

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090900** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.10.02

(22) Дата подачи заявки
2018.11.14

(51) Int. Cl. *C07F 5/04* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ИММУНОПРОТЕАСОМ**

(31) **62/587,376**

(32) **2017.11.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/061140**

(87) **WO 2019/099582 2019.05.23**

(71) Заявитель:
ПРИНЦИПА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Лоу Янь, Оуэнс Тимоти Дункан,
Брэмелд Кеннет Альберт, Голдстейн
Дэвид Майкл (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения, такие как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, являющиеся ингибиторами иммунопротеасомы (такой как LMP2 и LMP7). Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения заболеваний, поддающихся лечению посредством ингибирования иммунопротеасом. Также в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

A1

202090900

202090900

A1

ИНГИБИТОРЫ ИММУНОПРОТЕАСОМ

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ НА ЛЮБЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6., в том числе предварительная заявка № 62/587,376, поданная 16 ноября 2017 г.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В эукариотах расщепление белка происходит при участии убиквитинового пути, в котором белки, намеченные для уничтожения, сшиваются с 76-аминокислотным полипептидом убиквитином. Затем убиквитинированные белки служат субстратами для протеасомы 26S — мультикаталитической протеазы, которая расщепляет белки на короткие пептиды посредством своих трех основных протеолитических операций. Опосредованная протеасомами деградация играет ключевую роль во многих процессах, таких как представление антигена в контексте главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, апоптоз и жизнеспособность клеток, обработка антигенов, активация NF- κ B и трансдукция провоспалительных сигналов.

[0003] Протеасома 20S представляет собой мультикаталитический протеазный комплекс цилиндрической формы массой 700 кДа, состоящий из 28 субъединиц, классифицированных на альфа- и бета-типы, которые имеют вид 4 расположенных стопкой гептамерных колец. В дрожжах и других эукариотах 7 разных субъединиц образуют внешние кольца, и 7 разных субъединиц образуют внутренние кольца. Альфа-субъединицы служат сайтами связывания для регуляторных комплексов 19S и 11S, а также физическим барьером для внутренней протеолитической камеры, образованной кольцами из двух субъединиц. Таким образом, считается, что *in vivo* протеасома существует в виде частицы 26S. Эксперименты *in vivo* показали, что ингибирование формы 20S протеасомы можно легко связать с ингибированием протеасомы 26S.

[0004] В дополнение к конститутивной протеасоме, которая экспрессируется повсеместно, существует альтернативный комплекс, иммунопротеасома, который можно найти в иммунных клетках и/или в клетках, на которые воздействуют воспалительные цитокины, такие как интерферон гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Иммунопротеасома отличается от конститутивной протеасомы составляющими ее субъединицами. Она содержит субъединицы с химотрипсин-подобной (β 5i/LMP7), каспаза-подобной (β 1i/LMP2) и трипсин-подобной (β 2i) протеазной активностью, которые замещают соответствующие аналоги в конститутивной

протеасоме ($\beta 5c$, $\beta 1c$ и $\beta 2c$ соответственно). Если присутствуют все три индуцируемые IFN- γ субъединицы, протеасому называют «иммунопротеасомой». Таким образом, эукариотические клетки могут обладать двумя формами протеасом в различных соотношениях. Иммунопротеасома играет важную роль в образовании набора антигенных пептидов и формировании рестриктированного по антигенам МНС класса I ответа Т-клеток CD8⁺ (см. Basler et al. Immunoproteasomes down-regulate presentation of a subdominant T cell epitope from lymphocytic choriomeningitis virus. *J Immunol* 173:3925-3934 (2004); Moebius, J., M. et al. 2010. Immunoproteasomes are essential for survival and expansion of T cells in virus-infected mice. *Eur J Immunol* 40:3439-3449).

