39% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 11. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-глутаминат (6-011).

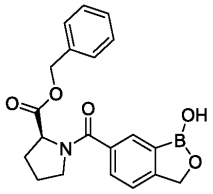


6-011

Это соединение получали из (S)-глутаминбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8,2, 1,54 Гц, 1H), 7.49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 6.97 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.78-4.90 (m, 1H), 2.58-2.81 (m, 2H); ESI-MS m/z 383 [M+H]; чистота согласно HPLC: 98,69% (220 нм), 97,33% (254 нм).

Пример 12. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-пролинат (6-012).

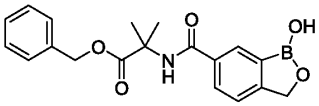


6-012

Это соединение получали из (S)-пролинбензилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.41-7.13 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 2H), 4.55 (dd, J=7,9, 4,41 Гц, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.99-1.76 (m, 3H); ESI-MS: m/z 366 [M+H]; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 13. Бензил-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-2-метилпропаноат (6-013).



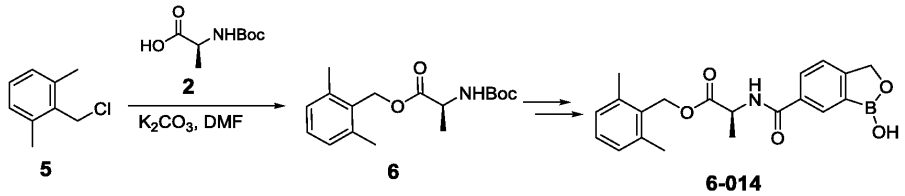
6-013

Это соединение получали из бензил-2-амино-2-метилпропаноата и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, J=7,94, 1,32 Гц, 1H),

7.47 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 5.04 (d, J=13,67 Гц, 4H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS m/z 354 [M+H]; чистота согласно HPLC: 99,78% (220 нм), 100% (254 нм).

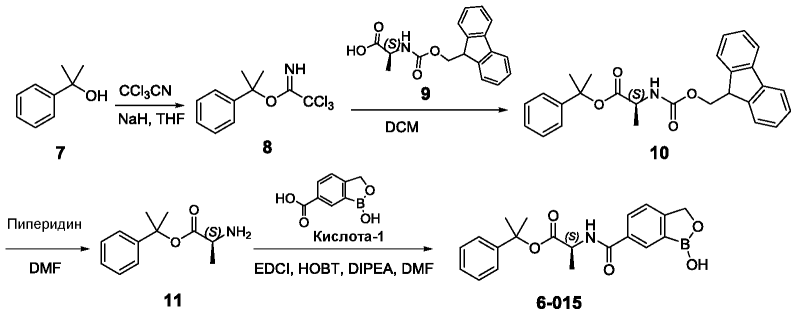
Пример 14. 2,6-Диметилбензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-014).



Смесь соединения 5 (775 мг, 5,00 ммоль), соединения 2 (1,00 г, 5,25 ммоль) и K_2CO_3 (1,38 г, 10,0 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 10°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 10:1 до 5:1) с получением соединения 6 (1,3 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. Сходным образом с последней стадией примера 1 соединение 6-014 получали через еще две стадии после соединения 6.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.82 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, J=7,5 Гц, 2H), 5.21-5.08 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.43 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.37 (d, J=7,1 Гц, 3H); ESI-MS: m/z 390 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 98,83% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 15. 2-Фенилпропан-2-ил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-015).



К раствору соединения 7 (1,36 г, 10 ммоль) в сухом THF (20 мл) медленно добавляли NaH (60% в минеральном масле, 240 мг, 10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли CCl_3CN (1,43 г, 10 ммоль) при 0°C, полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме и остаток суспендировали в гексане (20 мл) и MeOH (1 мл). Твердое вещество удаляли путем фильтрации и промывали гексаном (3×5 мл). Фильтрат концентрировали досуха с получением соединения 8 (2,4 г, выход 86%) в виде желтого масла.

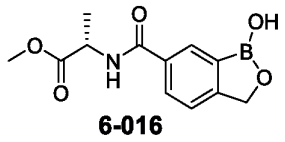
Раствор соединения 8 (837 мг, 3 ммоль) и соединения 9 (622 мг, 2 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. TLC (PE:EA = 5:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью потреблено. Суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 10:1 до 5:1) с получением соединения 10 (850 мг, выход 98%) в виде желтого масла.

К раствору соединения 10 (429 мг, 1 ммоль) в DMF (5 мл) медленно добавляли пиперидин (85 мг, 1 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. TLC (PE:EA = 5:1) указывала на то, что исходное вещество было полностью потреблено. Суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха в вакууме с получением соединения 11 (200 мг, выход 97%) в виде желтого масла.

К раствору кислоты-1 (178 мг, 1 ммоль), соединения 11 (207 мг, 1 ммоль), EDCI (384 мг, 2 ммоль) и HOBT (270 мг, 2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (387 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение ночи и затем очищали посредством преп. HPLC с получением 6-015 (50 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46 (q, J=7,3 Гц, 1H), 1.69 (d, J=8,4 Гц, 6H), 1.42 (d, J=7,50 Гц, 3H). ESI-MS m/z 390 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 98,55% (220 нм), 98,90% (254 нм).

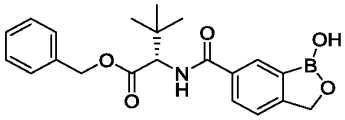
Пример 16. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-016).



Это соединение получали из (S)-аланинметилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45 (quint, J=7,2 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.37 (d, J=7,2 Гц, 3H); ESI-MS m/z 264 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 17. Бензил-(S)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноат (6-017).

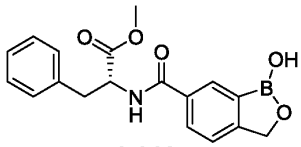


6-017

Это соединение получали из бензил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 5.18 (d, J=12,5 Гц, 1H), 5.11 (d, J=12,5 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 1.02 (s, 9H); ESI-MS m/z 382 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 18. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-D-фенилаланинат (6-018).

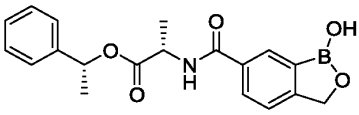


6-018

Это соединение получали из бензил-(S)-фенилаланинметилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.87 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (dd, J=7,9, 1,32 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.68 (ddd, J=9,7, 7,7, 5,5 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H); ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,83% (220 нм), 95,71% (254 нм).

Пример 19. (R)-1-Фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-019).

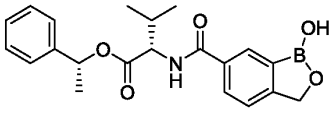


6-019

Это соединение получали из (R)-1-фенилэтан-1-ола, соединения 2 и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s 1H), 8.80 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (t, J=6,8 Гц ,1H), 1.43-1.41 (m, 6H); ESI-MS m/z 376 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 99,63% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 20. (R)-1-Фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-020).

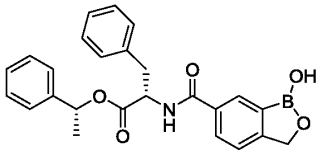


6-020

Это соединение получали из (R)-1-фенилэтан-1-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,6 Гц ,1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 5.83 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.23-2.18 (m, 3H), 0.98 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 3H); ESI-MS m/z 404 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 99,80% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 21. (R)-1-фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-фенилаланинат (6-021).

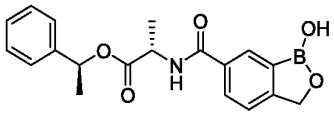


6-021

Это соединение получали из (R)-1-фенилэтан-1-ола, N-BOC-(S)-фенилаланина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.86 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 10H), 5.75 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.14 (d, J=7,6 Гц, 3H), 1.30 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 452 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 99,22% (220 нм), 98,01% (254 нм).

Пример 22. (S)-1-фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-022).



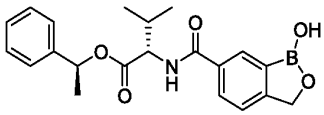
6-022

Это соединение получали из (S)-1-фенилэтан-1-ола, N-BOC-(S)-аланина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 5.79 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.49 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1.45 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1.36 (d, J=7.6 Гц, 3H);

ESI-MS m/z 376 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 94,63% (220 нм), 91,44% (254 нм).

Пример 23. (S)-1-Фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-023).

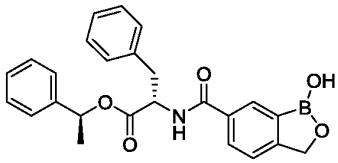


6-023

Это соединение получали из (S)-1-фенилэтан-1-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.87 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.51 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.91-0.89 (m, 6H); ESI-MS m/z 404 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 98,86% (220 нм), 98,19% (254 нм).

Пример 24. (S)-1-фенилэтил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-фенилаланинат (6-024).

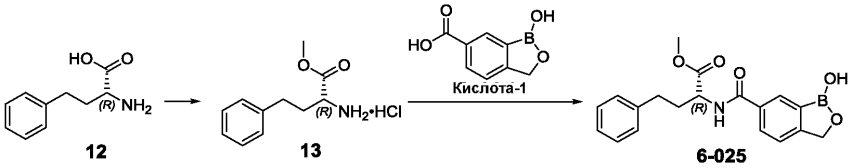


6-024

Это соединение получали из (S)-1-фенилэтан-1-ола, N-BOC-(S)-фенилаланина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.31-7.17 (m, 10H), 5.85 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.49 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 452 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 98,92% (220 нм), 98,77% (254 нм).

Пример 25. Метил-(R)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-4-фенилбутаноат (6-025).



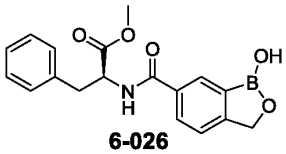
Через раствор соединения 12 (1 г, 5,6 ммоль) в MeOH (40 мл) барботировали газообразный HCl при 0°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали досуха при 35°C. Остаток промывали MTBE и

фильтровали с получением соединения 13 (0,80 г, 73%), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 6-025 получали из 13 и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.33 (br s, 1H), 8.86 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J=7,9, 1,76 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62-2.83 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H); ESI-MS m/z 354 [M+H]; чистота согласно HPLC: 99,62% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 26. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-фенилаланинат (6-026).



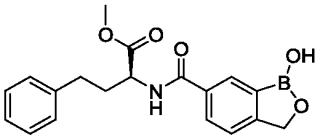
6-026

Это соединение получали из (S)-фенилаланинметилового сложного эфира и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.62-4.74 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05-3.22 (m,2H);

ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,08% (220 нм), 99,48% (254 нм).

Пример 27. Метил-(S)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-4-фенилбутаноат (6-027).

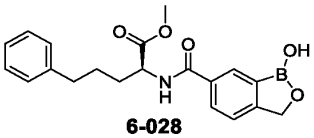


6-027

Это соединение получали из (S)-2-амино-4-фенилбутановой кислоты и кислоты-01 сходным образом с примером 25.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.86 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,78 Гц, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.35-4.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61-2.83 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H); ESI-MS m/z 354 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,39% (220 нм).

Пример 28. Метил-(S)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-5-фенилпентаноат (6-028).

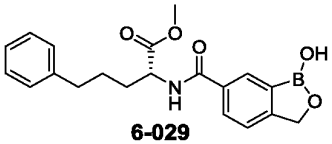


6-028

Это соединение получали из (S)-2-амино-5-фенилпентановой кислоты и кислоты-01 сходным образом с примером 25 с последующим хиральным разделением посредством хиральной HPLC.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.78 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (dd, J=7,9, 1,13 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.48 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (t, J=6,65 Гц, 2H), 1.83 (q, J=7,53 Гц, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H); ESI-MS m/z 389 $[M+Na]^+$; чистота согласно HPLC: 98,89% (220 нм), 98,87% (254 нм).

Пример 29. Метил-(R)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-5-фенилпентаноат (6-029).

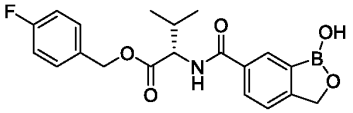


6-029

Это соединение получали из (R)-2-амино-5-фенилпентановой кислоты и кислоты-01 сходным образом с примером 25 с последующим хиральным разделением посредством хиральной HPLC.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.78 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J=7,9, 1,38 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.48 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.61 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1.82 (q, J=7,7 Гц, 2H), 1.60-1.76 (m, 2H); ESI-MS m/z 368 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,74% (220 нм), 98,50% (254 нм).

Пример 30. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-030).

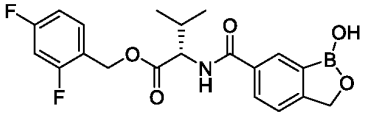


6-030

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7.21 (t, J=9,6 Гц, 2H), 5.19 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.13 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2.21 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 386 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,85% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 31. 2,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-031).

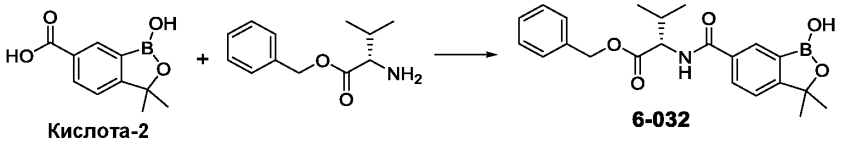


6-031

Это соединение получали из 2,4-дифторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.55-7.46 (m, 4H), 5.18 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.11 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.28 (t, J=7,7 Гц, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.88 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 404 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,32% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 32. Бензил-(1-гидрокси-3,3-диметил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-032).

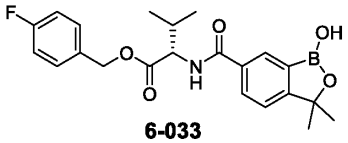


Кислота-2 6-032

Это соединение получали из кислоты-02 (WO 2012109164 A1) и (S)-валинбензилового сложного эфира сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 5.19 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.15 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2.22 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 396 [M+H]; чистота согласно HPLC: 98,56% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 33. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-3,3-диметил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-033).

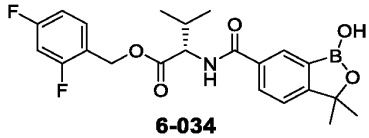


6-033

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-02 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.20 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.10 (d, J=12,4 Гц, 1H) 4.34 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2.20 (t, J=5,6 Гц, 1H), 1.47 (s, 6H), 0.99 (d, J=5,6 Гц, 3H), 0.90 (d, J=5,6 Гц, 3H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,59% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 34. 2,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-3,3-диметил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-034).



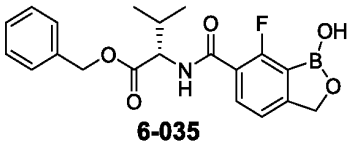
6-034

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-02 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.56 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5.16 (q, J=12,4, 26,8 Гц, 2H), 4.31 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 6H 0.98 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0.88 (d, J=7,2 Гц, 3H); ESI-MS

m/z 432 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,84% (220 нм), 100% (254 нм).

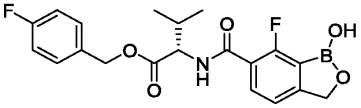
Пример 35. Бензил-(7-фтор-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-035).



6-035

Это соединение получали из бензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-03 сходным образом с примером 1. ESI-MS m/z 386 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 36. 4-Фторбензил-(7-фтор-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-036).

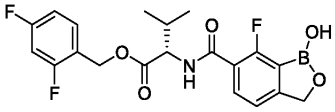


6-036

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-03 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.20-5.11 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 0.94-.091 (m, 6H); ESI-MS m/z 404 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 37. 2,4-Дифторбензил-(7-фтор-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-037).

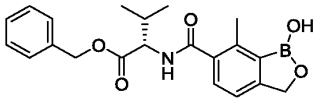


6-037

Это соединение получали из 2,4-дифторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-03 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 5.24-5.13 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 6H); ESI-MS m/z 422 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,88% (220 нм), 97,81% (254 нм).

Пример 38. Бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-038).

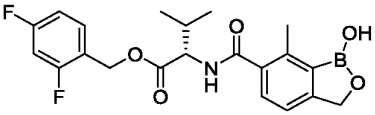


6-038

Это соединение получали из кислоты-04 и (S)-валинбензилового сложного эфира сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.41-7.23 (m, 7H), 5.16 (dd, J=12,4 Гц, J=20,0 Гц, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.94 (d, J=5,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 382 [M+H]; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 39. 2,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-039).

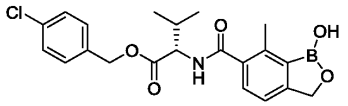


6-039

Это соединение получали из 2,4-дифторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 5.24-5.13 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,88% (220 нм), 97,81% (254 нм).

Пример 40. 4-Хлорбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-040).

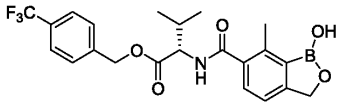


6-040

Это соединение получали из 4-хлорбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.32 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.15 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3 H), 2.19 -1.99 (m, 1H), 0.92 (d, J=6,6 Гц, 6H) ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,85% (220 нм), 98,66% (254 нм).

Пример 41. 4-Трифторметилбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-041).

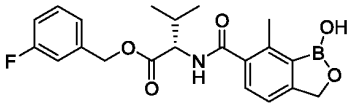


6-041

Это соединение получали из 4-трифторметилбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.74 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7.62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (s, 2H) 4.36 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (dq, J=13,56, 6,65 Гц, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H); ESI-MS m/z 450 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,98% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 42. 3-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-042).

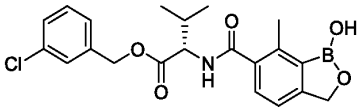


6-042

Это соединение получали из 3-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.44 (q, J=7,36 Гц, 1H), 7.35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 -2.13 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,98% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 43. 3-Хлорбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-043).

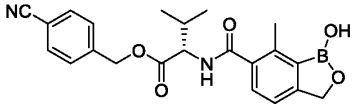


6-043

Это соединение получали из 3-хлорбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.17 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,62 Гц,); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,67% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 44. 4-Цианобензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-044).

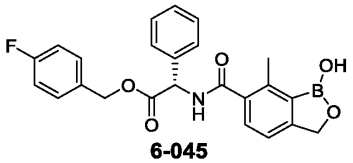


6-044

Это соединение получали из 4-цианобензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.65 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8,28 Гц, 2H), 7.62 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J=6,7, 1,63 Гц, 6H); ESI-MS m/z 407 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,14% (220 нм), 98,60% (254 нм).

Пример 45. 4-Фторбензил-(S)-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-2-фенилацетат (6-045).

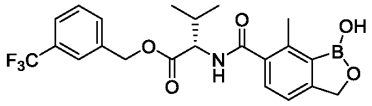


6-045

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-фенилглицина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.45 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 6H), 7.20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.14 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.67 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,70% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 46. 3-Трифторметилбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-046).

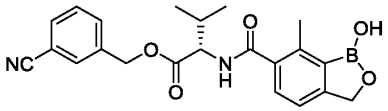


6-046

Это соединение получали из 3-трифторметилбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.56 - 7.83 (m, 4H), 7.15 - 7.39 (m, 2H), 5.27 (d, J=1,8 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,1 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (dd, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 0.93 (d, J=6,17 Гц, 6H); ESI-MS m/z 450 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,75% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 47. 3-Цианобензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-047).

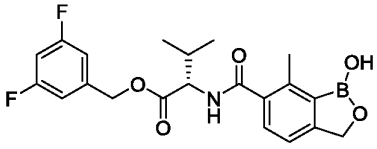


6-047

Это соединение получали из 3-цианобензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (dq, J=13,45, 6,69 Гц, 1H), 0.94 (d, J=6,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 407 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,71% (220 нм), 94,02% (254 нм).

Пример 48. 2,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-048).

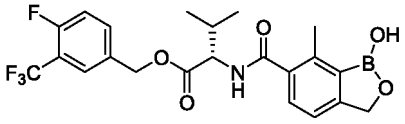


6-048

Это соединение получали из 2,4-дифторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.36 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (d, J=6,6 Гц, 1H), 0.95 (dd, J=6,84, 2,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,91% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 49. 4-Фтор-3-(трифторметил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-049).

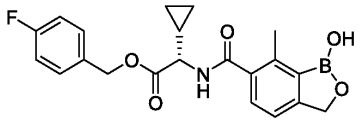


6-049

Это соединение получали из 4-фтор-3-трифторметилбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 0.93 (d, J=7,1 Гц, 6H); ESI-MS m/z 468 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,57% (220 нм), 97,23% (254 нм).

Пример 50. 4-Фторбензил-(S)-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-2-фенилацетат (6-050).

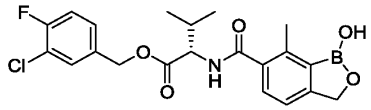


6-050

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-циклопропилглицина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8.83 (s., 1H), 7.45 (s., 2H), 7.36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 5.24 - 5.09 (m, 2H), 4.97 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.44 (d, J=4,9 Гц, 3H), 1.19 (s, 1H), 0.60 - 0.35 (m, 4H); ESI-MS m/z 398 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,52% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 51. 3-Хлор-4-фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-051).

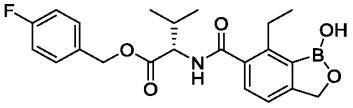


6-051

Это соединение получали из 3-хлор-4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,56% (220 нм), 98,25% (254 нм).

Пример 52. 4-Фторбензил-(7-этил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-052).

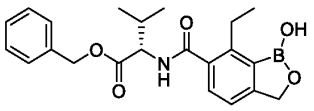


6-052

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-05 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.13 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1.06 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0.92 (d, J=4,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,93% (220 нм), 95,38% (254 нм).

Пример 53. Бензил-(7-этил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-053).

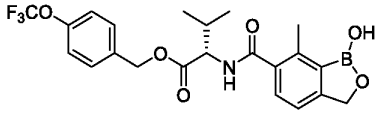


6-053

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-05 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.36 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2.84 (q, J=7,2 Гц, J=7,6 Гц, 2H), 2.16 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1.07 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0.92 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 396 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,21% (220 нм), 95,72% (254 нм).

Пример 54. 4-Трифторметоксибензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-054).



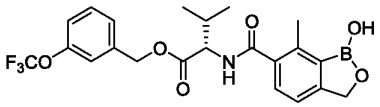
6-054

Это соединение получали из 4-трифторметоксибензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.36 - 5.08 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 -

2.07 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,17 Гц, 6H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,63% (220 нм), 95,53% (254 нм).

Пример 55. 3-Трифторметоксибензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-055).

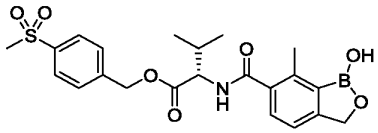


6-055

Это соединение получали из 3-трифторметоксибензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.33 (d, J=7,50 Гц, 2H), 7.21 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.29 - 5.17 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (dq, J=13,51, 6,82 Гц, 1H), 0.94 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.92 (d, J=6,6 Гц, 3H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 56. 4-(Метилсульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-056).

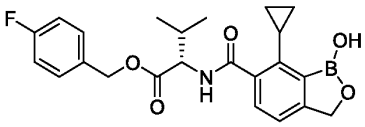


6-056

Это соединение получали из 4-(метилсульфонил)бензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.93 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7.67 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 460 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 57. 4-Фторбензил-(7-этил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-057).

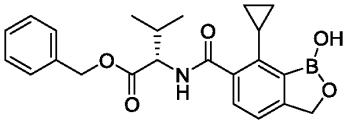


6-057

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-06 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.47 (t, J=6,0 Гц, 2H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 4H), 5.19 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.15-2.13 (m, 2H), 0.94 (d, J=4,4 Гц, 6H), 0.77 (d, J=5,2 Гц, 4H); ESI-MS m/z 426 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,89% (220 нм), 99,55% (254 нм).

Пример 58. Бензил-(7-этил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-058).

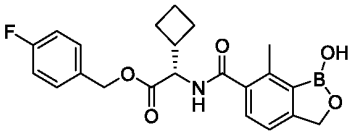


6-058

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-06 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.22 (t, J=5,2 Гц, 2H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 6H), 0.79-0.76 (m, 4H); ESI-MS m/z 408 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,97% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 59. 4-Фторбензил-(S)-2-циклобутил-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)ацетат (6-059).