[0005] Функция иммунопротеасом не ограничена только презентацией антигенов МНС класса I, но также участвует в ряде патологических расстройств, включая гематологические злокачественные опухоли, воспалительные и аутоиммунные заболевания. Коммерчески доступные ингибиторы протеасом бортезомиб и карфилзомиб, которые прошли валидацию применительно к множественной миеломе и другим заболеваниям, по-видимому, неизбирательно воздействуют как на конститутивные протеасомы, так и на иммунопротеасомы. Такое отсутствие специфичности может отчасти объяснять некоторые побочные эффекты этих агентов. Однако, вероятно, существует возможность сохранить неизменной терапевтическую эффективность (например, эффективность против лимфомы и миеломы) этих иммунопротеасом, и в то же время увеличить терапевтический индекс путем избирательного нацеливания на иммунопротеасомы. Таким образом, ингибиторы, избирательно ингибирующие нужные иммунопротеасомы, представляют интерес.

[0006] LMP7/ $\beta 5i$ является основной субъединицей иммунопротеасомы. Она регулирует продукцию воспалительных цитокинов и функции иммунных клеток, а также играет роль в генерации эпитопов, рестриктированных по антигенам МНС класса I. Было показано, что низкомолекулярный ингибитор LMP7, PR-957, эффективно блокирует дифференцировку Th1/17 как у людей, так и у мышей (см. Muchamuel, T., et al. 2009. A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nat Med* 15:781-787; Kalim, K. W., et al. 2012. Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation. *J. Immunol.* 189:4182-4293), а также эффекторные функции В-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 (IL-6), TNF- α , IL-23) (см. Basler, M., et al. 2010. Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome. *J Immunol* 185:634-641). Кроме того, было показано, что ингибирование LMP7 при помощи PR-957 дает полезные терапевтические эффекты в нескольких доклинических моделях аутоиммунных заболеваний. Например, было показано, что PR-957 существенно подавляет активность заболевания при индуцированном коллагеном артрите у мышей, включая значительное снижение воспаления и эрозии костей (см. Muchamuel, T., et al. 2009. A

selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nat Med* 15:781-787). PR-957 также снижал число плазмочитов и уровни IgG-антител к двухцепочечной ДНК (дцДНК) в модели волчанки MRL/lpr и предотвращал прогрессирование заболевания. (См. Ichikawa, H. T., et al. 2012. Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells. *Arthritis Rheum* 64:493-503). Кроме того, PR-957 уменьшал воспаление и разрушение тканей в мышечной модели колита, индуцированного декстран сульфатом натрия (DSS) (см. Basler, M., et al. 2010. Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome. *J Immunol* 185:634-641). Также было показано, что PR-957 эффективен в модели индуцированного аутоантителами тиреоидита Хашимото (см. Nagayama, Y., et al. 2012. Prophylactic and therapeutic efficacies of a selective inhibitor of the immunoproteasome for Hashimoto's thyroiditis, but not for Graves' hyperthyroidism, in mice. *Clin Exp Immunol.* 168:268-273). Кроме того, мыши с нокаутом LMP7 оказались защищены от заболевания в моделях воспалительного заболевания кишечника (IBD) (см. Basler, M., et al. 2010. Prevention of experimental colitis by a selective inhibitor of the immunoproteasome. *J Immunol.* 185:634-641; Kalim, K. W., et al. 2012. Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation. *J Immunol.* 189:4182-4293; Schmidt, N., et al. 2010. Targeting the proteasome: partial inhibition of the proteasome by bortezomib or deletion of the immunosubunit LMP7 attenuates experimental colitis. *Gut* 59:896-906). Кроме того, было показано, что ингибирование LMP7 селективным ингибитором PR-924 подавляло рост клеточных линий множественной миеломы и первичных опухолевых клеток пациентов, в том числе резистентных к ранее проводимым традиционным и новым способам терапии (см. Singh, A. V., et al. 2011. PR-924, a Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP-7, Blocks Multiple Myeloma Cell Growth both in Vitro and in Vivo. *Br J Haematol.* 2011 January; 152(2): 155–163).

[0007] Было показано, что дополнительная иммунопротеасомная субъединица LMP2/ β 1i, помимо участия в процессировании антигена, регулирует противовирусные ответы и врожденные иммунные ответы (см. Hensley, S.E., et al. 2010. Unexpected role for the immunoproteasome subunit LMP2 in antiviral humoral and innate immune responses. *J. Immunol* 184:4115-4122). Низкомолекулярный ингибитор, ISPI-001, который предпочтительно воздействует на LMP2/ β 1i, ингибировал *in vitro* пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС), выделенных у пациентов с миеломой (см. Kuhn, D.J., et al. 2009. Targeted inhibition of the immunoproteasome is a potent strategy against models of multiple myeloma that overcomes resistance to conventional drugs and nonspecific immunoproteasome inhibitors. *Blood* 113:4667-4676). Дополнительный низкомолекулярный ингибитор, UK-101, избирательно воздействующий на LMP2/ β 1i, индуцировал апоптоз линии клеток предстательной железы PC-3 *in vitro* и значительно

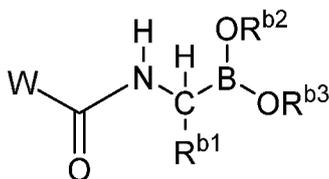
подавлял рост опухоли *in vivo* (Wehenkel, M., et al. 2012. A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP2 induced apoptosis in PC-3 cells and suppresses tumor growth in nude mice. Br J Cancer 107:53-62).

[0008] В WO 2016/050358 A1 описаны ингибиторы LMP7, представляющие собой производные бороновой кислоты, которые можно применять для лечения аутоиммунных нарушений или гематологических злокачественных опухолей.

[0009] В WO 2015/195950 A1 описаны ингибиторы LMP7 и способы лечения различных заболеваний с применением этих ингибиторов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

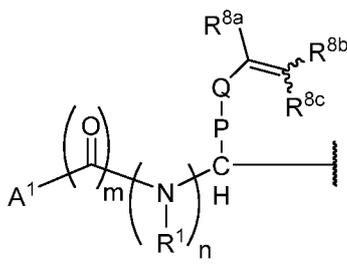
[0010] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I):



(I)

и/или его фармацевтически приемлемой соли, где:

W может представлять собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, $-N(R')$ -P-Q- $C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



A^1 может представлять собой водород, гидрокси, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикл или $-S(=O)_2$ -алкил, причем указанный алкил указанного $-S(=O)_2$ -алкила является необязательно замещенным;

R' может представлять собой H или необязательно замещенный алкил;

каждый R^1 может представлять собой H или необязательно замещенный алкил;

P может представлять собой -алкил-, -алкил-O-алкил-, -алкил-N(R)-, -алкил-арил-N(R)-, -алкил-N(R)-арил-N(R)-, -алкил-O-арил-N(R)-, -алкил-арил-алкил-N(R)-,

–алкил–гетероарил–N(R)–, –алкил–циклоалкил–N(R)–, –алкил–O–циклоалкил–N(R)–, –алкил–N(R)–циклоалкил–N(R)–, –алкил–O–алкил–N(R)–, –алкил–N(R)–алкил–N(R)–,



или , причем каждый экземпляр алкила, арила, гетероарила и циклоалкила необязательно является замещенным;

Z и Z¹ могут независимо представлять собой ковалентную связь, –алкил–, –алкил–O–, –алкил–N(R)– или –алкил–O–алкил–, причем каждый экземпляр алкила является необязательно замещенным;

кольцо A с показанным атомом азота в кольце может представлять собой необязательно замещенный насыщенный моно- или мультициклический 4–10-членный гетероциклический;

кольцо J с атомом азота в кольце и показанным кольцевым атомом Y¹ может представлять собой необязательно замещенный насыщенный 4–10-членный гетероциклический;

Y¹ может представлять собой C или N;

Z² может представлять собой ковалентную связь или N(R);

каждый R может независимо представлять собой водород или необязательно замещенный алкил;

Q может представлять собой –C(=O)– или –S(=O)₂–;

каждый R^{8a} может независимо представлять собой водород, галоген или циано;

каждый R^{8b} может независимо представлять собой водород или необязательно замещенный алкил; или

каждые R^{8a} и R^{8b}, независимо взятые вместе, могут образовывать связь; и

каждый R^{8c} может независимо представлять собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклический;