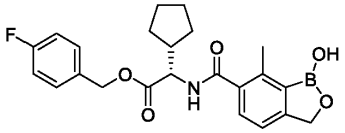
6-059

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-

циклобутилуксусной кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=8,38, 5,7 Гц, 2H), 7.32 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 5.23 - 5.02 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (dd, J=9,3, 7,5 Гц, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 - 1.71 (m, 6H); ESI-MS m/z 412 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,85% (220 нм), 94,70% (254 нм).

Пример 60. 4-Фторбензил-(S)-2-циклопентил-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)ацетат (6-060).

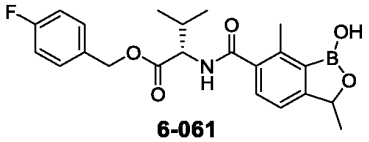


6-060

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилуксусной кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=8,6, 5,51 Гц, 2H), 7.31 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 5.19 - 5.07 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.29 (t, J=8,2 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.80 - 1.38 (m, 8H); ESI-MS m/z 426 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,85% (220 нм), 94,70% (254 нм).

Пример 61. 4-Фторбензил-(3,7-диметил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-061).

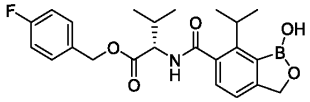


6-061

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-07 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.39 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,31% (220 нм), 99,01% (254 нм).

Пример 62. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-изопропил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-062).

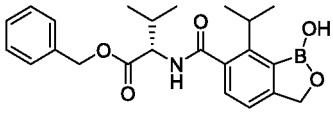


6-062

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-08 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.19 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 6H), 0.87 (t, J=3,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 428 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,85% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 63. Бензил-(1-гидрокси-7-изопропил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-063).

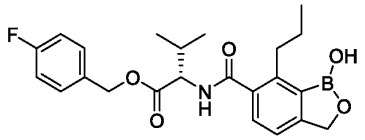


6-063

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-08 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.19 (t, J=1,6 Гц, 2H), 5.12 (d, J=2,4 Гц, 1H); 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 6H), 0.91 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,91% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 64. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-пропил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-064).

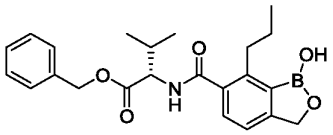


6-064

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-09 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, J=3,2 Гц, 6H), 0.81 (t, J=7,2 Гц, 3H); ESI-MS m/z 428 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,59% (220 нм), 93,52% (254 нм).

Пример 65. Бензил-(1-гидрокси-7-изопропил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-065).

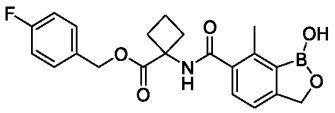


6-065

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-09 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.41-7.24 (m, 7H), 5.17 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2.85 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, J=3,2 Гц, 6H), 0.81 (t, J=7,6 Гц, 3H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,53% (220 нм), 94,89% (254 нм).

Пример 66. 4-Фторбензил-1-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоксилат (6-066).

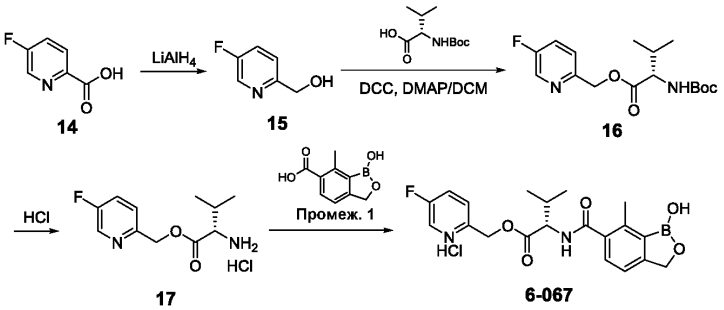


6-066

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутан-1-карбоновой кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J=5,7 Гц, 2H), 7.43 (dd, J=8,4, 5,7 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.60 -2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.78 (m, 2H); ESI-MS m/z 398 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,46% (220 нм), 97,78% (254 нм).

Пример 67. (5-Фторпиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-067).



Смесь 14 (500 мг, 4 ммоль) и $LiAlH_4$ (202 мг, 5 ммоль) в THF (10 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили насыщенным натрия тартратом калия (0,8 мл) при 15°C и затем фильтровали. Смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (5 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 15 (236 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.76 (s, 2H).

Смесь 15 (1 г, 8 ммоль), DCC (3 г, 16 ммоль), DMAP (96 мг, 786 мкмоль) и N-BOC-(S)-валина (2 г, 9 ммоль) в DCM (5 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EtOAc = 5:1) с получением 16

(1,3 г, 51%) в виде желтой жидкости.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 3.91 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.87 (d, J=6,4 Гц, 6H).

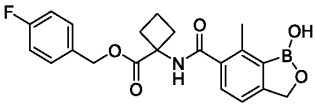
К смеси 16 (1,3 г, 4 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли HCl/EtOAc (6M, 10 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 17 (800 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 6H).

Соединение 6-067 получали из 17 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.55 (d, J=2,4 Гц, 1H) 7.78 (td, J=8,8, 3,6 Гц, 1H) 7.56 (dd, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 7.34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 401 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 68. 4-Фторбензил-1-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)циклопропан-1-карбоксилат (6-068).

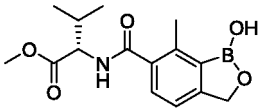


6-066

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.20 (t, J=7,7 Гц, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.17 (s, 2H); ESI-MS m/z 384 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,30% (220 нм), 98,64% (254 нм).

Пример 69. Метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-069).

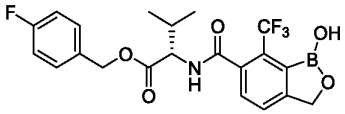


6-069

Это соединение получали из (S)-валинметилового сложного эфира и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.35 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.29 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (d, J=7,1 Гц, 1H), 0.94 (d, J=4,2 Гц, 3H), 0.92 (d, J=4,2 Гц, 3H); ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,96% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 70. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-(трифторметил)-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-070).

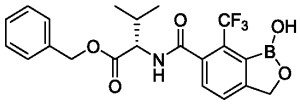


6-070

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-10 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.22 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.23-5.21 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H); ESI-MS m/z 454 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,51% (220 нм), 98,43% (254 нм).

Пример 71. Бензил-(1-гидрокси-7-(трифторметил)-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-071).



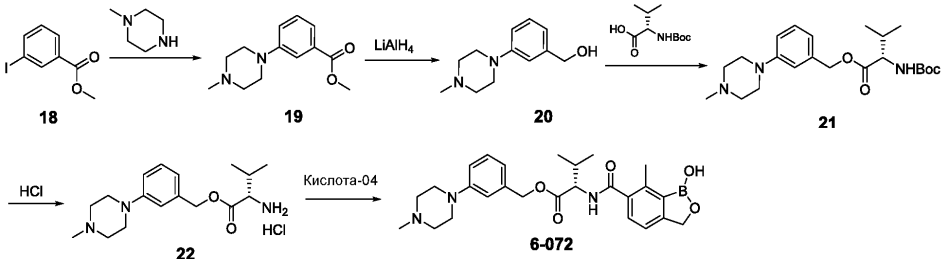
6-071

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-10 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.21 (br s, 1H), 8.87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.40 (s, 6H), 525-5.13 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 0.92 (d, J=3,6 Гц, 6H); ESI-MS

m/z 436 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,07% (220 нм), 93,03% (254 нм).

Пример 72. 3-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-072).



Смесь 18 (5,00 г, 19,1 ммоль), N-метилпиперазина (5,73 г, 57,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3,49 г, 3,82 ммоль), Cs_2CO_3 (12,4 г, 38,2 ммоль) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (3,56 г, 5,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали и трижды продували N_2, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Затем смесь охлаждали до 15°C, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 20:1) с получением 19 (1,40 г, 31%) в виде коричневого масла.

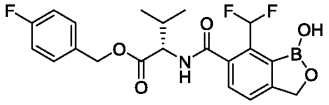
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7,7, 2,4 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 4H), 2.62 - 2.65 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). К раствору 19 (1,40 г, 5,98 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (454 мг, 12,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора калия натрия тартрата (3 мл), образовавшийся осадок собирали, фильтровали для удаления осадка. Органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 20:1) с получением 20 (530 мг, 43%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.32 - 3.05 (m, 4H), 2.66 - 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). К раствору 20 (530 мг, 2,57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли N-Boc-(S)-валин (670 мг, 3,08 ммоль), DCC (795 мг, 3,86 ммоль) и DMAP (62,8 мг, 0,514 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (DCM/MeOH = 20:1) с получением 21 (600 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. К раствору 21 (200 мг, 0,493 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли HCl/EtOAc (4M, 2 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме, образовавшийся осадок собирали путем фильтрации с получением 22 (120 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 6-072 получали из 22 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.79 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.11 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H) 2.17 (br s, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 480 [M+H]; чистота согласно HPLC: 98,26% (220 нм), 99,95% (254 нм).

Пример 73. 4-Фторбензил-(7-(дифторметил)-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-073).

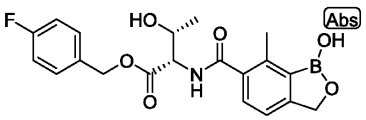


6-073

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-11 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.22 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7.04 (t, J=54,8 Гц, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.39-4.31 (m, 1H), 2.15 (td, J=13,6, 6,4 Гц, 1H), 0.97-0.83 (m, 6 H); ESI-MS m/z 436 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,74% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 74. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-треонинат (6-074).



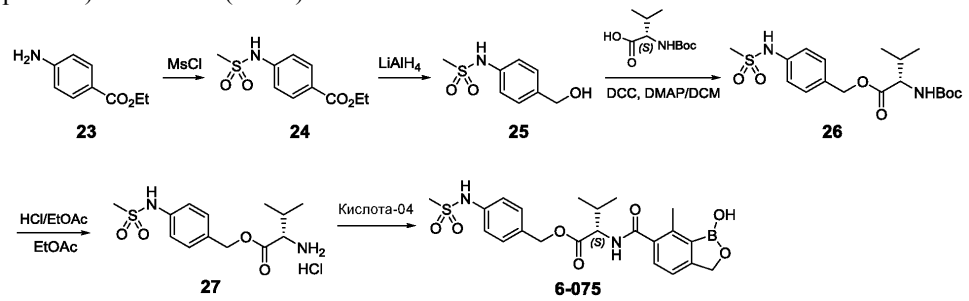
6-074

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-треонина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m,

3H), 5.25 - 5.10 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.84 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4.52 (dd, J=3,6, 8,2 Гц, 1H), 4.20 (br s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.16 (d, J=6,3 Гц, 3H); ESI-MS m/z 402 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,36% (220 нм), 97,90% (254 нм).

Пример 75. 4-(Метилсульфонамидо)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-074).



К раствору 23 (5,0 г, 30 ммоль) и пиридина (7,0 г, 91 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли MsCl (4,0 г, 36 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,4 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) при 0°C и затем экстрагировали DCM (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 24 (7,0 г, 95%) в виде красного твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.39 (t, J=6,4 Гц, 3H).

К смеси 24 (2,0 г, 8,0 ммоль) в THF (30 мл) добавляли $LiAlH_4$ (468 мг, 12,0 ммоль) медленно при 0°C и затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили 0,5 мл насыщенного натрия калия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 25 (300 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

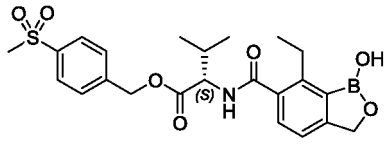
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.16 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.44 (d, J=4,4 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H).

Смесь 25 (500 мг, 2,50 ммоль,), N-BOC-(S)-валина (1,2 г, 5,5 ммоль), DCC (1 г, 5 ммоль) и DMAP (30 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 2:1) с получением 26 (600 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. К раствору 26 (600 мг) в EtOAc (100 мл) по каплям добавляли смесь HCl/EtOAc (6M, 2 мл) и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 27 (400 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Соединение 6-075 получали из 27 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.26-7.14 (m, 3H), 5.19-5.05 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.01-2.94 (m, 3H), 2.43 (s, 3H) 2.14 (q, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 1.00-0.89 (m, 6H); ESI-MS m/z 475 [M+H]; чистота согласно HPLC: 97,85% (220 нм), 92,14% (254 нм).

Пример 76. 4-(Метилсульфонил)бензил-(7-этил-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-076).

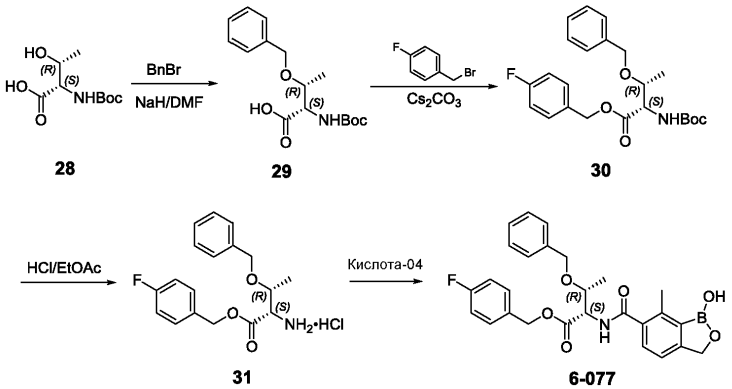


6-076

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-05 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.32-5.25 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.20-2.15 (s, 1H), 1.06 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1.00 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0.95 (d, J=7,0 Гц, 3H); ESI-MS m/z 474 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,27% (220 нм), 98,06% (254 нм).

Пример 77. 4-Фторбензил-O-бензил-N-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-треонинат (6-077).



К раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-треонина (1,00 г, 4,56 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (401 мг, 10,0 ммоль) при -15°C. Затем добавляли бромметилбензол (858 мг, 5,02 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) показывала, что была детектирована целевая масса. Реакционную смесь гасили путем добавления водн. 1M HCl до pH 4 и экстрагировали EtOAc 15 мл (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом 5 мл, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C8 100×30 5 мкм; жидкая фаза: [A-TFA/H_2O=0,075% об./об.; B-ACN; B%: 35%-55%, 12 мин]). После очистки посредством преп. HPLC элюент концентрировали для удаления органического растворителя. Оставшийся водный раствор сушили лиофилизационной сушкой с получением 29 (1,00 г, 71%) в виде белого твердого вещества. К раствору 29 (1,00 г, 3,23 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,55 ммоль) при 0°C. Затем добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (672 мг, 3,55 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 8 ч. HPLC указывал на завершение реакции, целевая масса была детектирована согласно LCMS. Реакционную смесь гасили путем добавления 15 мл воды и экстрагировали 45 мл EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом 20 мл, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством преп. HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; жидкая фаза: [A-10 mM NH_4HCO_3 в H_2O; B-ACN; B%: 45%-75%, 20 мин]). После очистки посредством преп. HPLC элюент концентрировали для удаления органического растворителя. Оставшийся водный раствор сушили лиофилизационной сушкой с получением 30 (610 мг, 45%) в виде желтого масла.

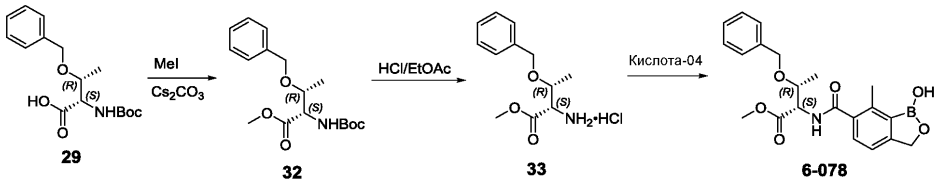
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.18 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6.97 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5.30 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.34 (dd, J=1,8, 9,7 Гц, 1H), 4.26 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Смесь 30 (501 мг, 1,20 ммоль) и HCl/EtOAc (4M, 3,00 мл) перемешивали при 15°C в течение 5 ч. TLC показывала, что реакция завершалась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 31 (410 мг, 97%-ный выход) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 6-077 получали из 31 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.13 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (dd, J=7,09, 4,0 Гц, 1H), 4.53 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.37 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.23 (d, J=6,2 Гц, 3H); ESI-MS m/z 492 [M+H]; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 78. Метил-O-бензил-N-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-треонинат (6-078).



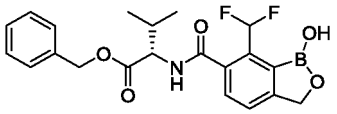
К раствору 29 (600 мг, 1,94 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (695 мг, 2,13 ммоль) при 0°C. Затем добавляли йодметан (303 мг, 2,13 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. HPLC указывала на завершение реакции, целевая массы была детектирована согласно LCMS. Реакционную смесь гасили путем добавления 15 мл воды и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом 15 мл, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством преп. HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; жидкая фаза: [A-10 мМ NH_4HCO_3 в H_2O; B-ACN; B%: 30%-60%, 20 мин]). После очистки посредством преп. HPLC элюент концентрировали для удаления органического растворителя. Остаточный водный раствор лиофилизировали с получением 32 (520 мг, 83%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.36 -7.24 (m, 5H), 5.31 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4.57 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.41-4.28 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Соединение 6-078 получали из 32 и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 77.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (br s, 1H), 8.47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 6H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (dd, J=4.2, 8,2 Гц, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.43 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4.09 (dd, J=4.4, 6,2 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 (br s, 3H), 1.23 (d, J=6,2 Гц, 3H); ESI-MS m/z 398 [M+H]; чистота согласно HPLC: 99,60% (220 нм), 97,96% (254 нм).

Пример 79. Бензил-(7-(дифторметил)-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-079).

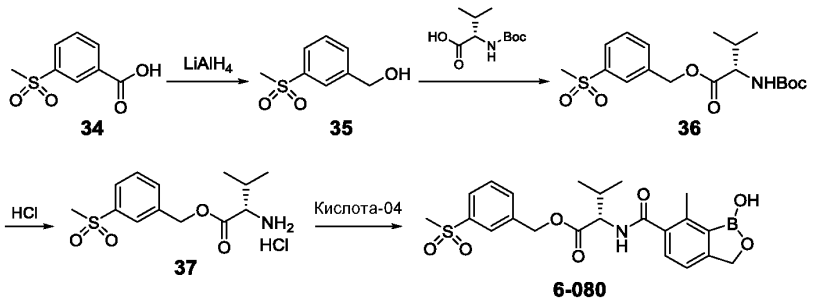


6-079

Это соединение получали из (S)-валинбензилового сложного эфира и кислоты-11 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.05 (t, J=54,8 Гц, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.17 (dq, J=13,6, 6,6 Гц, 1H), 0.94 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,93% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 80. 3-(Метилсульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-080).



К раствору 34 (2,00 г, 9,99 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (758 мг, 20,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора калия натрия тартрата (2 мл), собирали образовавшийся осадок, фильтровали для удаления осадка. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением 35 (1,40 г, 63%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_2$) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 4.82 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3.07 (s, 3H).

К раствору 35 (1,03 г, 5,52 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли N-Boc-(S)-валин (1,00 г, 4,60 ммоль), DCC (1,42 г, 6,90 ммоль) и DMAP (56,2 мг, 0,460 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (40°C) с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением 36 (1,20 г, 68%) в виде желтого масла.

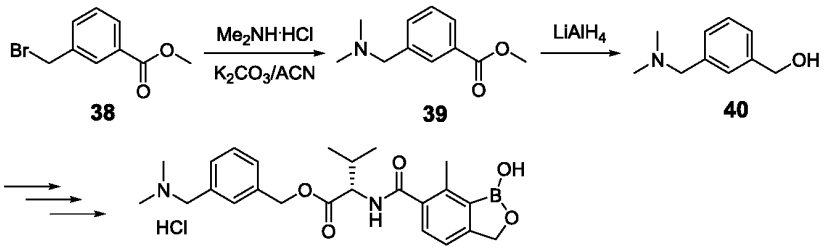
К раствору 36 (400 мг, 1,04 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (4M, 5,2 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении (40°C) для удаления растворителя. Затем образовавшийся осадок собирали, фильтровали с получением 37 (280 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 0.97 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0.93 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 6-080 получали из 37 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5.30 (s, 2 H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (dd, J=13,5, 6,84 Гц, 1H), 0.95 (d, J=6,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 460 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 81. 3-((Диметиламино)метил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-081).



6-081

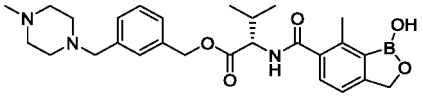
К раствору 38 (4,58 г, 20,0 ммоль) и $Me_2NH{\cdot}HCl$ (2,45 г, 30,0 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (11,1 г, 80,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, остаток промывали EtOAc (20 мл) и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 10:1) с получением 39 (1,6 г, 41%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). К раствору 39 (1,60 г, 8,28 ммоль) в THF (30 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (471 мг, 12,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным натрия калия тартратом (1,8 мл) при 0°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 40 (1,32 г, 96%) в виде желтого масла.

Соединение 6-081 получали из 40 и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4.25 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 439 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,97% (220 нм), 98,89% (254 нм).

Пример 82. 3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-082).

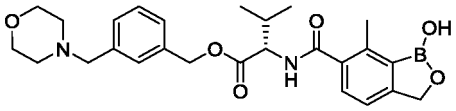


6-082

Это соединение получали из 38, 1-метилпиперазина и кислоты-04 сходным образом с примером 81.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 494 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,25% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 83. 3-(Морфолинометил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-083).

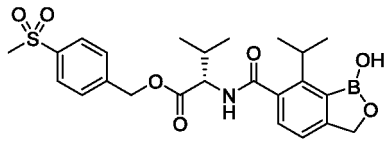


6-083

Это соединение получали из 38, 1-метилпиперазина и кислоты-04 сходным образом с примером 81.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.31 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7.21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 3H), 3.88 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.93-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 481 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,43% (220 нм), 94,91% (254 нм).

Пример 84. 4-(Метилсульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-изопропил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-084).

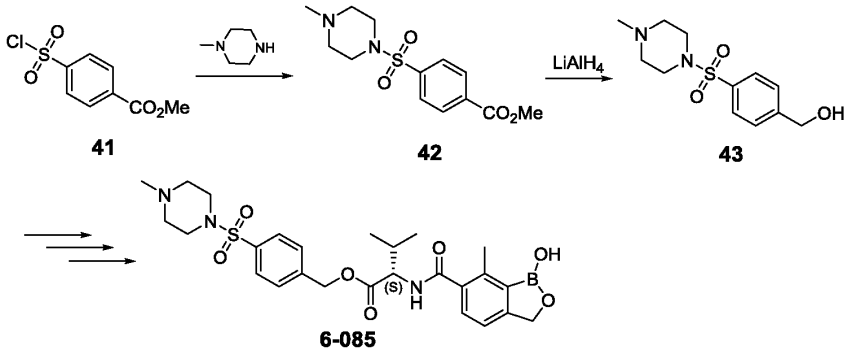


6-084

Это соединение получали из 4-(метилсульфонил)бензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-08 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.66 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3.20-3.18 (m, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.27 (t, J=6,4 Гц, 6H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 488 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,60% (220 нм), 97,23% (254 нм).

Пример 85. 4-((4-Метилпиперазин-1-ил)сульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-085).



К раствору 41 (1,0 г, 4,0 ммоль) и Et_3N (1,3 г, 13 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-метилпиперазин (1,1 г, 11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение часа и затем промывали H_2O (10 мл × 4), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 42 (700 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.83 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (br s, 4H), 2.48 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2.27 (s, 3 H).

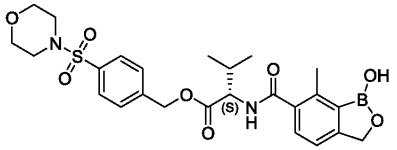
К раствору 42 (700 мг, 2,40 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (134 мг, 3,60 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли 0,5 мл насыщенного натрия калия тартрата и перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 43 (300 мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.48 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2.27 (s, 3H).

Соединение 6-085 получали из 43 и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.39-5.27 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.79 (d, J=12,4 Гц, 4H), 3.15 (d, J=9,2 Гц, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,4, 3,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 544 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 92,93% (220 нм), 88,77% (254 нм).

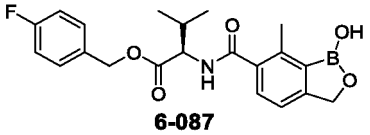
Пример 86. 4-(Морфолиносульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-086).



Соединение 6-086 получали сходным образом с примером 85 с использованием морфолина вместо 1-метилпиперазина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.73 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.67 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.36 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.83 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 531 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,94% (220 нм), 100% (254 нм).