R^{b1} может представлять собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил или необязательно замещенный гетероциклический;

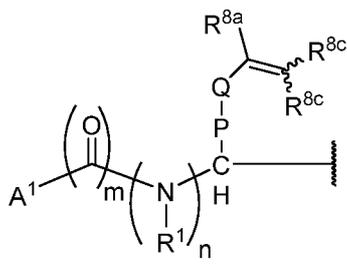
R^{b2} и R^{b3} могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; или

R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, могут образовывать циклический сложный бороновый эфир, имеющий от 2 до 20 атомов углерода

и необязательно содержащий один или два дополнительных циклических гетероатома, выбранных из N, O и S; и

m и n могут независимо представлять собой 0 или 1;

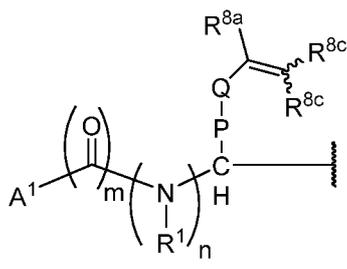
при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, то P не представляет собой $-алкил-N(R)-$,

$-алкил-(C_3-C_6)$ циклоалкил- $N(R)-$, алкил- $O-алкил-N(R)-$ или , причем каждый экземпляр алкила и циклоалкила является необязательно замещенным, кольцо A атомом азота в кольце, как показано, является необязательно замещенным насыщенным моноциклическим пяти-семи-членным гетероциклилом с всего одним атомом азота, показанным в качестве гетероатома в кольце, и при этом Z соединен с кольцом A по атому углерода, смежному с атомом азота в кольце; и

при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, и P представляет собой

, причем Y^1 в кольце J представляет собой азот, то Z^2 представляет собой ковалентную связь.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) (или любой

из описанных в настоящем документе его вариантов осуществления) и/или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, также предложен способ лечения заболевания (такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание и/или гематологическое расстройство), поддающегося лечению посредством ингибирования LMP2 и/или LMP7 у пациента, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (или любого из описанных в настоящем документе вариантов его осуществления) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0013] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены в целях настоящей заявки и имеют следующие значения. Все неопределенные технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится настоящее описание.

[0014] В настоящем документе термин в форме единственного числа относится к одному или более таких объектов; например, термин «соединение» относится к одному или более соединениям или по меньшей мере одному соединению, если не указано иное. По сути термины в форме единственного числа, а также термины «один или более» и «по меньшей мере один» в настоящем описании могут использоваться взаимозаменяемо.

[0015] Термин «около» в настоящем документе означает «приблизительно», «в области», «грубо» или «примерно». Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных численных значений. В целом, термин «около» используется в настоящем документе для увеличения или уменьшения численного значения по сравнению с указанным значением в пределах 5%.

[0016] Термин «пациент» включает в себя как человека, так и животных. Термины «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо;

[0017] Термин «млекопитающее» означает человека и других животных-млекопитающих.

[0018] В формуле (I) «Р» читается слева направо, при этом правая сторона «Р» присоединена к «Q».

[0019] «Z» и «Z¹» в формуле (I) читаются слева направо, причем правая сторона «Z» присоединена к «кольцу А», и при этом правая сторона «Z¹» присоединена к «кольцу J».

[0020] Термин «алкил» означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и может содержать от 1 до 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода в цепи. «Разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. Термин «низший алкил» означает группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. «Необязательно замещенный алкил» означает алкильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя или тремя) заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый заместитель независимо выбран из галогена, арила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, гетероциклила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, гетероцикленила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, гетероарила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, циклоалкила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, циклоалкенила, необязательно замещенного одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями атома в кольце, циано, гидроксильной, алкокси, арилокси, –О–алкил–О–алкила, гетероарилокси, циклоалкилокси, ацила, карбокси, –SH, алкилтио, амина, оксима (например, =N–OH), –NH(алкила), –NH(алкил–О–алкила), –NH(необязательно замещенного арила), –N(алкил)(необязательно замещенного арила), –NH(необязательно замещенного гетероарила), –NH(необязательно замещенного гетероциклила), –N(алкил)(необязательно замещенного гетероарила), –N(алкил)(необязательно замещенного гетероциклила), –NH(необязательно замещенного циклоалкила), –N(алкил)(необязательно замещенного циклоалкила), –N(необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероциклила), –N(алкила)₂, –NH–C(=O)–алкила, –N(алкил)–C(=O)–алкила, –NH–C(=O)–арила, –N(алкил)–C(=O)–арила, –NH–C(=O)–циклоалкила, –N(алкил)–C(=O)–циклоалкила, –O–C(O)–алкила, –O–C(O)–арила, –O–C(O)–циклоалкила, –SF₅ и –C(O)O–алкила. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкильных групп относятся группы метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *изо*-бутил и *трет*-бутил.

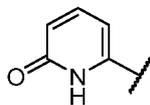
[0021] Термин «алкенил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть прямой или разветвленной и может содержать от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы имеют от 2 до 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. Термин «низший алкенил» означает группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Термин «необязательно замещенный алкенил» означает алкенильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя или тремя) заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый заместитель независимо выбран из галогена, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного циклоалкила, циано, алкокси и $-S(\text{алкила})$. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкенильных групп относятся группы этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил.

[0022] Термин «алкинил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, которая может быть прямой или разветвленной и может содержать от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы имеют от 2 до 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепи. Термин «низший алкинил» означает группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Термин «необязательно замещенный алкинил» означает алкинильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним или двумя) заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый заместитель независимо выбран из арила и циклоалкила. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкинильных групп относятся группы этинил, пропинил, 2-бутинил и 3-метилбутинил.

[0023] Термин «арил» означает ароматическую моноциклическую или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода. Термин «необязательно замещенный арил» означает арильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными, и соответствуют

приведенному в настоящем документе определению. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих арильных групп относятся группы фенил и нафтил.

[0024] Термин «гетероарил» означает ароматическую моноциклическую или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 10 атомов в кольце, в которой один или более атомов в кольце представляют собой элемент, отличный от углерода, например азот, кислород или серу по отдельности или в комбинации. Предпочтительные гетероарилы содержат от 5 до 6 атомов в кольце. Термин «необязательно замещенный гетероарил» означает гетероарильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными, и соответствуют приведенному в настоящем документе определению. Префикс «аза-», «окса-» или «тия-» перед базовым названием гетероарила означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует в качестве атома в кольце. Атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Термин «гетероарил» также может включать в себя гетероарил, как определено выше, слитый с арилом, как определено выше. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих гетероариллов относятся пиридил, пиазинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны), изоксазол, изотиазол, оксазол, тиазол, пиазол, фуразанил, пирролил, триазол, 1,2,4-тиадиазол, пиазинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, оксиндол, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазол, бензофуразанил, индол, азаиндол, бензимидазол, бензотиенил, хинолинил, имидазол, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндол, 1,2,4-триазинил, бензотиазол и т. п. Термин «гетероарил» также включает в себя гетероарильное кольцо, как описано выше, в котором оксогруппа (=O) также является частью кольца, при условии, что кольцо является ароматическим. Например,



представляет собой гетероарильную группу.

[0025] Термин «аралкил» или «арилалкил» означает арил-алкильную группу, в которой арил и алкил соответствуют описанию выше. Предпочтительные аралкилы содержат низшую алкильную группу. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих аралкильных групп относятся группы бензил, 2-фенэтил и нафталенилметил. Связь с исходной группой осуществляется через алкил.

[0026] Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат от 5 до 7 атомов в кольце. Термин «необязательно замещенный циклоалкил» означает циклоалкильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными, и соответствуют приведенному в настоящем документе определению. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих моноциклических циклоалкилов относятся циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих мультициклических циклоалкилов относятся 1-декалинил, норборнил, адамантил и т. п.