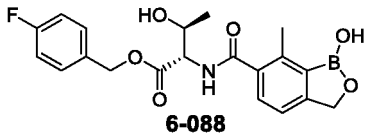
Пример 87. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-D-валинат (6-087).



Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(R)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=8,4, 5,73 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 5.16 (d, J=7,5 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,1 Гц, 1H), 2.45 - 2.41(m, 3H), 2.14 (dd, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,94% (220 нм), 99,52% (254 нм).

Пример 88. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аллотреонинат (6-088).

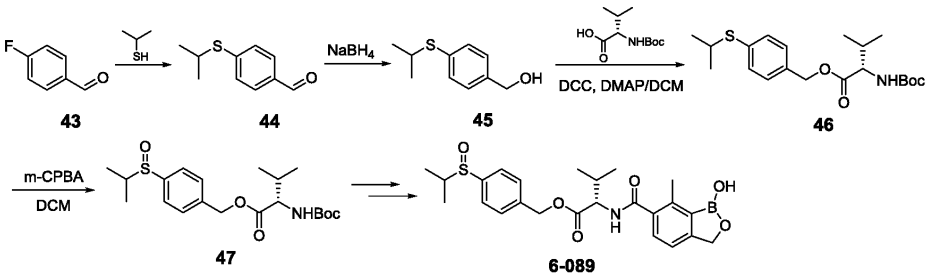


6-088

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(L)-аллотреонина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.44 (t, J=6,0 Гц, 2H), 7.33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.13 (d, J=3,2 Гц, 2H), 5.04 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.38 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4.00 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (d, J=6,0 Гц, 3H); ESI-MS m/z 402 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,86% (220 нм), 95,47% (254 нм).

Пример 89. 4-(Изопропилсульфинил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-089).



К раствору 43 (5,00 г, 40,3 ммоль) в DMSO (25 мл) добавляли пропан-2-тиол (3,38 г, 44,3 ммоль) и K_2CO_3 (11,1 г, 80,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 15°C и выливали в смесь льда и воды (30 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (15 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 44 (6,3 г, 87%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3.79-3.72 (s, 1H), 1.31 (d, J=7,6 Гц, 6H).

К раствору 44 (3,00 г, 16,6 ммоль) в THF (20 мл) и MeOH (4 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (755 мг, 20,0 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при 0°C, затем экстрагировали DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 45 (2,99 г, 99%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.295 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 1.28 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Смесь 45 (2,9 г, 15,9 ммоль), DCC (5,91 г, 28,6 ммоль), DMAP (194 мг, 1,6 мкмоль) и N-Boc-(S)-валина (3,46 г, 15,9 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением 46 (4,73 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

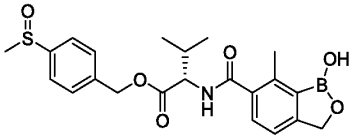
^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.27 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5.13 (q, J=17,2, 12,0, Гц, 2H), 4.25 (dd, J=4,0 Гц, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0.93 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0.84 (d, J=6,4 Гц, 3H).

К раствору 46 (1,00 г, 2,62 ммоль) в DCM (20 мл) порциями добавляли mCPBA (1,13 г, 6,55 ммоль) и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир:EtOAc=2:1) с получением 47 (0,82 г, выход 78,73%) в виде бесцветного масла.

Соединение 6-089 получали из 47 и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.26 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.17 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.95-0.91 (m, 9H); ESI-MS m/z 472 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,29% (220 нм), 99,18% (254 нм).

Пример 90. 4-(Метилсульфинил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-090).

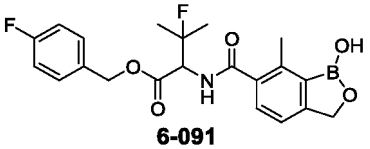


6-090

Соединение 6-090 получали из 4-(метилтио)бензилового спирта и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 89.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7.9- Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.6- Гц, 6H); ESI-MS m/z 444 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,44% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 91. 4-Фторбензил-3-фтор-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-091).

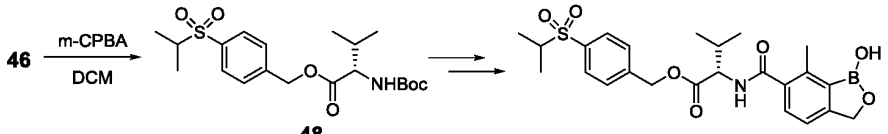


6-091

Это соединение получали из 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фтор-3-метилбутановой кислоты, 4-фторбензилового спирта и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.82 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=8,2, 6,0 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 5.20 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.76 (dd, J=16.1, 8,2 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 6H); ESI-MS m/z 418$[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,90% (220 нм), 95,67% (254 нм).

Пример 92. 4-(Изопропилсульфинил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-092).



48 6-090

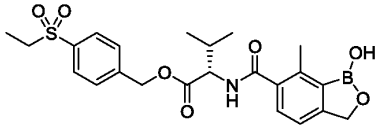
К раствору 46 (1,00 г, 2,62 ммоль) в DCM (20 мл) порциями добавляли mCPBA (2,13 г, 10,5 ммоль) и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением 48 (0,95 г, 88%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (d, J=6,4 Гц, 6H), 0.96 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.87 (d, J0=6,4 Гц, 3H).

Соединение 6-090 получали из 48 и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.84 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7.67 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7.32 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.12 (d, J=5,6 Гц, 6H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 488 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,98% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 93. 4-(Изопропилсульфинил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-093).

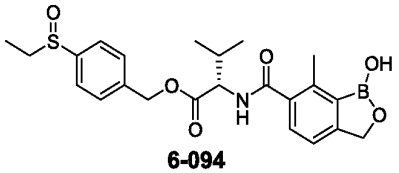


6-093

Соединение 6-093 получали сходным образом с примерами 89 и 92 с использованием этантиола вместо 2-пропантиола.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.89 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.68 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.30 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.08 (t, J=6,4 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 474 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,86% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 94. 4-(Этилсульфинил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-094).

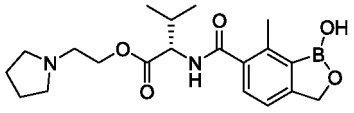


6-094

Соединение 6-093 получали сходным образом с примером 89 с использованием этантиола вместо 2-пропантиола.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.68-7.59 (m, 4H), 7.33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.05 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0.95-0.93 (m, 6H); ESI-MS m/z 458 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,56% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 95. 2-(Пирролидин-1-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-095).

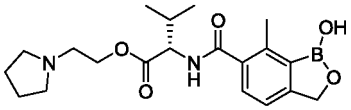


6-095

Это соединение получали из 2-пирролидиноэтанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (br s, 1,H), 7.40 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 4H), 0.97 (s, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 94,65% (220 нм), 94,92% (254 нм).

Пример 96. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-096).

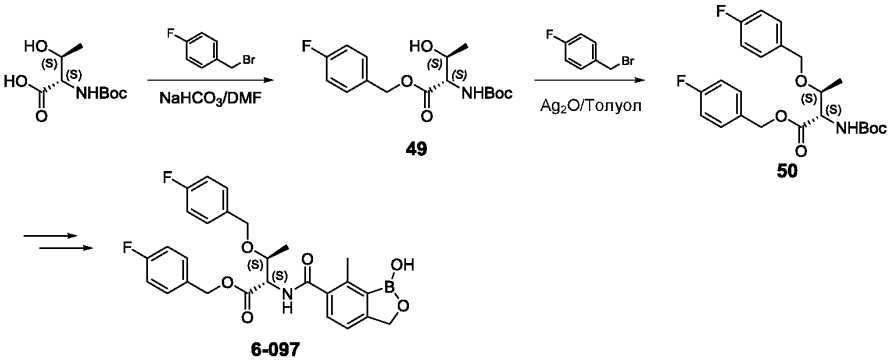


6-095

Это соединение получали из 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.41 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3.37 (s, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 0.97 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,13% (220 нм), 99,60% (254 нм).

Пример 97. 4-Фторбензил-O-(4-фторбензил)-N-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аллотреонинат (6-097).



К раствору N-BOC-(S)-аллотреонина (300 мг, 1,37 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли $NaHCO_3$ (345 мг, 4,10 ммоль) при 0°C. Затем по каплям добавляли 4-фторбензилбромид (310 мг, 1,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали MTBE (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 49 (400 мг, 89%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, J=4,8 Гц, 2H), 7.04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (s, 3H).

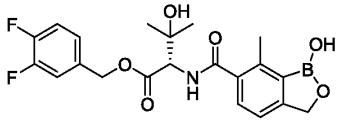
К раствору 49 (600 мг, 1,83 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли Ag_2O (1,27 г, 5,50 ммоль) и 4-фторбензилбромид (415 мг, 2,20 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. После фильтра-

ции фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. HPLC (TFA условия) с получением 50 (50 мг, 5,2%) в виде желтого масла.

Соединение 6-097 получали из 50 и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.40 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 5.14 (d, J=2,8 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.74 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 3.95 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J=6,4 Гц, 3H); ESI-MS m/z 510 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,37% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 98. 3,4-Дифторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-098).

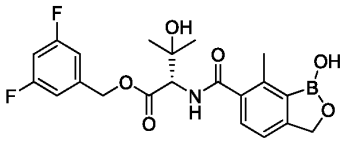


6-098

Это соединение получали из 3,4-дифторбензилового спирта, (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H) , 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,90% (220 нм), 95,33% (254 нм).

Пример 99. 3,5-Дифторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-099).

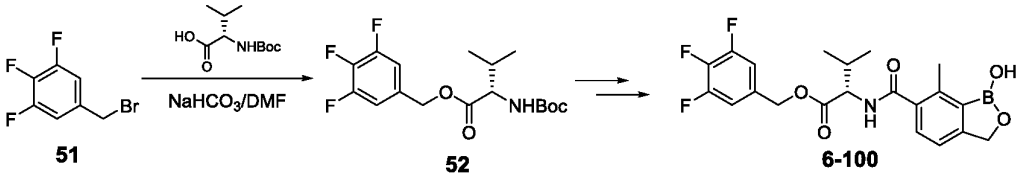


6-099

Это соединение получали из 3,5-дифторбензилового спирта, (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8,0 Гц, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, J=5,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 100. 3,4,5-Трифторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-100).



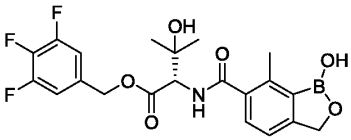
51 **52** **6-100**

К смеси N-Boc-(S)-валина (300 мг, 1,38 ммоль) и $NaHCO_3$ (347 мг, 4,14 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 51 (341 мг, 1,52 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Затем добавляли воду (5 мл), смесь экстрагировали MTBE (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (2 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 52 (1,4 г) в виде коричневого масла.

Соединение 6-100 получали из 52 и кислоты-04 сходным образом с последними двумя стадиями из примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.64-8.63 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ESI-MS m/z 436 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,52% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 101. 3,4,5-Дифторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-101).

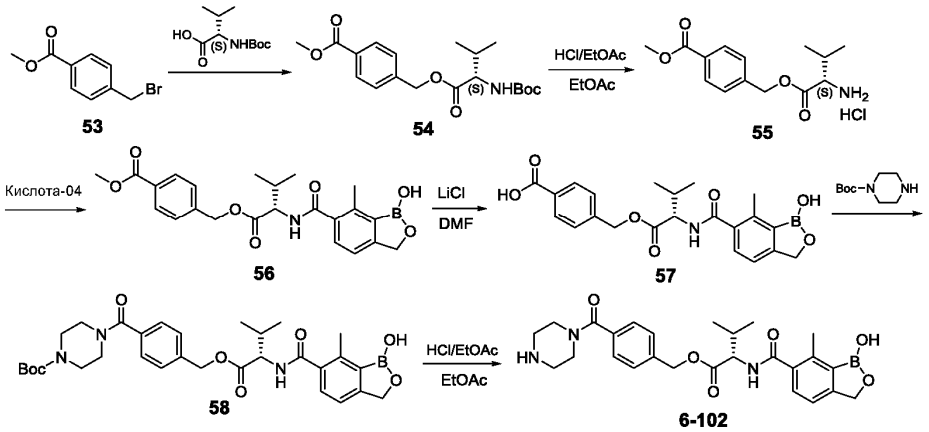


6-101

Это соединение получали из 3,4,5-трифторбензилового спирта, (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты и кислоты-04 сходным образом с примером 100.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,90% (220 нм), 95,33% (254 нм).

Пример 102. 4-(Пиперазин-1-карбонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-102).



К раствору N-Boc-(S)-валина (5,0 г, 23 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли $NaHCO_3$ (5,8 г, 69 ммоль) при 0°C. Затем по каплям добавляли 53 (5,27 г, 23 ммоль) при 0°C и затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и затем экстрагировали MTBE (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 54 (7,5 г, выход 88,7%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5.26-5.16 (m, 2H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.85 (d, J=6,8 Гц, 3H).

К раствору 54 (1,83 г, 5,00 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли HCl/EtOAc (4M, 12,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 55 (1,4 г, 93%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_2$) δ 8.97 (s, 2H), 8.00 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5.31-5.21 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.45-2.44 (m, 1H), 1.11 (s, J=7,2 Гц, 3H), 1.07 (d, J=6,8 Гц, 3H).

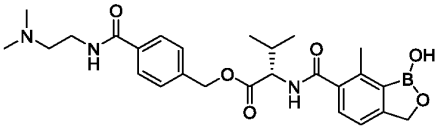
К раствору 55 (0,50 г, 2,6 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (1,49 г, 3,9 ммоль), TEA (1 г, 10,4 ммоль) и кислоту-04 (0,78 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 56 (1,14 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.25-5.22 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 1H), 0.94 (d, J=6,4 Гц, 6H).

К раствору 56 (440 мг, 1,00 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли LiCl (424 мг, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (20 мл), делали pH 5 с помощью 3M HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством преп. HPLC в кислотных условиях с получением 57 (30 мг, 7,1%) в виде белого твердого вещества. К раствору 57 (30 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (40 мг, 0,10 ммоль), TEA (21 мг, 0,21 ммоль) и N-Boc-пиперазин (14 мг, 0,077 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 88 (40 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{31}H_{40}BN_3O_8$ 593.29, m/z найдено 594.4 $[M+H]^+$. Раствор 58 (40 мг, 0,067 ммоль) и HCl/EtOAc (4M, 0,84 мл) в EtOAc (1 мл) перемешивали при 15°C в течение 30 мин. После фильтрации остаток очищали посредством преп. HPLC в атмосфере кислота состояние с получением 6-102 (11 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.47 (s, 4H), 7.33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, ^{1}H), 0.95 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 494 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,40% (220 нм), 96,27% (254 нм).

Пример 103. 4-((2-(Диметиламино)этил)карбамоил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-103).

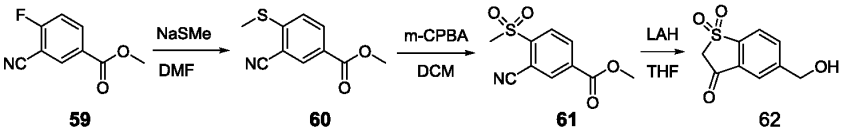


6-103

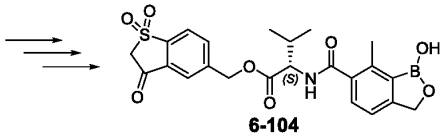
Соединение 6-103 получали сходным образом с 5 стадией из примера 102 с использованием N^1,N^1-диметилэтан-1,2-диамина вместо N-Boc-пиперазина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.37 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 5H), 2.19 (s, 6H), 2.17-2.13 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 6H); ESI-MS m/z 496 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,95% (220 нм), 98,33% (254 нм).

Пример 104. (1,1-Диоксидо-3-оксо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-104).



59 60 61 62



6-104

К раствору 59 (5,0 г, 28 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли MeSNa (13 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до 15°C, выливали в смесь льда и воды (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Образовывался осадок, который собирали после фильтрации с получением 60 (3,6 г, 62%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H) 2.61 (s, 3H).

К раствору 60 (3,00 г, 14,5 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли mCPBA (7,4 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 24 ч. К смеси добавляли воду (40 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Органическую фазу отделяли и промывали 5% NaOH (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. Na_2SO_3 (20 мл × 3) и рассолом (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 61 (2,9 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

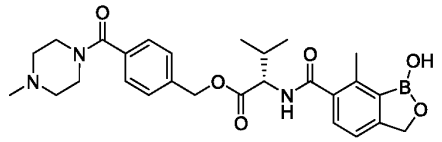
К раствору 61 (2,00 г, 8,36 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (634 мг, 16,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч. Смесь гасили насыщенным раствором калия натрия тартрата (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного 62 (1,2 г) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.3 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (s, 2H).

Соединение 6-104 получали из 62, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 484 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,53% (220 нм), 99,73% (254 нм).

Пример 105. 4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-105).



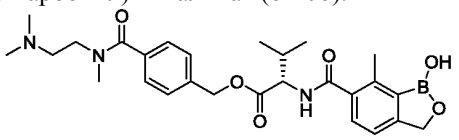
6-105

Соединение 6-105 получали сходным образом с примером 103 с использованием N-метилпиперазина вместо N-Boc-пиперазина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.05 (m, 4H),

2.74 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 6H); ESI-MS m/z 508[M+H]$^+$; чистота согласно HPLC: 95,08% (220 нм), 95,49% (254 нм).

Пример 106. 4-((2-(Диметиламино)этил)(метил)карбамоил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-106).

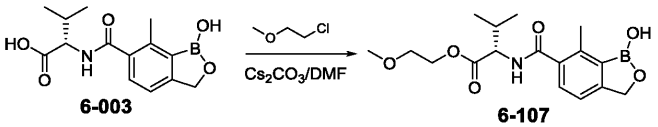


6-106

Соединение 6-106 получали сходным образом с примером 103 с использованием N^1,N^1,N^2-триметилэтан-1,2-диамина вместо N-Boc-пиперазина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.17-2.14 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 0.90 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 510[M+H]$^+$; чистота согласно HPLC: 97,33% (220 нм), 97,78% (254 нм).

Пример 107. 4-((2-(Диметиламино)этил)(метил)карбамоил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-107).

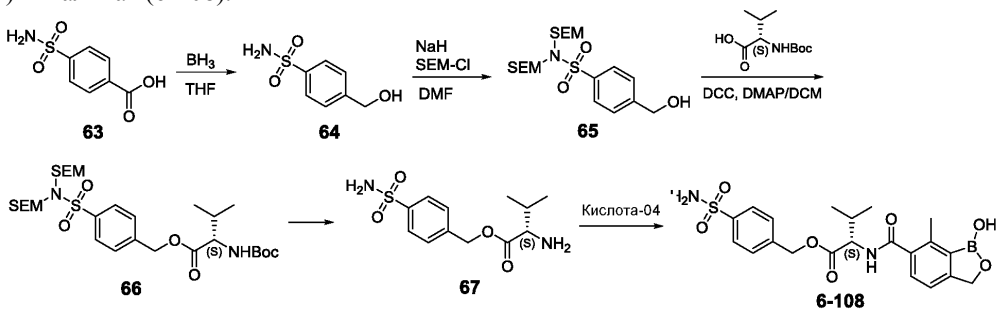


6-003 6-107

К раствору 6-003 (300 мг, 1,03 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли 2-хлорэтилметиловый простой эфир (116 мг, 1,24 ммоль) и Cs_2CO_3 (671 мг, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. Смесь очищали посредством преп. HPLC (TFA условия) с получением 6-107 (32 мг, 8,8%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H) 3.54 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 350[M+H]$^+$; чистота согласно HPLC: 98,34% (220 нм), 96,76% (254 нм).

Пример 108. 4-Сульфамоилбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-108).



63 64 65 66 67 6-108

К раствору 63 (5,0 г, 25 ммоль) в THF (100 мл) по каплям добавляли BH_3-Me_2S (7,55 г, 100 ммоль) при 0°C в течение 10 мин. После добавления смесь перемешивали при 10°C в течение 12 ч. Смесь по каплям гасили MeOH (100 мл) при 0°C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 64 (3 г, выход 64,47%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.29 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.57 (s, 2H).

Смесь 64 (1,5 г, 8,0 ммоль) и NaH (705 мг, 32 ммоль) в DMF (7 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и перемешивали в течение 12 мин, затем к смеси добавляли SEM-Cl (2,54 г, 15 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После гашения путем добавления 50 мл NH_4Cl при 10°C смесь экстрагировали MTBE (50 мл × 2), объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением 65 (2,2 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5.43 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.57 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3.34 (t, J=8,4 Гц ,4H), 0.74 (t, J=8,0 Гц, 4H), -0.07 (s, 18 H).

Смесь 65 (1 г, 2,23 ммоль), N-Boc-(S)-валина (533 мг, 2,45 ммоль), DCC (920 мг, 4,46 ммоль) и DMAP (27 мг, 223 мкмоль) в DCM (20 мл) дегазировали и трижды продували N_2, затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. После фильтрации и концентрирования при пониженном

давлении полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением 66 (1,2 г, 83%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_2$) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5.26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.77 (s, 4H), 4.29 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 3.48 (t, J=8,4 Гц, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.88-0.83 (m, 10H), -0.02 (s, 18 H).

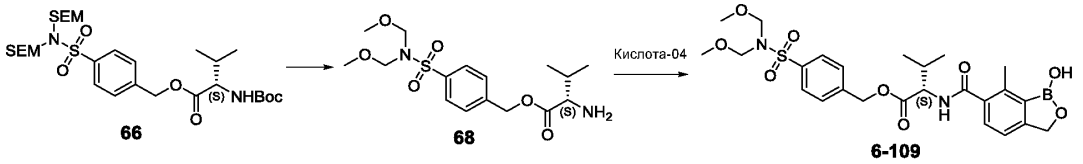
К смеси 66 (200 мг, 0,301 ммоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли AcCl (49 мг, 0,62 ммоль) и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 67 (30 мг, 34%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.62 (d, J=7,6 Гц, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 0.97 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 6-108 получали из 67 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (br s, 1H), 8.62 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.84 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.60 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.41-4.40 (m, 1H), 2.48 (s, 3 H), 2.22-2.18 (m, 1H), 0.97 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 461 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,53% (220 нм), 93,64% (254 нм).

Пример 109. 4-(N,N-бис(метоксиметил)сульфамоил)бензил(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-109).



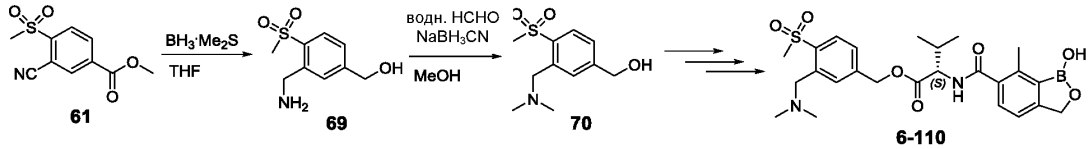
К смеси 66 (100 мг, 154 мкмоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли AcCl (24 мг, 0,31 ммоль) и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. После гашения путем добавления H_2O (1 мл) при 10°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 68 (20 мг, 35%, бесцветное масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5.24-5.17 (m, 2H), 4.69 (s, 4H), 3.60 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3.13 (s, 6H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.89-0.79 (m, 6H).

Соединение 6-109 получали из 68 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s., 1H), 8.62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 547 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 83,51% (220 нм), 83,99% (254 нм).

Пример 110. 3-((Диметиламино)метил)-4-(метилсульфонил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-110).



К раствору 61 (2,39 г, 9,99 ммоль) в THF (40 мл) по каплям добавляли BH_3-Me_2S (10M, 5 мл) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакцию медленно гасили водой (30 мл) при 0°C. Затем смесь концентрировали в вакууме для удаления THF. Водную фазу промывали EtOAc (15 мл × 2), DCM:i-PrOH=3:1 (20 мл × 3) для удаления примесей и водную фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного 69 (2,7 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.42 (br s, 1H), 7.96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.40 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3.30 (s, 3H).

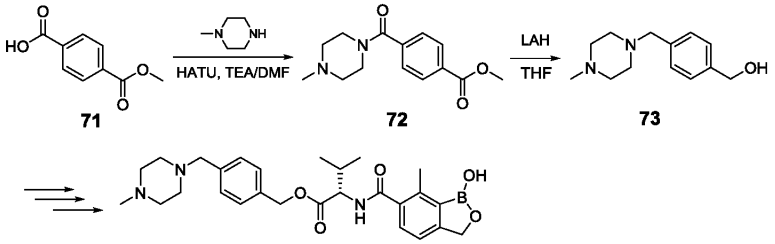
К раствору 69 (1,4 г, 6,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли водн. 37% HCHO (4,8 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Затем порциями добавляли $NaBH_3CN$ (1,23 г, 19,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакцию медленно гасили водой (5 мл) при 0°C, затем сушили с безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 70 (2 г, неочищенное) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8.02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

Соединение 6-110 получали из 70, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.39-5.29 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.44 (s,3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,0 Гц, 6H).; ESI-MS m/z 517 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,11% (220 нм), 95,87% (254 нм).

Пример 111. 4-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-111).



К раствору 71 (1,8 г, 10 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли HATU (5,7 г, 15 ммоль), TEA (3,04 г, 30 ммоль) и 1-метилпиперазин (1,0 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (60 мл). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 72 (2,1 г, 80%) в виде коричневого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.97 (s, 3H).

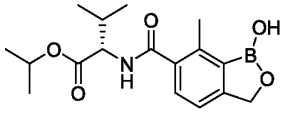
К смеси 72 (1,54 г, 5,87 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (334 мг, 8,81 ммоль) при 0°C и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили насыщ. натрия калия тартратом (1,2 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 73 (1,2 г, неочищенное) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.26-7.21 (m, 4H), 5.10 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4.46 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.32 (s, 8H), 2.13 (s, 3H).

Соединение 6-111 получали из 73, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.20 (s, 8H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 0.96 (s, 6H); ESI-MS m/z 517 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,11% (220 нм), 95,87% (254 нм).

Пример 112. Изопропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-112).

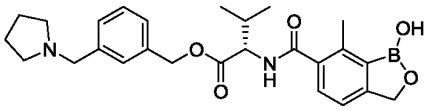


6-112

Соединение 6-112 получали сходным образом с примером 107 с использованием 2-бромпропана вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97-4.93 (m, 3H), 4.25 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.11 (m, 1H), 1.22 (t, J=5,6 Гц, 6H), 0.95 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 334 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,58% (220 нм), 94,84% (254 нм).

Пример 113. 3-(Пирролидин-1-илметил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-113).

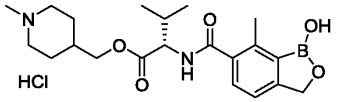


6-113

Соединение 6-113 получали сходным образом с примером 81 с использованием пирролидина вместо диметиламина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.09 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.99 (d, J=4,4 Гц, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 0.95 (dd, J=6,4 Гц, 4,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 465 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,95% (220 нм), 99,05% (254 нм).

Пример 114. (1-Метилпиперидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-114).

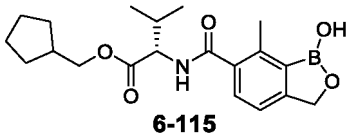


6-114

Это соединение получали из (1-метилпиперидин-4-ил)метанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.40 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.70 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.88 (d, J=11,6 Гц, 3H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.98 (d, J=4,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,67% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 115. Циклопентилметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-115).

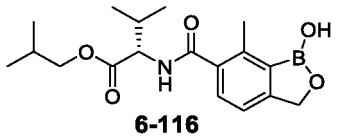


6-115

Соединение 6-115 получали сходным образом с примером 107 с использованием бромметилциклопентана вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.18 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H) 1.56-1.51 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 374 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,95% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 116. Изобутил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-116).

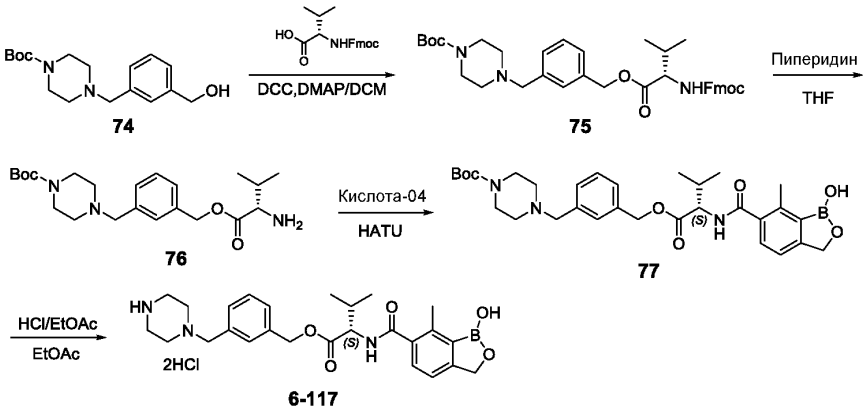


6-116

Соединение 6-116 получали сходным образом с примером 107 с использованием изобутилбромида вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3.89 (q, J=3.6, 2,4 Гц, 2H), 2.50 (d, J=9,6 Гц, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.97 (d, J=5,2 Гц, 6H), 0.92 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 348 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,98% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 117. 3-(Пиперазин-1-илметил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-117).



Смесь 74 (1,50 г, 4,90 ммоль), N-Fmoc-(S)-валина (1,83 г, 5,39 ммоль), DCC (2,02 г, 9,79 ммоль) и DMAP (60 мг, 0,49 ммоль) в DCM (30 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. После фильтрации и концентрирования при пониженном давлении смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением 75 (1,0 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.61 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 735-7.27 (m, 6H), 5.19 (q, J=12,4 Гц, 2H), 4.41 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4.23 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.20 (d, J=6,0 Гц, 1H), 1.50-1.44 (m, 9H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.88 (d, J=6,4 Гц, 3H).

К раствору 75 (1,00 г, 1,59 ммоль) в THF (10 мл) добавляли пиперидин (1,36 г, 15,9 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH=10/1) с получением 76 (250 мг, 39%) в виде блед-

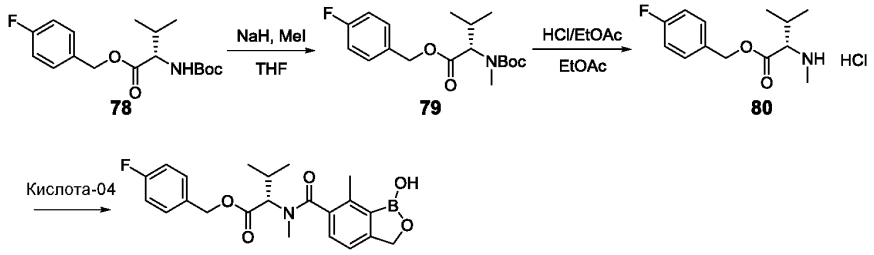
но-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.38-7.22 (m, 4H), 5.20-5.02 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.29 (t, J=4,4 Гц, 4H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.86-0.78 (m, 6H).

Смесь кислоты-04 (120 мг, 0,625 ммоль), HATU (357 мг, 938 мкмоль) и TEA (253 мг, 3,00 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 15°C в течение 10 мин, затем к смеси добавляли 76 (253 мг, 0,625 ммоль) и перемешивали при 15°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 77 (250 мг, неочищенное, бледно-желтое масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{31}H_{42}BN_3O_7$ 579.31, m/z найдено 580.1 $[M+H]^+$. К раствору 77 (250 мг, 0,431 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (6M, 1 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Затем осаждалось некоторое количество белого твердого вещества. После фильтрации белое твердое вещество очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C18 100×30 5 мкм; жидкая фаза: [A-HCl/H_2O=0,040% об./об.; B-ACN; B%: 5%-45%, 12 мин]) с получением 6-117 (93 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.59 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.42-3.01 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 0.95 (s, 6H); ESI-MS m/z 480 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,91% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 118. 4-Фторбензил-N-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-N-метил-L-валинат (6-118).



К смеси 78 (2,00 г, 6,15 ммоль) и NaH (492 мг, 12,30 ммоль) в THF (30 мл) добавляли MeI (1,75 г, 12,30 ммоль) и затем смесь перемешивали при 10°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NH_4Cl (60 мл) при 10°C и экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 79 (400 мг, 19%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.41 (br s, 2H), 7.20 (t, J=8,8 Гц, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 4.28 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2.73 (d, J=9,2 Гц, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.91 (br s, 3H), 0.81 (br s, 3H).

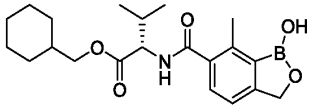
К раствору 79 (400 мг, 1,18 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (6M, 1,97 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 80 (300 мг, 92%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.63 (br s, 1H), 7.44 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7.07 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5.32-5.19 (m, 2H), 3.58 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 6H).

Соединение 6-118 получали из 80 и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 5,6 Гц, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.06 (br s, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.97 (s, 2H) 4.86 (br s, 1H), 3.00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.34-2.14 (m, 4H), 1.02 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 3H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,60% (220 нм), 95,53% (254 нм).

Пример 119. Циклогексилметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-119).

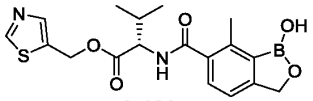


6-119

Это соединение получали из циклогексилметанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, J=7,0 Гц, 1H), 3.90 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, J=12,8, 6,0 Гц, 1H), 1.78-1.56 (m, 6H), 1.29-1.01 (m, 4H), 0.95 (d, J=5,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 388 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,38% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 120. Тиазол-5-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-120).

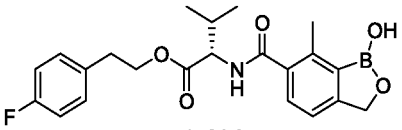


6-120

Соединение 6-120 получали сходным образом с примером 107 с использованием 5-(хлорметил)тиазола вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.45 (q, J=13,2, 16,0 Гц, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,91% (220 нм), 94,63% (254 нм).

Пример 121. 4-Фторфенэтил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-121).

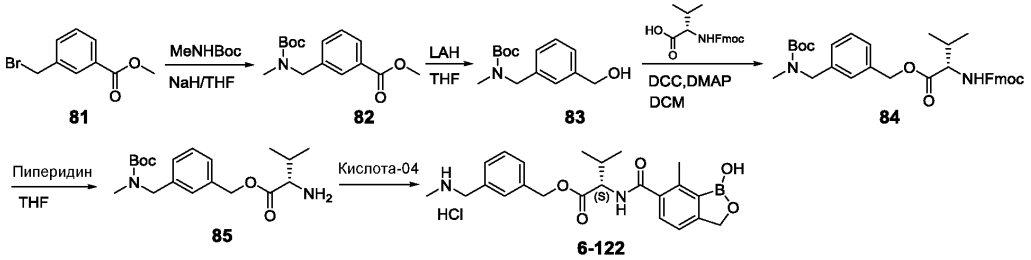


6-121

Соединение 6-121 получали сходным образом с примером 107 с использованием 1-(2-бромэтил)-4-фторбензола вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.11 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.37-4.28 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 0.89 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 414 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,48% (220 нм), 99,10% (254 нм).

Пример 122. 3-((Метиламино)метил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-122).



К раствору трет-бутил-N-метилкарбамата (3,00 г, 22,9 ммоль) в THF (50 мл) порциями добавляли NaH (1,37 г, 34.3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение часа. Затем по каплям добавляли 81 (5,24 г, 22,9 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 13 ч. Реакцию медленно гасили ледяной водой (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над безводном Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением 82 (2,9 г, 45%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.95-7.91 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

К раствору 82 (2,8 г, 10 ммоль) в THF (20 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (456 мг, 12,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора калия натрия тартрата (0,5 мл), смесь концентрировали в вакууме (40°C) с получением 83 (1,8 г, 71%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

К раствору 83 (1,5 г, 6,0 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли N-Fmoc-(S)-валин (2,23 г, 6,57 ммоль), DCC (1,6 г, 7,8 ммоль) и DMAP (73 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Затем добавляли DCM (10 мл) и органический слой промывали рассолом (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением 84 (1,8 г, 53%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.70-7.80 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.19 (br s, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.29-5.14 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 4H), 4.40-4.14 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.86 (dd, J=6,84, 2,87 Гц, 6H).

К раствору 84 (1,00 г, 1,75 ммоль) в THF (6 мл) добавляли пиперидин (298 мг, 3,50 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 40°C. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:4) с полу-

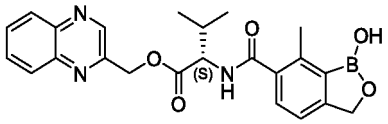
чением 85 (400 мг, 65%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.37-7.35 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.15 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 9H), 0.85 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.79 (s, J=6,4 Гц, 3H).

К раствору кислоты-04 (164 мг, 0,856 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (390 мг, 1,03 ммоль) и TEA (260 мг, 2,57 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем одной порцией добавляли 85 (300 мг, 0.856 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 11 ч. Реакцию медленно гасили водой (10 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органическую фазу промывали рассолом (10 мл × 1), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем добавляли смесь HCl/EtOAc (4M, 4 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C18 100×30 мм; жидкая фаза: 0,1%TFA-ACN; B%: 10%-40%, 12 мин). После преп. HPLC добавляли 3н. HCl (2 мл), после чего сушили лиофилизационной сушкой. 6-122 (137 мг, 33%) получали в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.21 (br s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (t, J=8.0 Hz 1H), 4.10 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 425 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 94,93% (220 нм), 87,86% (254 нм).

Пример 123. Хиноксалин-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-123).

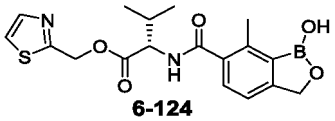


6-123

Соединение 6-123 получали сходным образом с примером 107 с использованием 2-(бромметил)хиноксалина вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.57-5.49 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.46 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2.45 (s,3H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.00 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,71% (220 нм), 96,67% (254 нм).

Пример 124. Тиазол-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-124).

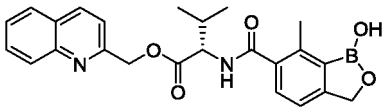


6-124

Соединение 6-124 получали сходным образом с примером 107 с использованием 2-(хлорметил)тиазола вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.84 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.81 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.52-5.41 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,65% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 125. Хинолин-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-125).

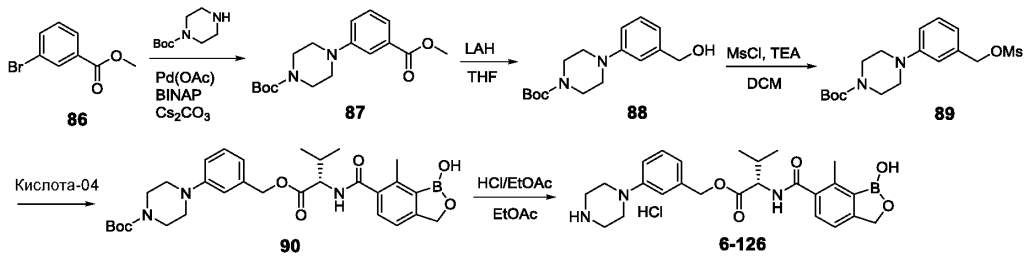


6-125

Соединение 6-125 получали сходным образом с примером 107 с использованием 2-(хлорметил)хинолина вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.90 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.48 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.02 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,79% (220 нм), 97,66% (254 нм).

Пример 126. 3-(Пиперазин-1-ил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-126).



Смесь 86 (3.00 г, 14,0 ммоль), N-Boc-пиперазина (2,73 г, 14,7 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (313 мг, 1,40 ммоль), Cs_2CO_3 (9,09 г, 27,9 ммоль) и BINAP (869 мг, 1,40 ммоль) в толуоле (20 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 87 (3,80 г, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3.19 (t, J=4,8 Гц, 4H), 1.49 (s, 9H).

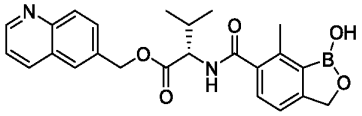
К раствору 87 (1,00 г, 3,12 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (118 мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили натрия калия тартратом (0,5 мл) при 15°C, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 88 (700 мг, 77%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.28-7.25 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.58 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3.15 (t, J=4,8 Гц, 4H), 1.49 (s, 9H).

К раствору 88 (293 мг, 1,00 ммоль) и Et_3N (304 мг, 3,00 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли MsCl (229 мг, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) при 15°C, затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 89 (200 мг, желтое твердое вещество), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{17}H_{26}N_2O_5S$ 370.16, m/z найдено 371.2 $[M+H]^+$. Смесь 89 (300 мг, 810 мкмоль), 6-003 (236 мг, 0,810 ммоль) и K_2CO_3 (336 мг, 2,43 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) при 15°C и затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 90 (400 мг, бледно-желтое масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS (ESI): масса вычисл. для $C_{30}H_{40}BN_3O_7$ 565.30, m/z найдено 566.3 $[M+H]^+$. К раствору 90 (400 мг, 0,707 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (6M, 1,18 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении реакционную смесь очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C18 100×30 мм; жидкая фаза: [A-HCl/H_2O=0,040% об./об.; B-ACN; B%: 13%-43%, 12 мин]) с получением 6-126 (102 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 2H), 8.58 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.34 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.36 (d, J=5,2 Гц, 4H), 3.17 (d, J=2,8 Гц, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 6,8 Гц, 1H), 0.958-0.942 (m, 6H); ESI-MS m/z 466 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,27% (220 нм), 96,92% (254 нм).

Пример 127. Хинолин-6-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-127).

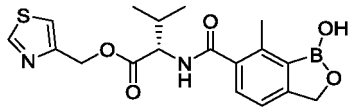


6-127

Соединение 6-127 получали сходным образом с примером 107 с использованием 6-(хлорметил)хинолина вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.88 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.32 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.37-5.36 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,81% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 128. Тиазол-4-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-128).

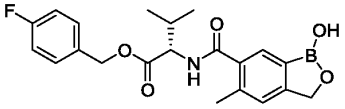


6-128

Соединение 6-128 получали сходным образом с примером 107 с использованием 4-(хлорметил)тиазола вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.75 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.30-5.21 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.32 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 0.91 (dd, J=4,0 Гц, 2,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,53% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 129. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-5-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-129).

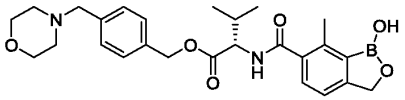


6-129

Это соединение получали из 4-фторбензилового спирта, N-BOC-(S)-валина и кислоты-14 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5.14 (q, J=12,4, 5,6 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 0.91 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,53% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 130. 4-(Морфолинометил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-130).

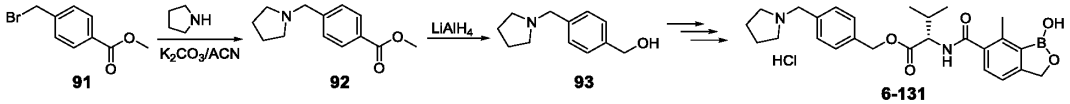


6-130

Это соединение получали из (4-(морфолинометил)фенил)метанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-14 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (br s, 1H), 8.62 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.61 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.50 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.94 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3.75 (t, J=11,2 Гц, 2H), 3.21 (d, J=10,4 Гц, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (d, J=6,0 Гц, 1H), 0.97 (s, 6H); ESI-MS m/z 481 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 131. 4-(Пирролидин-1-илметил)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-131).



К раствору 91 (3,0 г, 13 ммоль) и пирролидину (1,21 г, 17,0 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (5,43 г, 39,0 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После фильтрации остаток промывали CH_3CN (3 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 92 (2,5 г, 87%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.78 (s, 4H).

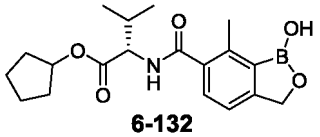
К раствору 92 (0,80 г, 3,6 ммоль) в THF (50 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (208 мг, 5,00 ммоль) при 0°C и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным натрия калия тартратом (1 мл) при 0°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 93 (0,51 г, неочищенное) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39-7.32 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.82-1.79 (m, 4H).

Соединение 6-131 получали из 93, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 465 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,74% (220 нм), 92,57% (254 нм).

Пример 132. Циклопентил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-132).

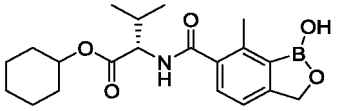


6-132

Соединение 6-132 получали сходным образом с примером 107 с использованием бромциклопентана вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.49 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.27 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.85 (d, J=4,8 Гц, 2H), 1.68-1.58 (m, 6H), 0.96 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 360 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,59% (220 нм), 97,74% (254 нм).

Пример 133. Циклогексил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-133).

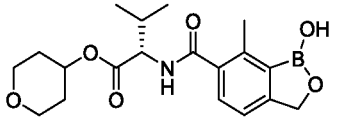


6-133

Соединение 6-133 получали сходным образом с примером 107 с использованием бромциклогексана вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.28 (t, J=6.0 Hz 1H), 2.48 (s, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.68 (s, 2H),1.45-1.31 (m, 6H), 0.95 (d, J=4,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 374 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,57% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 134. Тетрагидро-2H-пиран-4-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-134)

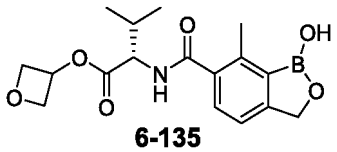


6-134

Это соединение получали из тетрагидро-2H-пиран-4-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97-4.94 (m, 3H), 4.29 (t, J=8.0 Hz 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 0.96 (d, J=4,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 376 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,56% (220 нм), 98,51% (254 нм).

Пример 135. Оксетан-3-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-135).

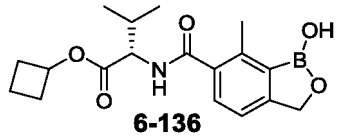


6-135

Это соединение получали из оксетан-3-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.83 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 0.99 (dd, J=4,0 Гц, 8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 348 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,11% (220 нм), 96,76% (254 нм).

Пример 136. Циклобутил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-136).



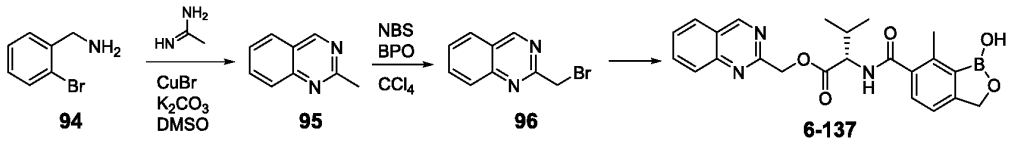
6-136

Это соединение получали из циклобутанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (br s, 1H), 8.51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.97-4.92 (m, 3H), 4.25 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (d, J=8,8 Гц, 2H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.76 (q, J=10,0 Гц, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 0.95 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 346

$[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,96% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 137. Хиназолин-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-137).



Смесь 94 (5,00 г, 26,9 ммоль), ацетамидина (3,12 г, 53,8 ммоль), CuBr (385 мг, 2,69 ммоль) и K_2CO_3 (11,1 г, 80,6 ммоль) в DMSO (50 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч в атмосфере N_2 и затем в воздушной атмосфере в течение 2 ч при 25°C. Реакцию медленно гасили водой (50 мл) и затем экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенный органическую фазу промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением 95 (2,5 г, 65%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 7.96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H) 7.60 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H).

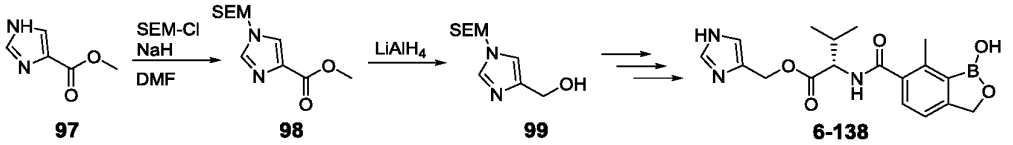
К раствору 95 (1,40 г, 9,71 ммоль) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (1,56 г, 8,74 ммоль) и BPO (470 мг, 1,94 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/этилацетат=4:1) с получением 96 (150 мг, 6,9%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.46 (s, 1H), 8.05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H) 7.70 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4.80 (s, 2H).

Соединение 6-137 получали сходным образом с примером 107 с использованием 96 вместо 2-хлорэтилметилового простого эфира.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.03 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.77 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.54 (d, J=16,0 Гц, 1H), 5.43 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.08 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,45% (220 нм), 95,68% (254 нм).

Пример 138. (1H-Имидазол-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-138).



К раствору 97 (3,00 г, 23,8 ммоль) в DMF (5 мл) порциями добавляли NaH (1,14 г, 28,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли SEM-Cl (8,44 мл, 47,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Реакцию гасили насыщ. води. NH_4Cl (10 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) с получением 98 (2,00 г, выход 33%) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0.92 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0.01 (s, 9H).