[0027] Термин «циклоалкенил» означает неароматическую моно- или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10 атомов углерода, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительные циклоалкенильные кольца содержат от 5 до 7 атомов в кольце. Термин «необязательно замещенный циклоалкенил» означает циклоалкенильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными, и соответствуют приведенному в настоящем документе определению. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих моноциклических циклоалкенилов относятся циклопентенил, циклогексенил, циклогепта-1,3-диенил и т. п. Не имеющим ограничительного характера примером подходящего мультициклического циклоалкенила является норборниленил.

[0028] Термин «галоген» или «гало-» означает фтор, хлор, бром или иод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

[0029] Термин «галогеналкил» означает алкильный радикал, как определено выше, замещенный одним или более атомами галогена, предпочтительно одним – пятью атомами галогена, предпочтительно фтором или хлором, включая замещенные разными галогенами, например $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CClF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ и т. п. Если алкил замещен только фтором, в настоящей заявке он может называться фторалкилом.

[0030] «Гидроксиалкил» означает группу $\text{HO}-\text{алкил}-$, в которой алкил соответствует приведенному выше описанию. Предпочтительные гидроксиалкилы содержат низший алкил. К не

имеющим ограничительного характера примерам подходящих гидроксиалкильных групп относятся группы гидроксиметил и 2-гидроксиэтил.

[0031] Термин «ацил» означает группу H-C(O)- , алкил- C(O)- или циклоалкил- C(O)- , в которой различные группы соответствуют приведенному выше описанию. Связь с исходной группой осуществляется через карбонил. Предпочтительные ацилы содержат низший алкил. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих ацильных групп относятся группы формил, ацетил и пропаноил.

[0032] Термин «ароил» означает группу арил- C(O)- , в которой арильная группа соответствует приведенному выше описанию. Связь с исходной группой осуществляется через карбонил. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих групп относятся бензоил и 1-нафтоил.

[0033] Термин «алкокси» означает группу алкил- O- , в которой алкильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкоксигрупп относятся группы метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0034] Термин «арилокси» означает группу арил- O- , в которой арильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих арилоксигрупп относятся группы фенокси и нафтокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0035] Термин «циклоалкилокси» означает группу циклоалкил- O- , в которой циклоалкильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих циклоалкилоксигрупп относятся группы циклопентилокси и циклогексилокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0036] Термин «гетероарилокси» означает группу гетероарил- O- , в которой гетероарильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих гетероарилоксигрупп относятся группы пиридилокси и тиофенилокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0037] Термин «гетероциклилокси» означает группу гетероциклил- O- , в которой гетероциклильная группа соответствует приведенному в настоящем документе описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих гетероциклилоксигрупп относятся группы пиперазинилокси и морфолинилокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0038] Термин «аралкилокси» означает группу аралкил–O–, в которой аралкильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих аралкилоксигрупп относятся группы бензилокси и 1- или 2-нафталенметокси. Связь с исходной группой осуществляется через кислород простого эфира.

[0039] Термин «алкилтио» означает группу алкил–S–, в которой алкильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкилтиогрупп относятся группы метилтио и этилтио. Связь с исходной группой осуществляется через серу.

[0040] Термин «арилтио» означает группу арил–S–, в которой арильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих арилтиогрупп относятся группы фенилтио и нафтилтио. Связь с исходной группой осуществляется через серу.

[0041] Термин «аралкилтио» означает группу аралкил–S–, в которой аралкильная группа соответствует приведенному выше описанию. Не имеющим ограничительного характера примером подходящей аралкилтиогруппы является бензилтио. Связь с исходной группой осуществляется через серу.

[0042] Термин «алкоксикарбонил» означает группу алкил–O–CO–, в которой алкильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих алкоксикарбонильных групп относятся группы метоксикарбонил и этоксикарбонил. Связь с исходной группой осуществляется через карбонил.

[0043] Термин «арилоксикарбонил» означает группу арил–O–C(O)–, в которой арильная группа соответствует приведенному выше описанию. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих арилоксикарбонильных групп относятся группы феноксикарбонил и нафтоксикарбонил. Связь с исходной группой осуществляется через карбонил.