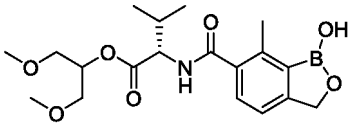
К раствору 98 (2,00 г, 7,80 ммоль) в THF (20 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (355 мг, 9,36 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщ. водн. калия натрия тартратом (1 мл) при 0°C, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 99 (1,4 г, выход 79%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.48 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0.91 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0.01 (s, 9H).

Соединение 6-138 получали из 99 и кислоты-04 сходным образом с примером 108.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.28 (d, J=12,0 Гц, 1H), 5.18 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 0.92 (dd, J=4,0 Гц, 8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 372 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,31% (220 нм), 99,54% (254 нм).

Пример 139. 1,3-Диметоксипропан-2-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-139).

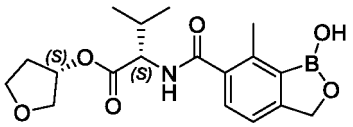


6-139

Это соединение получали из 1,3-диметоксипропан-2-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.25 (d, J=10,0 Гц, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 394 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,79% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 140. (S)-Тетрагидрофуран-3-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-140).

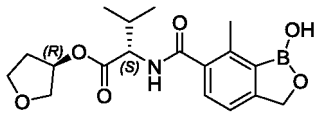


6-140

Это соединение получали из (S)-тетрагидрофуран-3-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,2 Гц, 1H) 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.26 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3.84-3.67 (m, 4H), 2.48 (s, 3H) 2.21-2.13 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,4 Гц, 6 H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,71% (220 нм), 98,22% (254 нм).

Пример 141. (R)-Тетрагидрофуран-3-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-141).

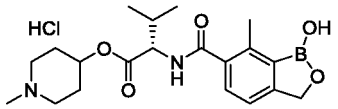


6-141

Это соединение получали из (R)-тетрагидрофуран-3-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (br s, 1H), 8.54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H) 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.29 (t, J=5,2 Гц, 1H) 4.97 (s, 2H), 4.26 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,83% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 142. 1-Метилпиперидин-4-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-142).

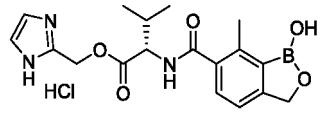


6-142

Это соединение получали из 1-метилпиперидин-4-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.38 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7.49 (q, J=2,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.43 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 4H), 0.98 (t, J=6,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 389 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,80% (220 нм), 96,87% (254 нм).

Пример 143. (1H-Имидазол-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-143).



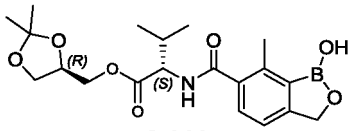
6-143

Это соединение получали из метил-1H-имидазол-2-карбоксилата и кислоты-04 сходным образом с примером 138.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (br s, 1H), 8.67 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H),

0.94 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 372 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 93,06% (220 нм), 90,56% (254 нм).

Пример 144. ((R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-144).

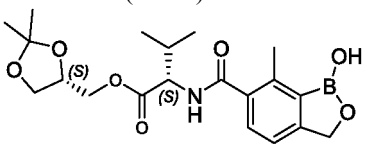


6-144

Это соединение получали из (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.71 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,83% (220 нм), 99,07% (254 нм).

Пример 145. ((S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-145).

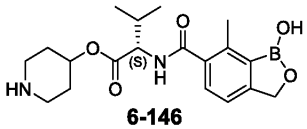


6-145

Это соединение получали из (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,83% (220 нм), 99,07% (254 нм).

Пример 146. Пиперидин-4-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-146).

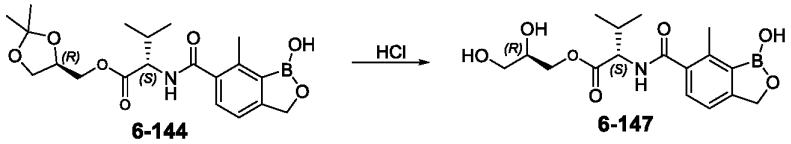


6-146

Это соединение получали из трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 2H), 8.60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 375 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,56% (220 нм), 96,69% (254 нм).

Пример 147. (R)-2,3-дигидроксипропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-147).

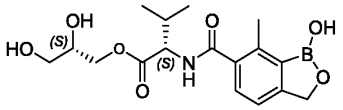


6-144 **6-147**

Смесь 6-144 и 37% HCl (0,5 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение последующих 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C8 100×30 мм; жидкая фаза: вода (0,l%TFA)-ACN; B%: 10%-35%, 12 мин) с получением 6-147 (206 мг, 3%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.34 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 0.92 (t, J=4,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 366 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,56% (220 нм), 96,69% (254 нм).

Пример 148. (S)-2,3-дигидроксипропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-148).

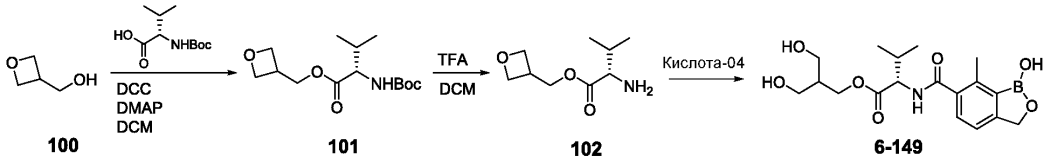


6-148

Это соединение получали из 6-145 сходным образом с примером 147.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 6H); ESI-MS m/z 366 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,66% (220 нм), 99,63% (254 нм).

Пример 149. 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-149).



К раствору 100 (1,06 г, 12,0 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли N-Boc-(S)-валин (2,17 г, 9,99 ммоль), DCC (2,68 г, 13,0 ммоль) и DMAP (122 мг, 0,999 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением 101 (2,1 г, 73%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.99-4.83 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0.90 (d, J=8,0 Гц, 3H).

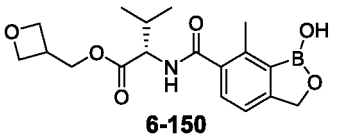
К раствору 101 (1,00 г, 3,48 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 102 (800 мг, 76%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.40-4.55 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H), 1.08 (t, J=7,5 Гц, 6H).

К раствору кислоты-04 (200 мг, 1,04 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (474 мг, 1,25 ммоль) и NMM (315 мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем одной порцией добавляли 102 (344 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь очищали посредством преп. HPLC (колонка: Luna C8 100×30 мм; жидкая фаза: вода (0,l% TFA)-ACN; B%: 18%-48%, 12 мин) с получением 6-149 (101 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4.32 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 0.95 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 380 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,75% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 150. Оксетан-3-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-150).

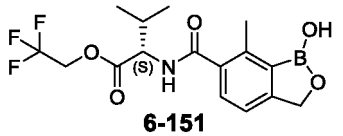


6-150

Это соединение получали из оксетан-3-илметанола, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 5H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J=4,0 Гц, 8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,41% (220 нм), 97,05% (254 нм).

Пример 151. 2,2,2-Трифторэтил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-151).



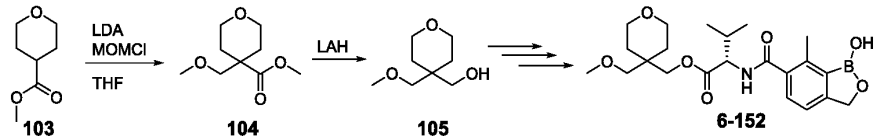
6-151

Это соединение получали из 2,2,2-трифторэтан-1-ола, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d,

J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 5H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 0.96 (dd, J=4,0 Гц, 8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 362 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,41% (220 нм), 97,05% (254 нм).

Пример 152. (4-(Метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-152).



К раствору 103 (5,00 г, 34,7 ммоль) в THF (50 мл) добавляли LDA (2M, 17,3 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем одной порцией добавляли MOMCl (4,19 г, 52,0 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию медленно гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 104 (5,6 г, неочищенное) в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.76-3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H).

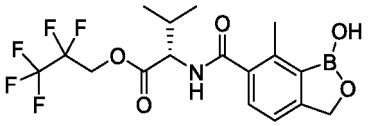
К раствору 104 (2,00 г, 10,6 ммоль) в THF (20 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (807 мг, 21,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором калия натрия тартрата (3 мл), собирали образовавшийся осадок, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 105 (1,2 г) в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.67-3.64 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 4H).

Соединение 6-152 получали из 105, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4.04 (q, J=8,0 Гц, 2H), 3.56 (t, J=8,0 Гц, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.45 (s, 4H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 434 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,28% (220 нм), 97,90% (254 нм).

Пример 153. 2,2,3,3,3-Пентафторпропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-153).

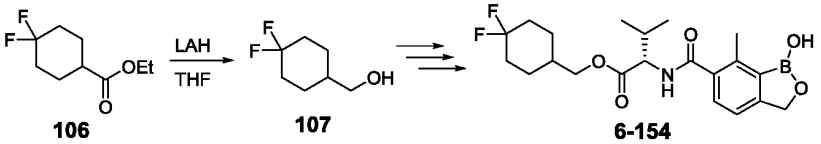


6-153

Это соединение получали из 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-ола, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.93-4.82 (m, 2H), 4.40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 0.98 (dd, J=6,4 Гц, 2,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 424 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,71% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 154. (4,4-Дифторциклогексил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-154).



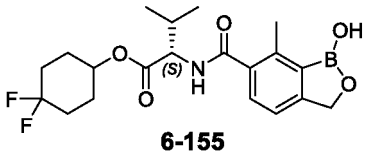
К раствору 106 (4,00 г, 20,8 ммоль) в THF (40 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (1,18 г, 31,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором калия натрия тартрата (3 мл), собирали образовавшийся осадок, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 107 (2,6 г, 83%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.45 (J=4,0 Гц, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H).

Соединение 6-154 получали из 107, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3.99 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 5H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.98 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0.94 (d, J=4,0 Гц, 3H); ESI-MS m/z 424 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,95% (220 нм).

Пример 155. 4,4-Дифторциклогексил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-155).

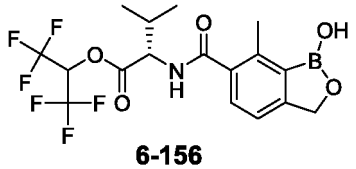


6-155

Это соединение получали из 4,4-дифторциклогексан-1-ола, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 3H), 4.30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 4H), 0.96 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 410 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,28% (220 нм), 99,20% (254 нм).

Пример 156. 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-156).

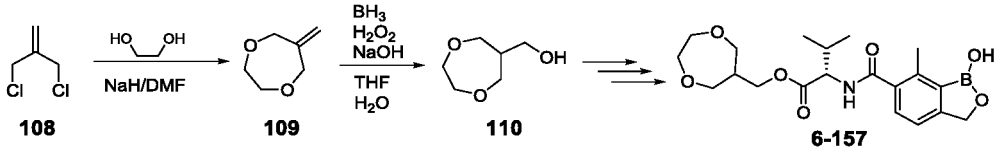


6-156

Это соединение получали из 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.00 (q, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 442 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,04% (220 нм), 93,40% (1,4-диоксепан-6-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (254 нм).

Пример 157. (1,4-Диоксепан-6-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-157).



108 109 110 6-157

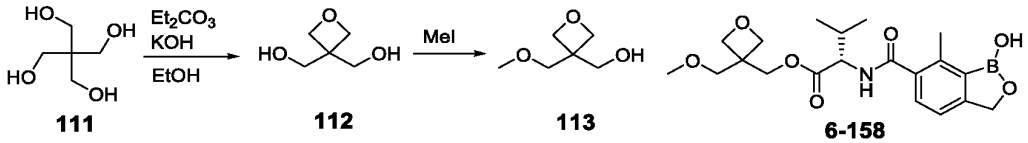
Смесь этиленгликоля (6,46 г, 104 ммоль) и NaH (10,4 г, 260 ммоль, 60%-ная чистота) в DMF (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 108 (13,00 г, 104 ммоль) и перемешивали при 15°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали MTBE (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 109 (8,0 г, неочищенный, желтое масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К раствору 109 (8,00 г, 70,1 ммоль) в THF (50 мл) добавляли BH_3-Me_2S (10 M, 7,7 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли H_2O_2 (23,8 г, 210 ммоль, 30%-ная чистота), водный NaOH (1M, 210 мл) при охлаждении на льду, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали смесью DCM/изопропанол (6/1, 50 мл × 2). Органический слой промывали насыщенным рассолом (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 110 (1,20 г, неочищенное) в виде бледно-желтого масла.

Соединение 6-157 получали из 110, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.82 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 2H), 3.64-3.61 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 0.95 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,36% (220 нм), 99,47% (254 нм).

Пример 158. (3-(Метоксиметил)оксетан-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-158).



111 112 113 6-158

Смесь 111 (100 г, 734 ммоль), диэтилкарбоната (104 г, 881 ммоль,) и KOH (412 мг, 7,34 ммоль) в EtOH (25 мл) дегазировали и трижды продували N_2 и затем смесь перемешивали при 140°C в течение 12

ч в атмосфере N_2. После того, как EtOH и диэтилкарбонат удаляли отгонкой, смесь очищали посредством перегонки при пониженном давлении (0,019 мбар, 1,9 Па) с получением 112 (20,0 г, 23%) в виде белой смолы.

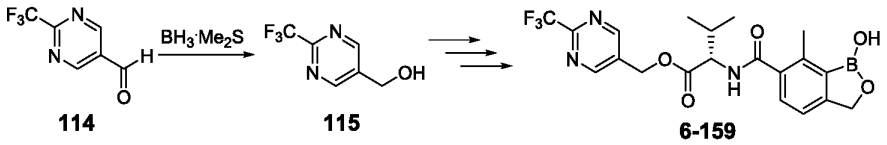
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.76 (br s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.54 (s, 4H).

К раствору 112 (5,00 г, 42,3 ммоль) и NaOH (1,69 г, 42,3 ммоль) в DMF (20 мл) по каплям добавляли MeI (5,41 г, 38,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. DMF выпаривали при пониженном давлении, реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 113 (1,00 г, неочищенный, коричневое масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 6-158 получали из 113, N-Fmoc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 117.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 406 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 159. (2-(Трифторметил)пиримидин-5-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-159).

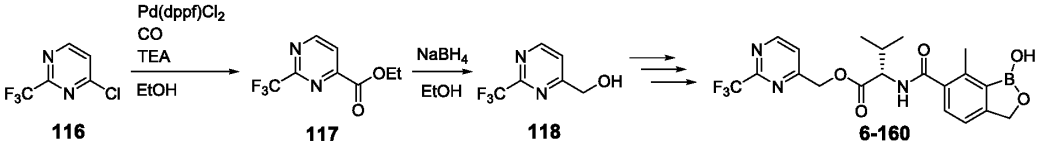


К раствору 114 (500 мг, 2,84 ммоль) в THF (10 мл) добавляли BH_3-Me_2S (10M, 2,84 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (5 мл) при 0°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенное 115 (500 мг, белое твердое вещество) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 6-159 получали из 115, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 2H), 9.05 (br s, 1H), 8.66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.42-5.36 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.39 (t, J=7,0 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,44% (220 нм), 97,67% (254 нм).

Пример 160. (2-(Трифторметил)пиримидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-160).



К раствору 116 (2,00 г, 11,0 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли TEA (4,56 мл, 32,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (802 мг, 1,10 ммоль). Суспензию дегазировали в атмосфере вакуума и несколько раз продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв.дюйм, 344,7 кПа) при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=30:1) с получением 117 (600 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8.19 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.54 (q, J=8,0 Гц, 2H), 1.47 (t, J=8,0 Гц, 3H).

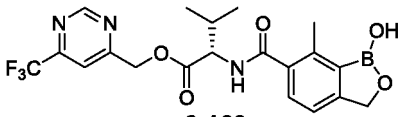
К раствору 117 (700 мг, 3,18 ммоль) в THF (5 мл) и EtOH (0,5 мл) добавляли $NaBH_4$ (241 мг, 6,36 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию медленно гасили водой (2 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 118 (500 мг, выход 88%) в виде бесцветного масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.90 (s, 2H).

Соединение 6-160 получали из 117, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.01 (dd, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,93% (220 нм), 99,54% (254 нм).

Пример 161. (6-(Трифторметил)пиримидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-161).

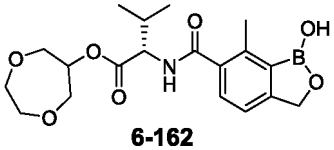


6-160

Это соединение получали сходным образом с примером 160 с использованием 4-хлор-6-(трифторметил)пиримидина вместо 116.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.01 (dd, J=6,8, 3,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 452 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,09% (220 нм), 97,38% (254 нм).

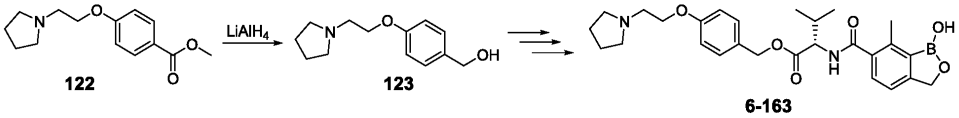
Пример 162. (6-(Трифторметил)пиримидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-162).



6-162

ESI-MS m/z 392 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,78% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 163. 4-(2-(Пирролидин-1-ил)этокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-163).



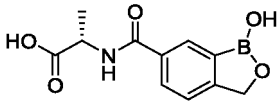
К раствору 122 (J. Med. Chem. 1984, 27, 1057; 500 мг, 2,01 ммоль) в THF (5,00 мл) добавляли $LiAlH_4$ (153 мг, 4,02 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем в смесь добавляли насыщенный раствор калия натрия тартрата (2 мл) при 0°C, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 123 (390 мг, 1,76 ммоль, 88%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.08 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2.88 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.61 (s., 4H), 1.80 (dt, J=6,8, 3,2 Гц, 4H).

Соединение 6-163 получали из 123, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4.05 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.76 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.67 (dt, J=6,5, 3,1 Гц, 4H), 0.92 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.90 (d, J=6,4 Гц, 3H); ESI-MS m/z 495 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,47% (220 нм), 90,82% (254 нм).

Пример 164. (1-Гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланин (6-164).

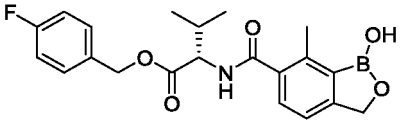


6-164

Раствор 6-002 (40 мг, 0,11 ммоль), полученный в примере 2, в TFA (2 мл) и дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением 6-164 (27 мг, 100%).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.53 (b, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.37 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1.36 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS: m/z 248 $[M-H]^-$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 165. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-165).



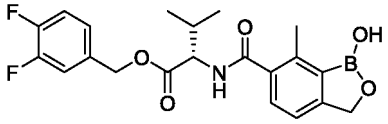
6-165

К смеси кислоты-04 (150 мг, 0,77 ммоль), соединения из примера B-1 (203 мг, 0,77 ммоль) и DIEA (0,4 мл, 2,33 ммоль) в DMF добавляли HATU (325 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали посредством преп. HPLC и преп. TLC с получением 6-165 (125 мг, 40%-ный выход).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J=7,6

Гц, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 5.21 (d, J=12,4 Гц, 1H), 5.11 (d, J=12,4 Гц, 1H);), 4.96 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.92 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 400 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 100% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 166. 3,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-166).



6-166

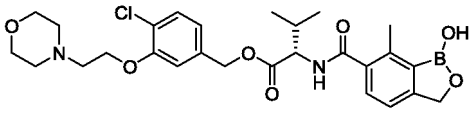
К раствору N-BOC-(S)-валина (2,6 г, 12,15 ммоль, 1,00 экв.) и (3,4-дифторфенил)метанола (2,8 г, 19,44 ммоль) в сухом DCM (65 мл) добавляли DCC (4,45 г, 21,56 ммоль) и DMAP (0,219 г, 1,797 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и промывали DCM (100 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10:1) с получением 3,4-дифторбензил-(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (3,7 г, 88%-ный выход) в виде желтого клейкого твердого вещества. Реакцию повторяли в том же объеме с получением дополнительного количества для использования на следующей стадии.

К перемешиваемому раствору 3,4-дифторбензил-(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (5 г, 14,57 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли 3н. HCL-диоксан (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. После обработки неочищенное соединение растирали в диэтиловом эфире с получением 3,4-дифторбензил L-валината гидрохлорида (2,65 г, 63%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

К раствору кислоты-04 (0,7 г, 3,64 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 3,4-дифторбензил-L-валината гидрохлорид (1,06 г, 4,37 ммоль), EDCI (1,04 г, 5,47 ммоль), HOBt (738 мг, 5,47 ммоль) и DIPEA (2,01 мл, 10,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали посредством combi-flash (обращенная фаза) с получением 6-166 (350 мг, 23%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J=7.94 Гц, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,1 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.92 (d, J=6,6 Гц, 3H); ESI-MS m/z 418 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,35% (220 нм), 98,15% (254 нм).

Пример 167. 4-Хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-167).

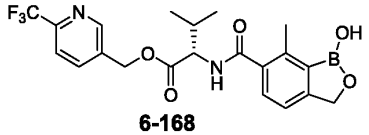


6-167

Это соединение получали сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.99 (d, J=6,8 Гц, 3H); ESI-MS m/z 545 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,16% (220 нм), 95,23% (254 нм).

Пример 168. (6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-168).

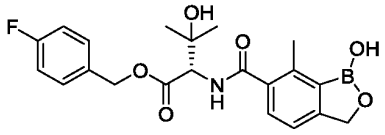


6-168

Это соединение получали из (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H); ESI-MS m/z 451 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,79% (220 нм), 92,56% (254 нм).

Пример 169. 4-Фторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-169).



6-169

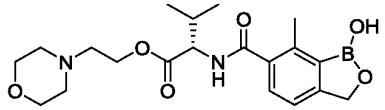
К раствору (3,4-дифторфенил)метанола (2,43 г, 19,31 ммоль) и (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутановой кислоты (3 г, 12,87 ммоль, 1,00 экв.) и в сухом DCM (35 мл) добавляли DCC (4,77 г, 23,16 ммоль) и DMAP (0,471 г, 3,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и промывали DCM (100 мл), концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством combi-flash (обращенная фаза) с получением 4-фторбензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (2,8 г, 64%-ный выход) в виде желтого сиропа.

К перемешиваемому раствору 4-фторбензил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидрокси-3-метилбутаноата (2,8 г, 5,27 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После удаления растворителя и TFA на роторном испарителе остаток растворяли в DCM затем pH доводили до 7, сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного 4-фторбензил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата (2,77 г) в виде желтого сиропа, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К раствору кислоты-04 (67,7 мг, 0,352 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-фторбензил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноат (85 мг, 0,352 ммоль), EDCI (101 г, 0,529 ммоль), HOBt (71,4 мг, 0,529 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,41 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали посредством combi-flash (обращенная фаза) с получением 6-169 (52 мг, 35%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 5.17 (d, J=3,8 Гц, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 3H), 1.24 (s, 6H); ESI-MS m/z 416 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,10% (220 нм), 93,44% (254 нм).

Пример 170. 2-Морфолиноэтил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-170).

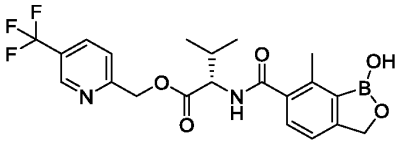


6-170

Это соединение получали из 2-морфолиноэтан-1-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 0.95 (d, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 405 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,93% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 171. (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-171).

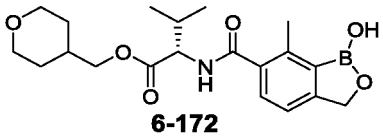


6-171

Это соединение получали из (5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8.27 (dd, J=8,20, 2,0 Гц, 1H), 7.73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.43 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.99 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 451.37 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 97,38% (220 нм) и чистота согласно хиральной HPLC составляет 94,17% (210 нм).

Пример 172. (Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-172).



6-172

Смесь (трет-бутоксикарбонил)-L-валина (3,64 г, 16,75 ммоль), 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана

(3,00 г, 16,75 ммоль) и $NaHCO_3$ (2,81 г, 33,50 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали MTBE (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (5 г, выход 94,63%, бледно-желтое масло), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4.22 (dd, J=8,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4.00-3.97 (m, 4H), 3.40 (t, J=11,2 Гц, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.63 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.90 (d, J=7,2 Гц, 3H).

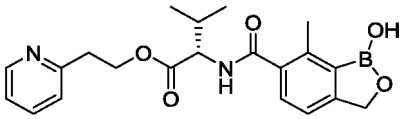
К раствору (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(трет-бутоксикарбонил)-L-валината (5,00 г, 15,85 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли HCl/EtOAc (6M, 26,42 мл). После перемешивания при 15°C в течение 2 ч смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил L-валината гидрохлорида (3,80 г, выход 95,23%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.53 (br. s., 2H), 4.04 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.29 (t, J=11,2 Гц, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.59 (d, J=13,65 Гц, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H), 0.97 (dd, J=16,4, 7,2 Гц, 6H).

Смесь кислоты-04 (2,00 г, 10,42 ммоль), TEA (3,16 г, 31,26 ммоль) и HATU (4,75 г, 12,50 ммоль) в DMF (10 мл) дегазировали и трижды продували N_2, перемешивали при 15°C в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-L-валината гидрохлорид (2,75 г, 10,94 ммоль) и перемешивали при 15°C в течение 20 мин в атмосфере N_2. После фильтрации смесь очищали посредством преп. HPLC (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×80 10 мкм; жидкая фаза: [A-TFA/H_2O=0,075% об./об.; B-ACN; B%: 10%-40%, 20 мин]) с получением 6-172 (1,300 г, выход 24,98%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, J=7,0 Гц, 1H), 3.96 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3.85 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3.29 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, J=13,2, 6,4 Гц, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.59 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.96 (d, J=4,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 390 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,49% (220 нм), 89,53% (254 нм).

Пример 173. 2-(Пиридин-2-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-173).

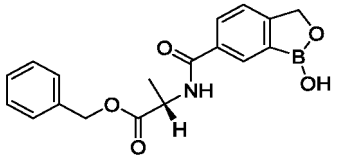


6-173

Это соединение получали из 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ола, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 8.05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.91 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.24 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.46 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 0.83 (t, J=6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 397 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,77% (220 нм), 98,73% (254 нм).

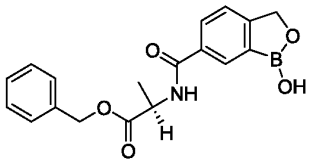
Пример 174. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аланинат (6-174).



6-174

Это соединение получали из бензил-L-аланината и кислоты-01 сходным образом с примером 1. ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 94,51% (220 нм), 97,57% (254 нм).

Пример 175. Бензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-D-аланинат (6-175).

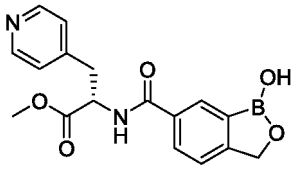


6-175

Это соединение получали из бензил-D-аланината и кислоты-01 сходным образом с примером 1.

ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 91,01% (220 нм), 100% (254 нм).

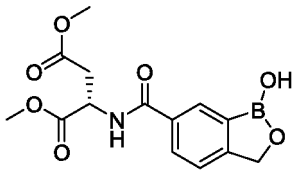
Пример 176. Метил-(S)-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-(пиридин-4-ил)пропаноат (6-176).



6-176

Это соединение получали из метил-(S)-2-амино-3-(пиридин-4-ил)пропаноата и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 341 $[M+H]^+$.

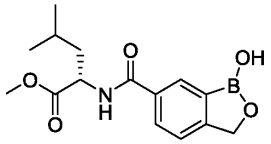
Пример 177. Диметил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аспартат (6-177).



6-177

Это соединение получали из диметил-L-аспартата и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 322 $[M+H]^+$.

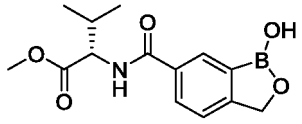
Пример 178. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-лейцинат (6-178).



6-178

Это соединение получали из метил L-лейцината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$.

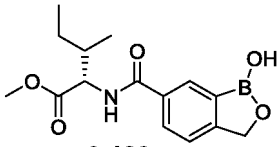
Пример 179. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-179).



6-179

Это соединение получали из метил-L-валината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 292 $[M+H]^+$.

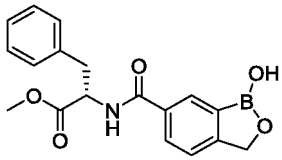
Пример 180. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-аллоизолейцинат (6-180).



6-180

Это соединение получали из метил-L-аллоизолейцината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 306 $[M+H]^+$.

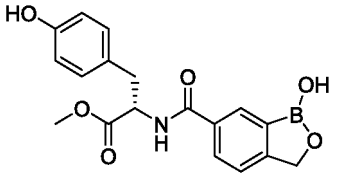
Пример 181. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-фенилаланинат (6-181).



6-181

Это соединение получали из метил-L-фенилаланината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 340 $[M+H]^+$.

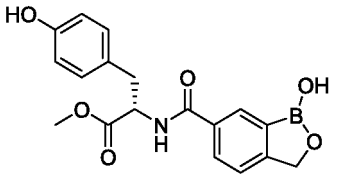
Пример 182. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-тирозинат (6-182).



6-182

Это соединение получали из метил L-тирозината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 356 $[M+H]^+$.

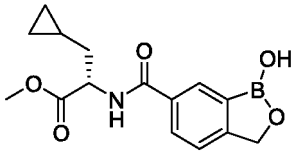
Пример 183. Метил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-триптофанат (6-183).



6-182

Это соединение получали из метил-L-триптофаната и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 379 $[M+H]^+$.

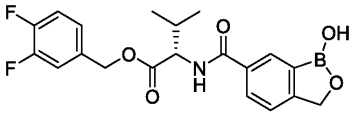
Пример 184. Метил-(S)-3-циклопропил-2-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)пропаноат (6-184).



6-184

Это соединение получали из метил-(S)-2-амино-3-циклопропилпропаноата и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1. ESI-MS m/z 304 $[M+H]^+$.

Пример 185. 3,4-Дифторбензил-(1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-185).

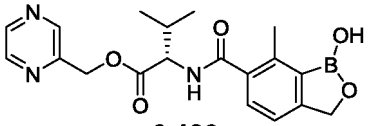


6-185

Это соединение получали из 3,4-дифторбензил-L-валината и кислоты-01 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2 H), 4.34 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2.22 (qd, J=13,8 Гц, 1H), 0.98 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS: m/z 404.40 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,78% (220 нм), 97,43% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,73% (232 нм).

Пример 186. Пиразин-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-186).

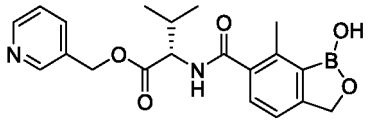


6-186

Это соединение получали из пиразин-2-илметил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8.69 - 8.52 (m, 3H), 7.36 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.41 -5.24 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (qd, J=13,3, 6,8 Гц, 1H), 0.97 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 6H); LC-MS: m/z 384.05 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 95,93% (220 нм), 95,25% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,38% (220 нм).

Пример 187. Пиридин-3-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-187).

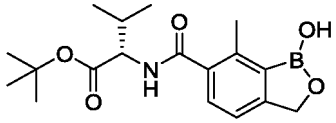


6-187

Это соединение получали из пиридин-3-илметил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.70 - 8.46 (m, 3H), 7.82 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.93 (dd, J=2,0, 6,8 Гц, 6H); LC-MS: m/z 383.35 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,95% (220 нм), 98,46% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,05% (215 нм).

Пример 188. трет-Бутил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-188).

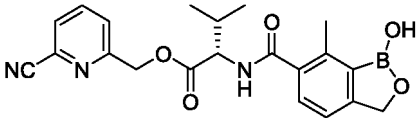


6-188

Это соединение получали из (s)-валин-трет-бутилового сложного эфира и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.18 (dd, J=7,8, 6,8 Гц, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.11 (qd, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d, J=5,9 Гц, 6H); LC-MS: m/z 348.19 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,79% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,91% (211 нм).

Пример 189. (6-цианопиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-189).

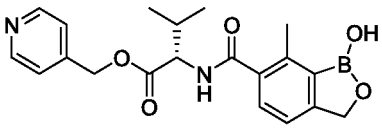


6-189

Это соединение получали из (6-цианопиридин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.69 - 8.54 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, J=7,1 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS: m/z 408.46 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,89% (220 нм), 97,41% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,44% (210 нм).

Пример 190. Пиридин-4-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-190).

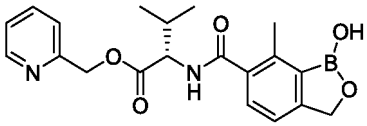


6-190

Это соединение получали из пиридин-4-илметил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.65 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8.57 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (br dd, J=13,4, 6,8 Гц, 1H), 0.99 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS: m/z 383.32 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,2% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,08% (212 нм).

Пример 191. Пиридин-2-илметил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-191).



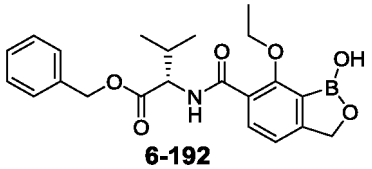
6-191

Это соединение получали из пиридин-2-илметил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с по-

следней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8.56 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 7.83 (dt, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (t, J=7,3 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (qd, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 0.97 (dd, J=6,8, 1,5 Гц, 6H); LC-MS: m/z 383.45 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,25% (220 нм), 98,10% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,92% (210 нм).

Пример 192. Бензил-(7-этокси-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-192).

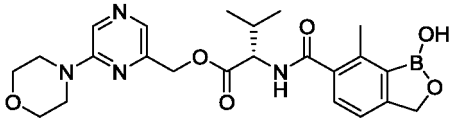


6-192

Это соединение получали из L-валинбензилового сложного эфира и кислоты-13 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 8.71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.97 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 5H), 7.16 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.62 - 4.30 (m, 3H), 2.31 - 2.03 (m, 1H), 1.32 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0.93 (d, J=7,0 Гц, 6H); LC-MS: m/z 412.01 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,77% (220 нм) и 99,36% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,73% (210 нм).

Пример 193. (6-Морфолинопиразин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-193).

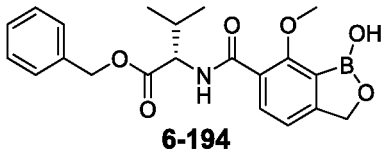


6-193

Это соединение получали из (6-морфолинопиразин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.63 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 3.81 -3.63 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 1H), 0.97 (br d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 468.99 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,87% (220 нм), 97,59% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,56% (252 нм).

Пример 194. Бензил-(1-гидрокси-7-метокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-194).

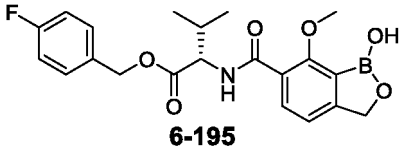


6-194

Это соединение получали из L-валинбензилового сложного эфира и кислоты-12 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.62 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 5H), 7.16 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.49 (dd, J=8,1, 5,5 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.20 (dt, J=13,0, 6,6 Гц, 1H), 0.93 (dd, J=4,0, 6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 398.40 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,03% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,71% (215 нм).

Пример 195. 4-Фторбензил-(1-гидрокси-7-метокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-195).

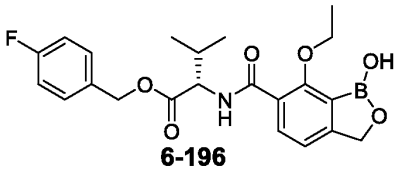


6-195

Это соединение получали из 4-фторбензил-L-валината и кислоты-12 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.62 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 5,7 Гц, 2H), 7.30 - 7.02 (m, 3H), 5.27 - 5.09 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (dd, J=7.7, 5,5 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.30 - 2.07 (m, 1H), 0.93 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.91 (d, J=6,6 Гц, 3H); 0.92 (dd, J=4,0, 6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 416.38 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,3% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98.89% (217 нм).

Пример 196. 4-Фторбензил-(7-этокси-1-гидрокси-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-196).

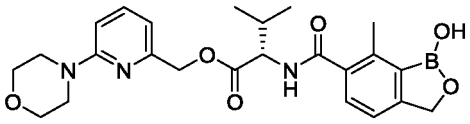


6-196

Это соединение получали из 4-фторбензил-L-валината и кислоты-13 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.70 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.07 (m, 3H), 5.27 - 5.12 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.61 - 4.33 (m, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.32 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0.92 (d, J=5,9 Гц, 6H); LC-MS: m/z 430.38 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,23% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,74% (218 нм).

Пример 197. (6-Морфолинопиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-197).

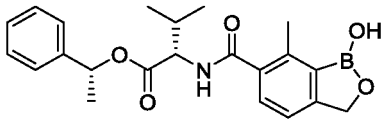


6-197

Это соединение получали из (6-морфолинопиридин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 0.97 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 468.43 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,75% (220 нм) и 99,50% (254 нм); чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,07% (248 нм).

Пример 198. (R)-1-фенилэтил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-198).

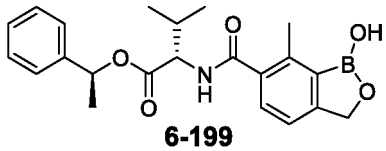


6-198

Это соединение получали из (R)-1-фенилэтил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 6H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 5.89 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (qd, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 1.49 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6,8 Гц, 1H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS: m/z 396.45 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,07% (220 нм) и 96,63% (254 нм); чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,84% (214 нм).

Пример 199. (S)-1-фенилэтил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-199).

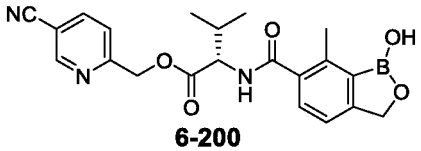


6-199

Это соединение получали из (S)-1-фенилэтил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 5.87 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J=7,9, 6,4 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (qd, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 1.51 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.89 (dd, J=13,8, 6,8 Гц, 6H); LC-MS: m/z 396 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,08% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,31% (210 нм).

Пример 200. (5-Цианопиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-200).

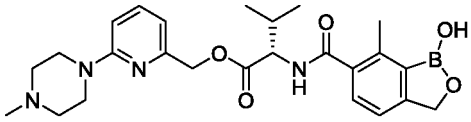


6-200

Это соединение получали из (5-цианопиридин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.08 - 8.94 (m, 2H), 8.66 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8.38 (dd, J=2,2, 8,4 Гц, 1H), 7.70 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.47 (d, J=13,2 Гц, 3H), 2.21 (qd, J=13,7, 7,0 Гц, 1H), 0.99 (dd, J=6,8, 1,3 Гц, 6H); LC-MS: m/z 408.36 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,57% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,17% (215 нм).

Пример 201. (6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-201).

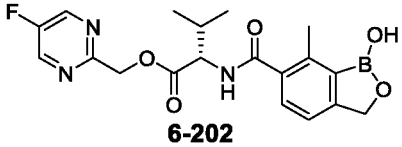


6-201

Это соединение получали из (6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 8.61 (br d,J=7,7 Гц, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.74 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.56 - 4.29 (m, 3H), 3.50 (br d,J=8,8 Гц, 2H), 3.08 (br d, J=10,6 Гц, 4H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 481.46 $[M+H]^+$ Чистота согласно HPLC: 98,11% (220 нм), 98,54% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,33% (245 нм).

Пример 202. (5-Фторпиримидин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-202).

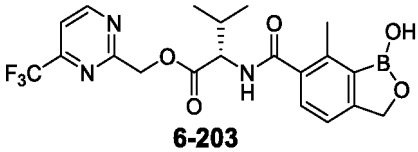


6-202

Это соединение получали из (5-фторпиримидин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (d, J=0,7 Гц, 2H), 8.58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.33 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (dd, J=6,4, 7,9 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (qd, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 1.00 (dd, J=6,6, 2,2 Гц, 6H); LC-MS: m/z 402.39 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,58% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,47% (210 нм).

Пример 203. (4-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-203).

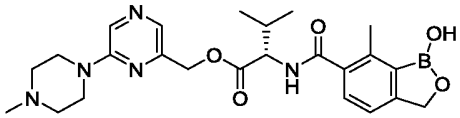


6-203

Это соединение получали из (4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.20 (d, J=5,1 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.99 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.57 - 5.28 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.62 -4.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (qd, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 1.03 (dd, J=2,8, 6,8 Гц, 6H); LC-MS: m/z 452.36 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,72% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,23% (215 нм).

Пример 204. (6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-204).



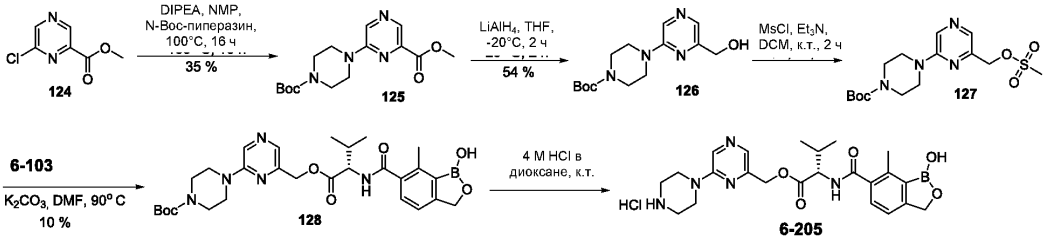
6-204

Это соединение получали из (6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)метил L-валината и кислоты-

04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.56 (br s, 4H), 2.50 - 2.33 (m, 7H), 2.30 - 1.97 (m, 4H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H). LC-MS: m/z 482 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,14% (220 нм), 99,12% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,11% (210 нм).

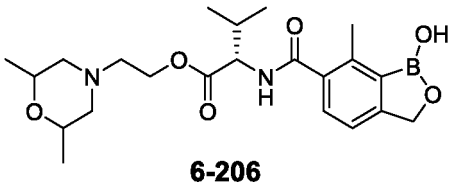
Пример 205. (6-(Пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-205).



К перемешиваемому раствору 124 (1,5 г, 8,72 ммоль) в NMP (10 об.) добавляли DIPEA (7,6 мл, 43,60 ммоль) и N-Boc-пиперазин (3,24 г, 17,44 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, 15-20% EtOAc:петролейный эфир) с получением 125 (1 г, 35%) в виде бесцветной жидкости. К перемешиваемому раствору 125 (1 г, 3,10 ммоль) в сухом THF (10 мл) по каплям добавляли раствор $LiAlH_4$ (2M в THF, 0,776 мл, 1,55 ммоль) при -20°C и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. TLC показывала образование полярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакцию гасили с насыщенным сульфатом натрия и реакционную смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, 25-28% EtOAc:петролейный эфир) с получением 126 (500 мг, 54%) в виде бледно-желтого твердого вещества. К перемешиваемому раствору 126 (500 мг, 1,70 ммоль) в DCM (10 об.) по каплям добавляли TEA (0,715 мл, 5,10 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,197 мл, 2,55 ммоль) при 0°C. Реакционную массу перемешивали при к.т. в течение 2 ч. TLC показывала образование неполярного пятна при полном потреблении исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг неочищенного 127 в виде желтого сиропа. Неочищенное соединение в таком виде использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. К перемешиваемому раствору 6-103 (375,4 мг, 1,29 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (355,6 мг, 2,57 ммоль) при к.т. и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли 127 (400 мг, неочищенное, 1,075 ммоль) в DMF при к.т. Реакционную массу нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали в EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством колонки C-18 с 0,01% HCOOH в воде и ацетонитриле с получением 128 (95 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. К перемешиваемому раствору 128 (90 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (10 об.) добавляли смесь 4M HCl-диоксан (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с эфиром с получением 85 мг 6-205 в виде HCl соли.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.14 (br s, 3H), 8.61 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 -7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.24 - 5.06 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.49 - 2.37 (m, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 0.97 (br d, J=6,8 Гц, 6H). LC-MS: m/z 468.34 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 95,10% (220 нм), 96,29% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,97% (247 нм).

Пример 206. 2-(2,6-Диметилморфолино)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-206).

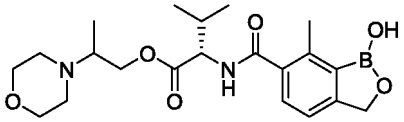


6-206

Это соединение получали из 2-(2,6-диметилморфолино)этил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (td, J=11.5, 5,5 Гц, 1H), 3.51 (br dd, J=3,7, 6,1 Гц, 2H), 2.76 (br d, J=10,3 Гц, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 1.67 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 12H). LC-MS: m/z 433.38 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 95,98% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,04% (211 нм).

Пример 207. 2-Морфолинопропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-207).

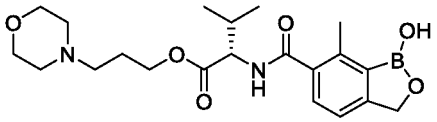


6-207

Это соединение получали из 2-(3-метилморфолино)этил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.50 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 4H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.48 -2.36 (m, 7H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, накладывающийся, 9H); LC-MS: m/z 419.32 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC составляла 99,11% (220 нм).

Пример 208. 3-Морфолинопропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-208).

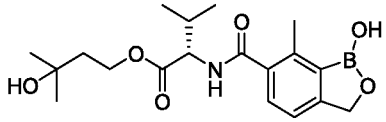


6-208

Это соединение получали из 3-морфолинопропил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.51 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.72 - 3.49 (m, 4H), 2.48 (d, J=5,5 Гц, 3H), 2.42 -2.27 (m, 6H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.76 (q, J=6,7 Гц, 2H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H). LC-MS: m/z: 419.29 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,20% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,25% (218 нм).

Пример 209. 3-Гидрокси-3-метилбутил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-209).

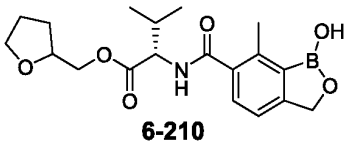


6-209

Это соединение получали из 3-гидрокси-3-метилбутил L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.23 - 2.02 (m, 1H), 1.72 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1.12 (s, 6H), 0.95 (d, J=7,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z 378.29$[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,9% (219 нм).

Пример 210. (Тетрагидрофуран-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-210).

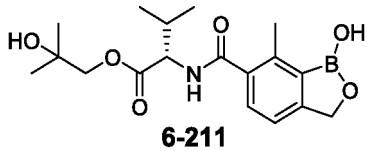


6-210

Это соединение получали из циклопентилметил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.61 - 8.45 (m, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.83 - 3.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 2.00 - 1.73 (m, 3H), 1.60 (br dd, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 376.24 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,93% (220 нм).

Пример 211. 2-Гидрокси-2-метилпропил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-211).

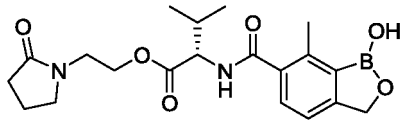


6-211

Это соединение получали из 2-гидрокси-2-метилпропил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.40 (dd, J=6.4, 7,9 Гц, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (qd, J=6,7, 13,5 Гц, 1H), 1.13 (s, 6H), 0.99 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0.98 (d, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS: m/z 364.28 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,4% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,03% (212 нм).

Пример 212. 2-(2-Оксопирролидин-1-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-212).

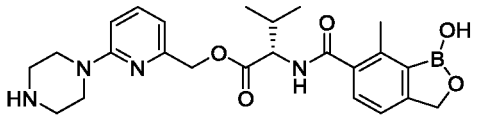


6-212

Это соединение получали из 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (br s, 1H), 8.50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.20 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 2.48 (d, J=5,5 Гц, 3H), 2.29 - 2.06 (m, 3H), 1.89 (quin, J=7,4 Гц, 2H), 0.94 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 403.28 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,7 % (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,12 % (215 нм).

Пример 213. (6-(Пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-213).

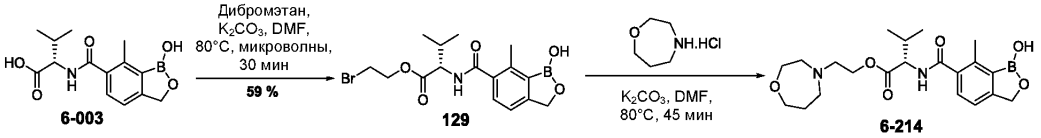


6-213

Это соединение получали из метил-6-хлорпиколината сходным образом с примером 205.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.10 (br s, 2H), 8.60 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.81 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.57 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 3.15 (br s, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 3H), 2.20 (qd, J=13,6, Гц, 1H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 6H). LC-MS: m/z 467.35 $[M+Na]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,48% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,58% (246 нм).

Пример 214. 2-(1,4-Оксазепан-4-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-214).

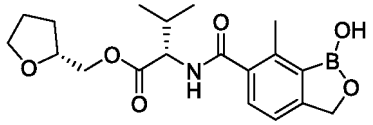


К перемешиваемому раствору 6-003 (1,00 г, 3,43 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (948 мг, 6,87 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем добавляли 1,2-дибромэтан (2,9 мл, 34,36 ммоль) при к.т. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 30 мин. Протекание реакции контролировали посредством TLC. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали в EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 129 (800 мг, 59%) в виде не совсем белого твердого вещества. К перемешиваемому раствору 1,4-оксазепана гидрохлорида (200 мг, 1,98 ммоль) в DMF (10 об.) добавляли 129 (786 мг, 1,98 ммоль) и карбонат калия (819 мг, 5,94 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. TLC показывала образование неполярного пятна при полном потреблении обоих исходных веществ. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенного соединение очищали посредством [колонки C-18 с 0,1% HCOOH в воде и ацетонитриле] с получением 6-214 (181 мг, 22%) в виде не совсем белого смолистого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 - 4.07 (m, 3H), 3.71 - 3.47 (m, 4H), 2.97 - 2.63 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.15 (qd, J=13,3, 6,8 Гц, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 0.97 (d, J=6,8 Гц, 6H); LC-MS: m/z 419.35 $[M+H]^+$. Чистота соглас-

но HPLC: 97,02% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,7% (215 нм).

Пример 215. ((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-215).



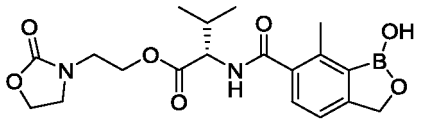
6-215

Это соединение получали из ((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.74 (m, 3H), 1.61 (ddd, J=11,9, 8,4, 6,6 Гц, 1H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H) LC-MS: m/z 376.28 $[M+H]^+$.

Чистота согласно HPLC: 97,39% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,76% (225 нм).

Пример 216. 2-(2-Оксооксазолидин-3-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-216).

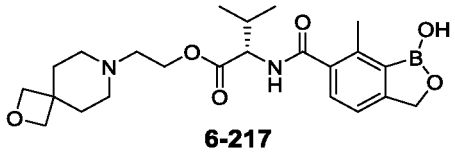


6-216

Это соединение получали из 2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 3.60 (t, J=8,1 Гц, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (dd, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 0.95 (d, J=6,8 Гц, 6H); LC-MS: m/z 405.26 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,25% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,99% (211 нм).

Пример 217. 2-(2-Окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-217).

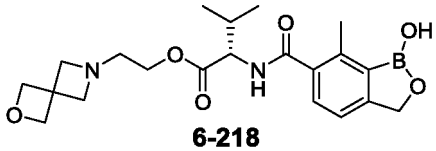


6-217

Это соединение получали из 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана сходным образом с последней стадией примера 214.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.53 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.08 (m, 7H), 2.95 - 2.51 (m, 6H), 2.47 (br s, 3H), 2.14 (br dd, J=13,8, 6,8 Гц, 1H), 1.79 (br s, 4H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H). LC-MS: m/z 445.4 $[(M+H)^+]$. Чистота согласно HPLC: 93,46% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,16% (211 нм).

Пример 218. 2-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-218).

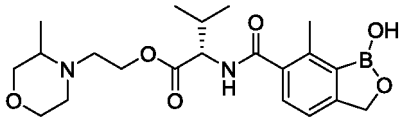


6-218

Это соединение получали из 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана сходным образом с последней стадией примера 214.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.52 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.06 (br t, J=5,3 Гц, 2H), 3.50 (br s, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.48 (br s, 3H), 2.24 - 2.04 (m, 1H), 0.96 (d, J=7,0 Гц, 6H). LC-MS: 417.31 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,53%, чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,04% (212 нм).

Пример 219. 2-(3-Метилморфолино)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-219).

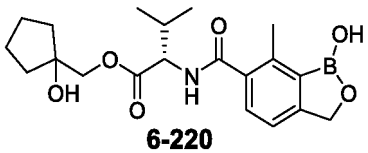


6-219

Это соединение получали из 2-(3-метилморфолино)этил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.69 - 8.41 (m, 1H), 7.38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.25 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.53 - 3.96 (m, 4H), 3.77 - 3.34 (m, 4H), 3.12 - 2.86 (m, 2H), 2.75 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41 -2.24 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 1.32 - 1.11 (m, 1H), 1.03 - 0.84 (m, 7H); LC-MS: m/z 419.35 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,61% (220 нм).

Пример 220. (1-Гидроксициклопентил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-220).

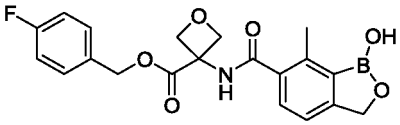


6-220

Это соединение получали из (1-гидроксициклопентил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.39 (dd, J=7.9, 6,4 Гц, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (qd, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1.71 (br d, J=4,0 Гц, 2H), 1.55 (br s, 6H), 0.98 (d, J=7,0 Гц, 3H); 0.94 (d, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS: m/z 387.82 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,94% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,86% (213 нм).

Пример 221. 4-Фторбензил-3-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)оксетан-3-карбоксилат (6-221).

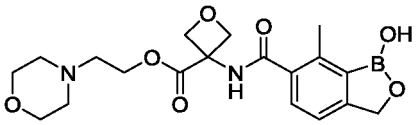


6-221

Это соединение получали из 4-фторбензил-3-аминооксетан-3-карбоксилата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.02 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.04 -4.84 (m, 4H), 4.67 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS: m/z 400.27$[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 95,08% (220 нм).

Пример 222. 2-Морфолиноэтил-3-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)оксетан-3-карбоксилат (6-222).

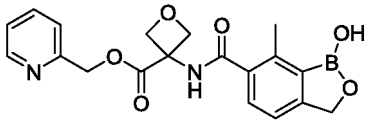


6-222

Это соединение получали из 2-морфолиноэтил-3-аминооксетан-3-карбоксилата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.29 (br d, J=1,1 Гц, 1H), 5.09 - 4.87 (m, 4H), 4.67 (br d, J=6,6 Гц, 2H), 4.31 (br s, 2H), 3.54 (br s, 4H), 2.52 (br s, 6H), 2.47 - 2.17 (m, 3H); LC-MS: m/z 404.8 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,2% (220 нм).

Пример 223. Пиридин-2-илметил-3-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)оксетан-3-карбоксилат (6-223).



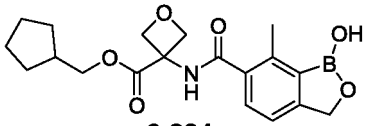
6-223

Это соединение получали из пиридин-2-илметил-3-аминооксетан-3-карбоксилата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J=7,2, 5,3 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.04 - 4.93 (m, 4H), 4.71

(d, J=6,6 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H): LC-MS: m/z 383.24 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,27% (220 нм).

Пример 224. Циклопентилметил-3-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)оксетан-3-карбоксилат (6-224).

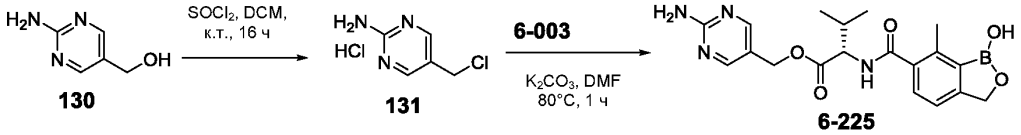


6-224

Это соединение получали из циклопентилметил-3-аминооксетан-3-карбоксилата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.29 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.91 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4.66 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4.06 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2.47 (br s, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 4H), 1.25 (br dd, J=6,8, 11,9 Гц, 2H); LC-MS: m/z 374.3 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,32% (220 нм).

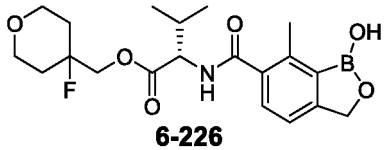
Пример 225. (2-Аминопиримидин-5-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-225).



К перемешиваемой суспензии 130 (500 мг, 4 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли $SOCl_2$ (1 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 290 мг неочищенного 131 в виде HCl соли. Неочищенное соединение как есть использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. К перемешиваемому раствору 6-003 (582 мг, 2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 131 (290 мг, неочищенное, 2 ммоль) и K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) при к.т. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 ч. Протекание реакции контролировали посредством TLC. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали посредством системы очистки Grace Purification system [колонка C-18 с 0,01% HCOOH в воде и ацетонитриле] с получением 500 мг неочищенного 6-225. Неочищенное соединение очищали посредством преп. HPLC с получением 6-225 (60 мг, 4% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (br s, 1H), 8.53 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.35 - 7.30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.09 - 6.84 (m, 2H), 5.13 - 4.85 (m, 4H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (qd, J=13,3, 6,3 Гц, 1H), 0.92 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.90 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS: m/z 399.22 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 94,03% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,99% (229 нм).

Пример 226. (4-Фортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-226).

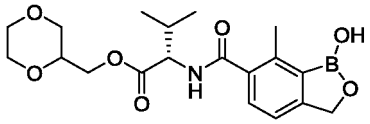


6-226

Это соединение получали из (4-фортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.73 (td, J=11.5, 3,8 Гц, 2H), 3.56 (dt, J=3,9, 10,8 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (qd, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 0.97 (dd, J=6,8, 3,4 Гц, 6H); LC-MS: m/z 408.23 $[M+H)^+$. Чистота согласно HPLC: 99,40% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,37% (210 нм).

Пример 227. (1,4-Диоксан-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-227).

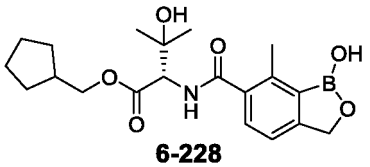


6-227

Это соединение получали из (1,4-диоксан-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.54 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.95 (d, J=6,6 Гц, 3H); LC-MS: m/z 392.22 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,17% (220 нм).

Пример 228. Циклопентилметил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (228).

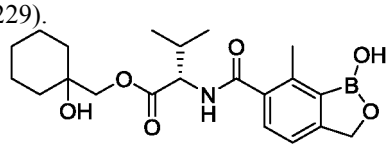


6-228

Это соединение получали из циклопентилметил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.06 - 3.77 (m, 2H), 2.49 (d, J=5,4 Гц, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 4H), 1.25 (d, J=2,9 Гц, 8H); LC-MS: m/z 390.24 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC составляла 98,87% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,5% (227 нм).

Пример 229. (1-Гидроксициклогексил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-229).

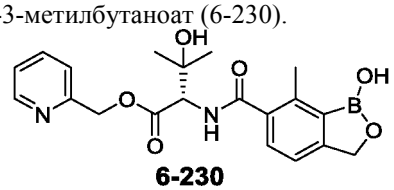


6-229

Это соединение получали из (1-гидроксициклогексил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (dd, J=6,6, 8,1 Гц, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (br dd, J=13,4, 6.8, Гц, 1H), 1.67 - 1.32 (m, 9H), 1.17 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 0.97 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0.96 (d, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS: m/z 404.27 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,19% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,91% (210 нм).

Пример 230. Пиридин-2-илметил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-230).

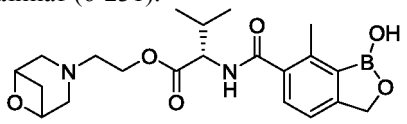


6-230

Это соединение получали из пиридин-2-илметил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (br s, 1H), 8.55 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 8.29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.82 (dt, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5.37 - 5.16 (m, 2H), 5.04 - 4.82 (m, 3H), 4.53 (d, J=8,1 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, J=4,4 Гц, 6H); LC-MS: m/z 399.25 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 93,98% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,7% (210 нм).

Пример 231. 2-(6-Окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-231).

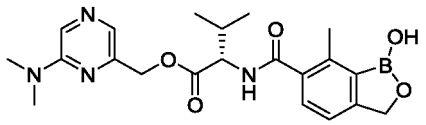


6-231

Это соединение получали из 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана сходным образом с последней стадией примера 214.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (br s, 1H), 8.51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.06 (br d, J=11,0 Гц, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 0.96 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 417.31 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 95,6% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 95,17% (215 нм).

Пример 232. (6-(Диметиламино)пиразин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-232).

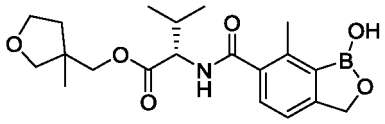


6-232

Это соединение получали из (6-(диметиламино)пиразин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8.33 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6.63 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.44 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (br dd, J=6,8, 13,4 Гц, 1H), 0.99 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 427.27 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,46% (220 нм), 98,32% (254 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,61% (244 нм).

Пример 233. (3-Метилтетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2] оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-233).

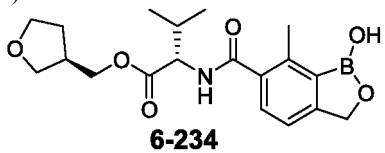


6-233

Это соединение получали из (3-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3.57 (dd, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 1H), 1.66 -1.50 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.01 - 0.84 (m, 6H); LC-MS: m/z 390.3 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,4% (220 нм).

Пример 234. ((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-234).

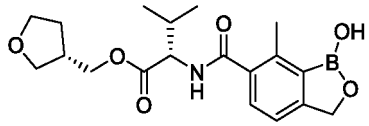


6-234

Это соединение получали из ((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 2H), 3.82 - 3.54 (m, 3H), 3.45 (dd, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (dt, J=13,1, 6,8 Гц, 1H), 0.96 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 6H); LC-MS: m/z 376.24 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,3% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,66% (210 нм).

Пример 235. ((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-235).

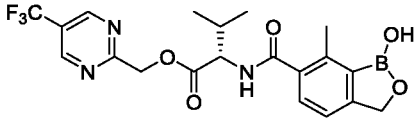


6-235

Это соединение получали из ((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.53 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.37 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.44 (dd, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (qd, J=13,3, 6,8 Гц, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6,8 Гц, 3H); LC-MS: m/z 376.24 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,29% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 97,79% (215 нм).

Пример 236. (5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-236).

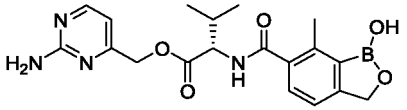


6-236

Это соединение получали из (5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.44 (q, J=15,2 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (dd, J=7,8, 6,4 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (qd, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1.03 (dd, J=6,6, 4,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 452.16 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,97% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,74% (215 нм).

Пример 237. (2-Аминопиримидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-237).

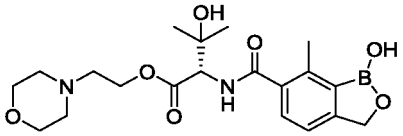


6-237

Это соединение получали из (2-аминопиримидин-4-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.64 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8.23 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.25 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6.76 - 6.57 (m, 3H), 5.11 - 4.91 (m, 4H), 4.42 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 0.99 (br d, J=6,4 Гц, 6H); LC-MS: m/z 399.22 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 97,35% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,97% (222 нм).

Пример 238. 2-Морфолиноэтил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-238).

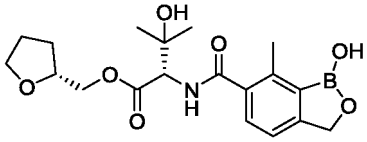


6-238

Это соединение получали из 2-морфолиноэтил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.54 (s, 4H), 2.60 - 2.32 (m, 9H), 1.26 (d, J=6,4 Гц, 6H); LC-MS: m/z 421.27 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 96,83% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 98,10% (210 нм).

Пример 239. ((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-239).

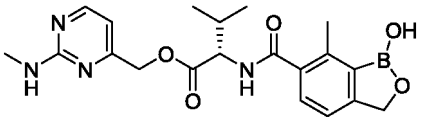


6-239

Это соединение получали из ((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.20 (m, 6H); LC-MS: m/z 392.22 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,71 % (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 94,97% (210 нм).

Пример 240. (2-(Метиламино)пиримидин-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо [c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-240).

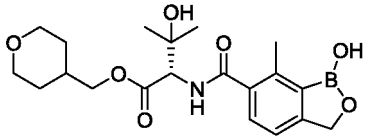


6-240

Это соединение получали из (2-(метиламино)пиримидин-4-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8.27 (br d, J=4,2 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.61 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, J=7,2 Гц, 1H), 2.78 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.98 (d, J=6,6 Гц, 6H); LC-MS: m/z 413.18 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,37 % (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 96,6% (210 нм).

Пример 241. (Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-241).

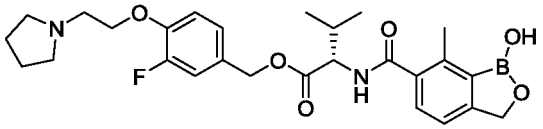


6-241

Это соединение получали из (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7.41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3.96 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (d, J=10,5 Гц, 2H), 2.45 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 8H); LC-MS: m/z 406.22 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,28 % (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,48% (210 нм).

Пример 242. 3-Фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-242).

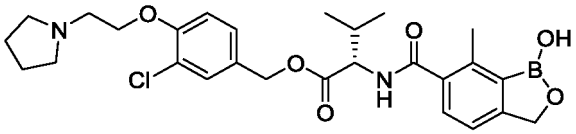


6-242

Это соединение получали из метил-3-фтор-4-гидроксибензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 2H), 5.10 (dd, J=12,0 Гц, 20,0 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4.14 (t, J=4,0 Гц, 2H), 2.79 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.13 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 4H), 0.95 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0.91 (d, J=8,0 Гц, 3H); ESI-MS m/z 513 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,20% (220 нм), 94,25% (254 нм).

Пример 243. 3-Хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-243).

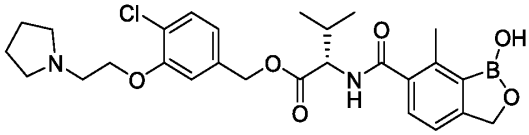


6-243

Это соединение получали из метил-3-хлор-4-гидроксибензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.47 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.81 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2.56-2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (q, J=6.8, 13,6 Гц, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 0.93 (dd, J=1,2 Гц, 7,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 529 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,38% (220 нм), 94,90% (254 нм).

Пример 244. 4-Хлор-3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-244).

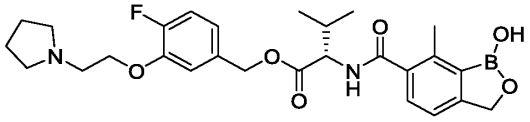


6-244

Это соединение получали из метил-4-хлор-3-гидроксибензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.12 (t, J=4,2 Гц, 2H), 2.79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2.54-2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 4H), 0.96 (dd, J=3,6, 3,2 Гц, 6H); ESI-MS m/z 529 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,52% (220 нм), 95,91% (254 нм).

Пример 245. 4-Фтор-3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-245).

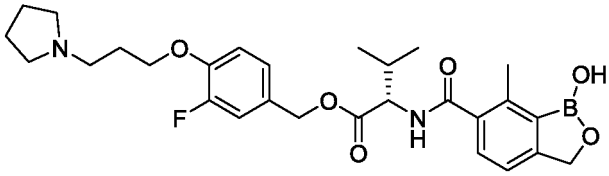


6-245

Это соединение получали из метил 4-фтор-3-гидроксибензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.97-6.96 (m, 1H), 5.14 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.09 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.76 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 4H), 0.95 (dd, J=3,2, 6,4 Гц, 6H); ESI-MS m/z 513 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,72% (220 нм), 100% (254 нм).

Пример 246. 3-Фтор-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-246).

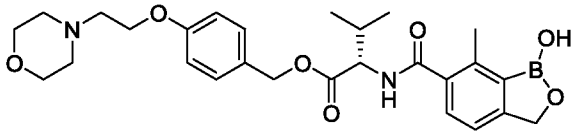


6-246

Это соединение получали из метил-4-фтор-3-гидроксибензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 2H), 5.00 (q, J=12,0 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4.09 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.90 (t, J=4,0 Гц, 2H), 1.68 (s, 4H), 0.93 (dd, J=8,0, 4,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 527 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,19% (220 нм), 91,57% (254 нм).

Пример 247. 3-Фтор-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-247).

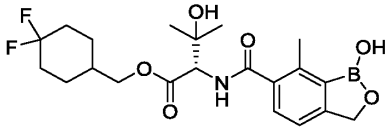


6-247

Это соединение получали из метил-4-(2-морфолиноэтокси)бензоата, N-BOC-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5.14-5.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4.08 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3.57 (t, J=4,0 Гц, 4H), 2.68 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2.45 (d, J=4,4 Гц, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 0.92-0.91 (m, 6H); ESI-MS m/z 511 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 95,94% (220 нм), 97,37% (254 нм).

Пример 248. (4,4-Дифторциклогексил)метил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (6-248).

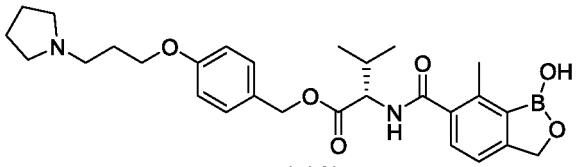


6-248

Это соединение получали из (4,4-дифторциклогексил)метил-(S)-2-амино-3-гидрокси-3-метилбутаноата и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7.41 (d, J=8 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.99 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.1-1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.32 -1.23 (m, 8H); LC-MS: m/z 440.35 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 99,59% (220 нм), чистота согласно хиральной HPLC составляла 99,54% (210 нм).

Пример 249. 3-Фтор-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-249).

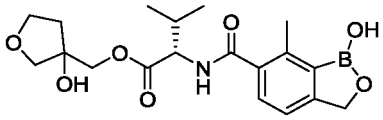


6-249

Это соединение получали из метил метил-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензоата, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 163.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 7H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 4H), 0.92 (d, J=6,8 Гц, 6H); ESI-MS m/z 509 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 96,08% (220 нм), 96,68% (254 нм).

Пример 250. (3-Гидроксителтрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-250).

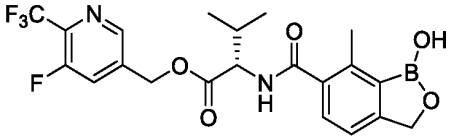


6-250

Это соединение получали из (3-гидроксителтрагидрофуран-3-ил)метил-L-валината и кислоты-04 сходным образом с последней стадией примера 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd, J=8,8 Гц, 1H), 3.5 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.23 - 2.1 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 0.96 (m, 6H); LC-MS: m/z 392.25 $[M+H]^+$. Чистота согласно HPLC: 98,1% (220 нм).

Пример 251. (5-Фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат (6-251).



6-251

К раствору 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина (17,0 г, 65,3 ммоль) в THF (200 мл) по каплям добавляли i-PrMgCl·LiCl (1,3M, 60 мл) при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли метилхлорформиат (15,4 г, 163 ммоль) при 0°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 15°C в течение 11 ч. Реакцию медленно гасили водой (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 50:1) с получением метил-6-хлор-5-фторникотината (5,00 г, 32%) в виде белого твердого вещества.

К раствору 6-хлор-5-фторникотината (5,00 г, 26,4 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли TMSCl (5,73 г, 52,8 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 55 мин. Затем смесь охлаждали до 15°C и одной порцией выливали в раствор NaI (39,54 г, 263,8 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 мин. Смесь фильтровали и гасили насыщ. $Na_2S_2O_3$ (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством перекристаллизации из MTBE (30 мл) с получением 5-фтор-6-йодникотината (3,00 г, 40%) в виде желтого твердого вещества.

Смесь 5-фтор-6-йодникотината (1,50 г, 5,34 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетата (5,13 г, 26,7 ммоль), HMPA (2,87 г, 16,0 ммоль) и CuI (3,05 г, 16,0 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакцию медленно гасили водой (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 20/1) с получением 5-фтор-6-трифторметилникотината (470 мг, 35%) в виде не совсем белого твердого вещества.

К раствору метил-5-фтор-6-трифторметилникотината (440 мг, 1,97 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LAH (75 мг, 1,97 ммоль) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 5 мин. Реакцию гасили насыщ. калия натрия тартратом (1 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанола (280 мг, 73%) в виде бесцветного масла.

(5-Фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат получали из (5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанола, N-Boc-(S)-валина и кислоты-04 сходным образом с примером 1.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 2H), 8.15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.38 (q, J=8,0 Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 0.97 (d, J=8,0 Гц, 6H); ESI-MS m/z 469 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,10% (220 нм), 97,74% (254 нм).

Пример 252. Исследование на лекарственную чувствительность T. congolense in vitro с использованием Alamar Blue в течение 72 ч.

Соединения тестировали in vitro на химиотерапевтическое сильнодействие в отношении штамма IL3000 T. congolense (лекарственно чувствительный),с использованием исследования Alamar Blue с несколькими модификациями. Тестовые соединения получали в виде маточных растворов в DMSO по 10 мг/мл для каждого прогона исследования. Соединения исследовали по меньшей мере в трех отдельных независимых тестовых прогонах и использовали 11-точечную кривую разбавления для определения значений IC_{50}. Трипаносомы в форме присутствия в кровотоке поддерживали в среде HMI, содержавшей 20%-ной бычьей сыворотки, и инкубировали с тестовыми соединениями в течение 69 ч при 34°C в увлажненной атмосфере, содержавшей 5% CO_2. После этого добавляли 10 мкл красителя резазурина (12,5 мг в 100 мл забуференного фосфатом солевого раствора, Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland) в течение последующих 3 ч. Затем планшеты считывали с использованием флуоресцентного планшетного ридера (Spectramax, Gemini XS, Bucher Biotec, Basel, Switzerland) с использованием длины волны возбуждения 536 нм и длины волны испускания 588 нм. Экспериментальные точки усредняли с получением сигмоидальных кривых доза-ответ и значения IC_{50} определяли с использованием программного обеспечения Softmax Pro 5.2.

Результаты показаны в таблице. Соединения, которые имеют активность, обозначенную как "A", давали IC_{50}≤0,5 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "B", давали IC_{50} в диапазоне 0,51-9,99 нМ; и соединения, имеющие активность, обозначенную как "C", давали IC_{50} в диапазоне 10-5000 нМ.

Пример 253. Исследование на лекарственную чувствительность ex vivo T. vivax с использованием Alamar Blue в течение 48 ч.

Соединения тестировали ex vivo на хемотерапевтическое сильнодействие в отношении штамма STIB719/ILRAD560 T. vivax (лекарственно чувствительный) с использованием исследования Alamar Blue с несколькими модификациями. Тестовые соединения получали в виде маточных растворов в DMSO по 10 мг/мл для каждого прогона исследования. Соединения исследовали по меньшей мере в трех отдельных независимых тестовых прогонах и использовали 11-точечную кривую разбавления для определения значений IC_{50} Трипаносомы в форме присутствия в кровотоке разводили и собирали из сильно паразитемичной мыши (путем пункции сердца) и инкубировали с тестовыми соединениями в течение 45 ч при 37°C в увлажненной атмосфере, содержавшей 5% CO_2, поддерживали в среде HMI, содержавшей 20% бычьей сыворотки. Затем в течение последующих 3 ч добавляли 10 мкл красителя резазурина (12,5 мг в 100 мл забуференного фосфатом солевого раствора, Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland). Затем планшеты считывали с использованием флуоресцентного планшетного ридера (Spectramax, Gemini XS, Bucher Biotec, Basel, Switzerland) с использованием длины волны возбуждения 536 нм и длины волны испускания 588 нм. Экспериментальные точки усредняли с получением сигмоидальных кривых доза-ответ и значения IC_{50} определяли с использованием программного обеспечения Softmax Pro 5.2.

Результаты показаны в таблице. Соединения, которые имеют активность, обозначенную как "A", давали IC_{50}≤0,5 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "B", давали IC_{50} в диапазоне 0,51-49,9 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "C", давали IC_{50} в диапазоне 50-2000 нМ; и соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", давали IC_{50}>2000 нМ.

Пример 254. In vitro исследование IC_{50} уничтожения амастигот T. cruzi с использованием TdTomato-модифицированных T. cruzi.

Паразиты T. cruzi, использованные в этом исследовании, были генетически модифицированы для экспрессии флуоресцентного белка TdTomato. Клетки Веро (эпителиальные клетки почки африканской зеленой мартышки) собирали из непрерывных культур с использованием трипсина и добавляли во внутренние 60 лунок 96-луночных планшетов Greiner Bio One (каталожный № планшета: 655090) в количестве 200 мкл/лунка при 2,5×10 клеток/мл. Клетки оставляли прилипать в течение 1 ч, после чего инфицировали T. cruzi. T. cruzi для инфицирования собирали из ранее инфицированных клеток Веро, промывали, пеллетировали и повторно суспендировали в количестве 5×10^6/мл. 50 мкл паразитов добавляли к каждой лунке, содержавшей клетки Веро. Соединения получали из 5 мМ маточных концентраций в DMSO до конечных концентраций в лунках, варьировавшихся от 5 мкМ до 5 нМ. Обеспечивали лунки для отрицательного контроля, не содержавшие соединений. Планшеты помещали в инкубатор при 37°C в течение 20 мин, затем проводили считывание "сутки 0" с помощью планшетного ридера Synergy H4 для регистрации исходных уровней флуоресценции при 544 нм (возбуждение) и 612 нм (испускание). 96-

луночные планшеты помещали в контейнеры Tupperware с влажными бумажными полотенцами и инкубировали в инкубаторе при 37°C в течение 72 ч. По прошествии 72 ч планшеты повторно считывали (считывание сутки 3), и данные анализировали с использованием программного обеспечения Excel и/или Graphpad. Флуоресценцию на сутки 0 вычитали из флуоресценции на сутки 3 для удаления входящей паразитной флуоресценции. Получали кривые роста и определяли 50% и 90% ингибирующие концентрации с помощью нелинейного регрессионного анализа.

Результаты показаны в таблице. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "A", давали IC_{50}≤20 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "B", давали IC_{50} в диапазоне 21-999 нМ; и соединения, имеющие активность, обозначенную как "C", давали IC_{50}≥1000 нМ.

В таблице показана активность избранных соединений по этому изобретению в исследованиях, раскрытых в примерах 252-254, где номер каждого соединения соответствует номеру соединения, приведенному выше в примерах 1-251 в данной заявке.

№ соед.	IC50: I Орг. рост T. congolense 3 сут [мкМ]	IC50: I Включение гипоксантина T. vivax 2 сут [мкМ]	IC50: I Орг. рост амастигот T. cruzi 3 сут [мкМ]
6-001	C		
6-002			
6-003	C		
6-004	C		
6-005	B	B	B
6-006	B	B	
6-007	C		C
6-008	B	B	B
6-009	B	C	C
6-010	C		C
6-011	C		
6-012	C		
6-013	C		
6-014	C		
6-015	C		
6-016	C	D	
6-017	C	B	C
6-018	C	C	
6-019	B	C	
6-020	C	C	C
6-021	B	B	
6-022	C	C	
6-023	C	C	C
6-024	B	C	

6-025	C	D	
6-026	B	C	
6-027	C	C	
6-028	C		
6-029	C		
6-030	B	B	B
6-031	B	B	
6-032	C	D	
6-033	C		C
6-034	C		
6-035	C	B	C
6-036	C		B
6-037	C		
6-038	A	A	A
6-039	B	A	
6-040	A	B	A
6-041	A	B	A
6-042	B	A	
6-043	A	C	A
6-044	A		A
6-045	A	A	
6-046	A	B	A
6-047	A	A	A
6-048	A	A	
6-049	A	A	A
6-050	A	A	B
6-051	A	A	
6-052	A	A	
6-053	A	A	B
6-054	A	A	A
6-055	A	B	A
6-056	B	A	B
6-057	B	A	
6-058	A	B	C
6-059	B	A	B
6-060	B	B	B
6-061	B	B	B
6-062	B	A	
6-063	B	B	C
6-064	B	B	
6-065	B	B	B
6-066	A	B	A
6-067	A	A	A
6-068		B	B
6-069	B	B	B
6-070	C	C	
6-071	C	C	B
6-072	A	A	A
6-073	B	A	A
6-074	A	B	B
6-075	C	C	C
6-076	B	A	B
6-077	B	B	A
6-078	C	B	
6-079		B	B
6-080	B	A	B
6-081	A	A	B
6-082	B	A	B

6-083	A	A	A
6-084	C	B	
6-085	B	A	B
6-086	A	A	B
6-087	C	C	C
6-088	B	B	
6-089		A	B
6-090	B	B	B
6-091	A	A	A
6-092	A	A	B
6-093	B	A	B
6-094	B	A	B
6-095	B	B	C
6-096		B	C
6-097	B	B	B
6-098	A	A	A
6-099	A	A	B
6-100	A	A	A
6-101	A	A	A
6-102	C	B	C
6-103	C	B	C
6-104	C	B	
6-105		B	B
6-106		B	C
6-107	A	A	A
6-108		B	C
6-109	B	A	B
6-110	B	A	B
6-111	B	A	A
6-112	B	B	A
6-113	A	A	A
6-114	B	B	B
6-115		A	A
6-116		A	A
6-117	C	B	C
6-118	C	C	C
6-119	A	A	A
6-120	B	A	B
6-121	A	A	A
6-122	C	B	C
6-123	A	A	A
6-124	A	A	B
6-125	A	A	B
6-126	B	B	C
6-127		A	B
6-128	A		B
6-129		A	B
6-130	A	A	B
6-131	A	A	B
6-132	A	A	A
6-133	A	A	A
6-134	A	B	A
6-135	A	B	B
6-136	A	A	A
6-137	A	A	A
6-138	C	C	C
6-139	C	C	B
6-140	B	B	B

6-141	A	B	B
6-142	A	B	B
6-143	C	C	C
6-144	B	A	A
6-145	B	A	A
6-146	C	C	C
6-147	C	C	C
6-148	C	C	C
6-149	C	C	C
6-150	B	B	B
6-151	A	A	A
6-152	A	A	B
6-153	A	A	A
6-154	A	A	A
6-155	A		A
6-156	C	B	C
6-157	A		B
6-158		A	B
6-159	A	A	
6-160	A		B
6-161	A		A
6-162	B		
6-163	A		
6-164	C	D	C
6-165	A	B	A
6-166	A	A	A
6-167	A	C	A
6-168	A	B	A
6-169	A	C	A
6-170	B	B	B
6-171	A	A	A
6-172	A	A	A
6-173	A	A	A
6-174	B	C	
6-175	C		
6-176			
6-177			
6-178			
6-179	C		
6-180			
6-181	C		
6-182			
6-183	C		
6-184	C		
6-185			B
6-186	B	A	B
6-187		A	A
6-188	C	C	C
6-189	A	A	A
6-190	B	A	B
6-191		A	A
6-192	B	B	C
6-193	A	A	A
6-194		B	B
6-195		B	B
6-196	B	B	C
6-197	A	A	A
6-198			A

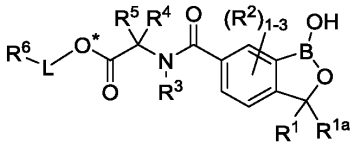
6-199			B
6-200	A	A	A
6-201	A	A	B
6-202	A	A	A
6-203	A	A	A
6-204	A	A	A
6-205			C
6-206	A	A	B
6-207	B	B	B
6-208	B	B	B
6-209	B	B	B
6-210	A	B	A
6-211	B	B	B
6-212	C	B	B
6-213			C
6-214	B	A	C
6-215	A	A	A
6-216	C	C	C
6-217		B	C
6-218	C	C	C
6-219	A	A	B
6-220	B		A
6-221	B		B
6-222	C	C	C
6-223	C	C	B
6-224	B	B	A
6-225	C		B
6-226	A		A
6-227			A
6-228	A		B
6-229	A	A	A
6-230		B	B
6-231			B
6-232			A
6-233			A
6-234			A
6-235			A
6-236			
6-237			
6-238			
6-239			
6-240			
6-241			
6-242	B		A
6-243	B		B
6-245	B		B
6-246	B	A	
6-247	B	B	A
6-248			B
6-249	B	B	B
6-250			C
6-251			

Эквиваленты.

Следует понимать, что в то время, как раскрытие было сделано в связке с его подробным описанием, целью вышеуказанного описания является проиллюстрировать, а не ограничить объем изобретения, который определен объемом приложенной формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в объеме следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

R^{1a} представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатическую или 3-6-членную насыщенную моноциклическую карбоциклическую группу, где указанная C_{1-6} алифатическая группа возможно замещена 1-3 заместителями, выбранными из галогена;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу;

R^4 представляет собой водород или группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного моноциклического карбоциклила и фенила; или

R^3 и R^4 взяты вместе с атомом углерода, присоединенным к R^4, и атомом азота, присоединенным к R^3, с образованием 3-6-членного гетероциклильного кольца;

R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, SCH_3, $COOCH_3$, $CONH_2$, CH_3CONH_2, циклопропила, пиридила, фенила или $-OCH_2$-фенила, где указанный фенил возможно замещен OH или фторо; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием кольца, выбранного из 3-6-членного спирогетероциклического кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода, и 3-6-членного насыщенного моноциклического спирокарбоциклического кольца;

L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C_{1-10} насыщенную прямую или разветвленную углеводородную цепь, возможно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH или галогена, где один, два или три метиленовых звена L возможно и независимо заменены -Cy-, -O-, -SO-, $-SO_2-$, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -S-, -N(R)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)C(O)-, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-$; где каждый -Cy- независимо представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенилена, 3-7-членного насыщенного моноциклического гетероциклилена, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода, 5-6-членного гетероарилена, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, где указанное кольцо возможно замещено R, галогеном, OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$;

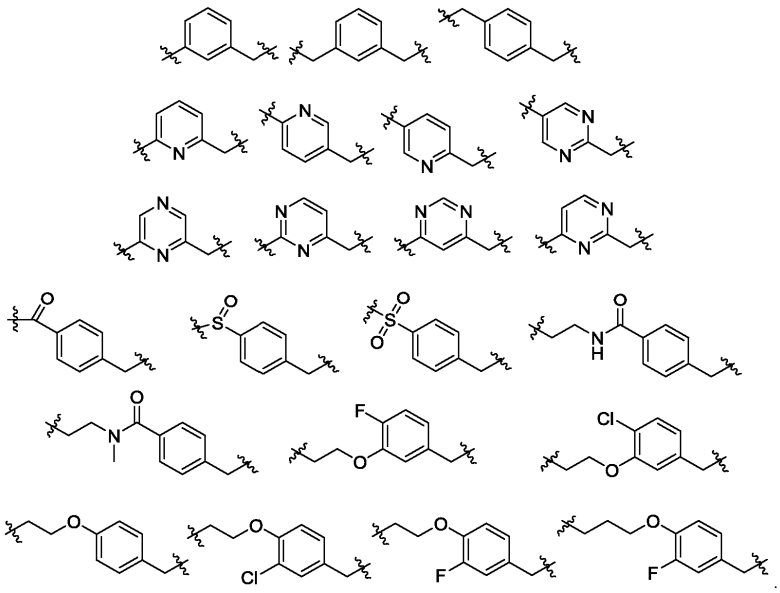
R^6 представляет собой водород, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, группу, выбранную из группы, состоящей из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, и мостиковой бициклической группы, имеющей 7-12 кольцевых членов и 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота или кислорода, где каждая из указанных C_{1-6} алифатических, фенильных или циклических групп возможна замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алифатической группы или =O;

каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, возможно замещенную 1-3 галогенами;

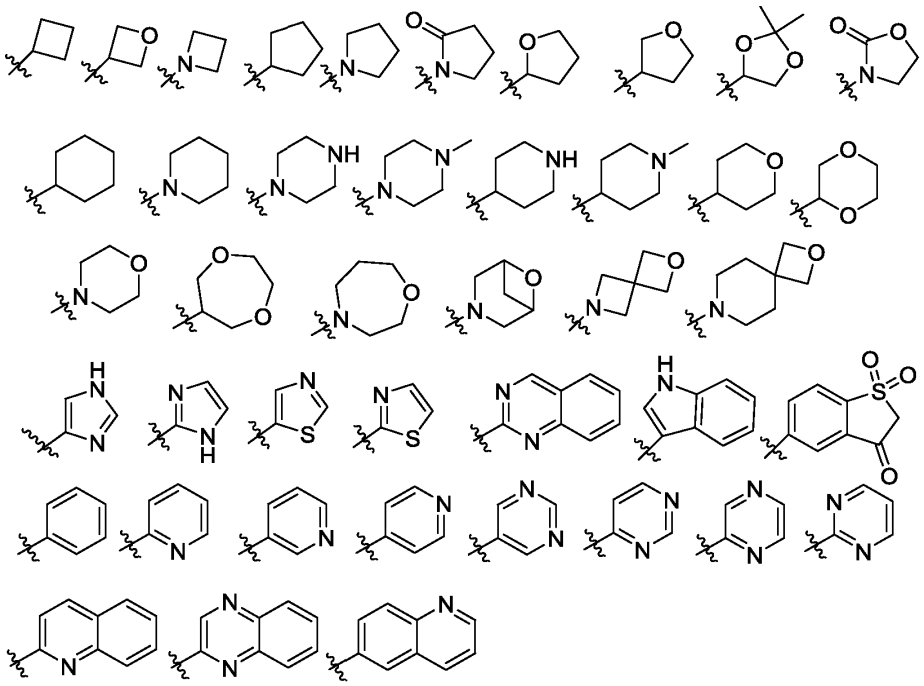
где когда L представляет собой ковалентную связь, тогда R^6 является отличным от -OR, -галогена, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$; и

где когда L является отличным от ковалентной связи, тогда он включает атом углерода, связанный с карбоксильным кислородом, обозначенным O*.

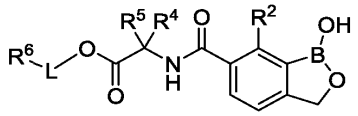
2. Соединение по п.1, где L выбран из



3. Соединение по любому из пп.1, 2, где R^6 представляет собой возможно замещенную группу, выбранную из



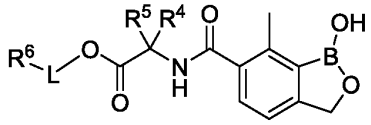
4. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемую соль.

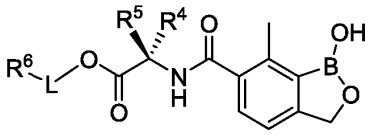
5. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемую соль.

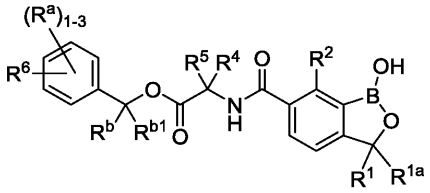
6. Соединение по п.5, представляющее собой соединение формулы III-а



III-a

или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы IV



IV

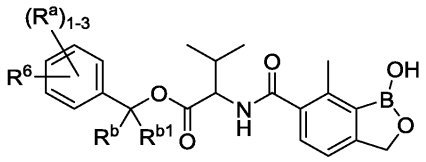
или его фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^a независимо представляет собой R, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$;

R^b представляет собой водород или метил и

R^{b1} представляет собой водород или метил.

8. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы V



V

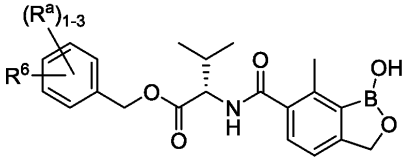
или его фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^a независимо представляет собой R, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$;

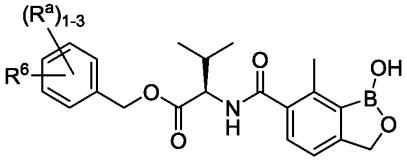
R^b представляет собой водород или метил и

R^{b1} представляет собой водород или метил.

9. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы V-a или V-b



V-a

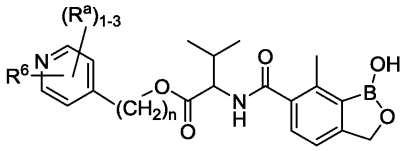


V-b

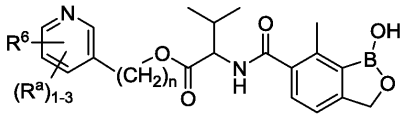
или его фармацевтически приемлемую соль, где

каждый R^a независимо представляет собой R, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$.

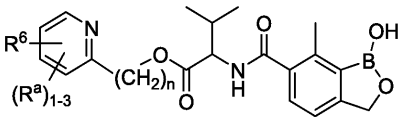
10. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы VI-a,VI-b, VI-c, VI-d, VI-e или VI-f



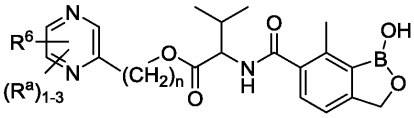
VI-a



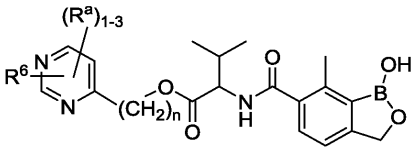
VI-b



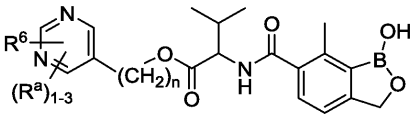
VI-c



VI-d



VI-e



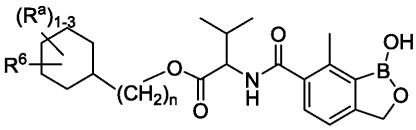
VI-f

или его фармацевтически приемлемую соль, где

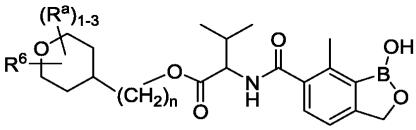
каждый R^a независимо представляет собой R, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$ и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

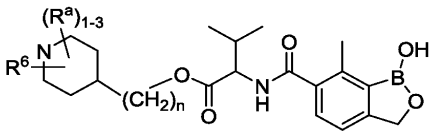
11. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы VII-a, VII-b или VII-c



VII-a



VII-b



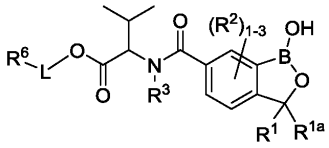
VII-c

или его фармацевтически приемлемую соль, где

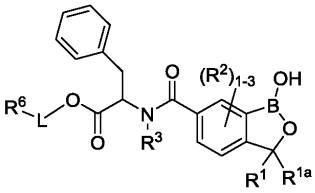
каждый R^a независимо представляет собой R, -галоген, -OR, $-NO_2$, -CN, -SR, $-N(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, -OC(O)R, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)SO_2R$ или $-OC(O)N(R)_2$ и

n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

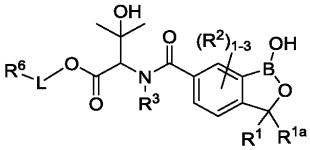
12. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы VIII-a, VIII-b или VIII-c



VIII-a



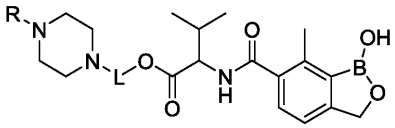
VIII-b



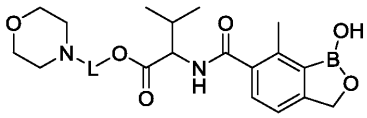
VIII-c

или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы IX-a или IX-b



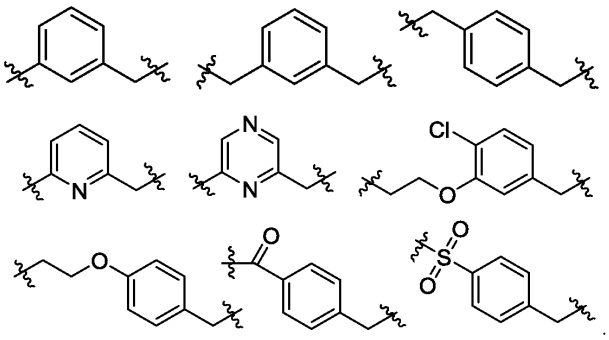
IX-a



IX-b

или его фармацевтически приемлемую соль, где R представляет собой водород или метил.

14. Соединение по п.13, где L выбран из



15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

3,4-дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

4-фторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноата и

((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.15, представляющее собой (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по п.15, представляющее собой 3,4-дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.15, представляющее собой 4-фторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по п.15, представляющее собой ((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ лечения болезни Шагаса у субъекта, включающий введение субъекту соединения, выбранного из группы, состоящей из

(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

3,4-дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

4-фторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноата и

((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валината;

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, достаточном для лечения этой болезни.

21. Способ по п.20, где соединение представляет собой (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Способ по п.20, где соединение представляет собой 3,4-дифторбензил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ по п.20, где соединение представляет собой 4-фторбензил-(S)-3-гидрокси-2-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по п.20, где соединение представляет собой ((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил-(1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидробензо[c][1,2]оксаборол-6-карбонил)-L-валинат или его фармацевтически приемлемую соль.