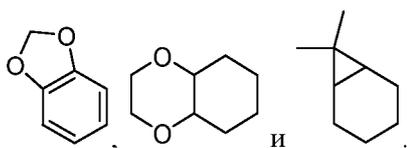
[0044] Термин «аралкоксикарбонил» означает группу аралкил–O–C(O)–, в которой аралкильная группа соответствует приведенному выше описанию. Не имеющим ограничительного характера примером подходящей аралкоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил. Связь с исходной группой осуществляется через карбонил.

[0045] Термин «алкилсульфонил» означает группу алкил–S(O₂)–, в которой алкильная группа соответствует приведенному выше описанию. Предпочтительными являются группы, в которых алкильная группа представляет собой низший алкил. Связь с исходной группой осуществляется через сульфонил.

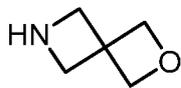
[0046] Термин «арилсульфонил» означает группу арил-S(O₂)-, в которой арильная группа соответствует приведенному выше описанию. Связь с исходной группой осуществляется через сульфонил.

[0047] Термин «циклический сложный бороновый эфир» означает моноциклическую или мультициклическую кольцевую систему, содержащую в составе кольца (-ец) сложный бороновый эфир. Если имеется более одного кольца, то кольца могут быть слитыми (два кольца имеют два общих смежных атома) или соединенными мостиковой связью (два кольца имеют три или более общих атома). Циклический сложный бороновый эфир может включать в себя дополнительные гетероатомы в кольце (-ах), такие как N, O и/или S. Циклический сложный бороновый эфир может быть моноциклическим или бициклическим.

[0048] Термин «заместитель кольцевой системы» означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе (например, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, гетероцикленил), который, например, заменяет доступный водород в кольцевой системе. Заместители кольцевой системы могут быть одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, аралкила, алкиларила, гетероаралкила, гетероарилалкенила, гетероарилалкинила, алкилгетероарила, гидрокси, гидроксилалкила, алкокси, алкоксиалкила, арилокси, аралкокси, ацила, ароил, галогена, галогеналкила, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонила, арилоксикарбонила, аралкоксикарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, аралкилтио, гетероаралкилтио, циклоалкила, гетероциклила, -SH, -SF₅, -OSF₅ (для арила), -O-алкил-O-алкила, -O-C(O)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-циклоалкила, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(алкила), оксима (например, =N-OH), -NY₁Y₂, -алкил-NY₁Y₂, -C(O)NY₁Y₂, -SO₂NY₁Y₂ и -SO₂NY₁Y₂, причем Y₁ и Y₂ могут быть одинаковыми или разными и независимо выбраны из водорода, алкила, -алкил-O-алкила, арила, циклоалкила, гетероциклила и аралкила. Термин «заместитель кольцевой системы» также может означать одиночную группу, которая одновременно замещает два доступных водорода у двух смежных атомов углерода (один H у каждого углерода с образованием слитого кольца) или замещает два доступных водорода у одного атома углерода (т. е. спиро-кольцо) в кольцевой системе. К примерам первого варианта, т. е. группы, замещающей два водорода у смежных атомов углерода, относятся группы метилendiокси, этилендиокси, -C(CH₃)₂- и т. п, которые образуют, например, такие группы, как:



[0049] Примером последнего варианта, т. е. группы, замещающей два водорода у одного атома углерода (т. е., спиро-кольца) является



[0050] При соединении посредством мостиковой связи связь одного или более атомов в кольцевой системе осуществляется через несмежные атомы. Пример двух колец, соединенных



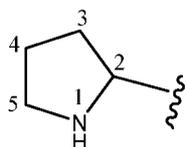
посредством мостиковой связи:

[0051] Термин «гетероцикл» означает неароматическую насыщенную моноциклическую или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 4 до 7 атомов в кольце или от 5 до 10 атомов в кольце, в которой один или более атомов в кольцевой системе представляют собой элемент, отличный от углерода, например азот, кислород или серу по отдельности или в комбинации. В кольцевой системе отсутствуют смежные атомы кислорода и/или серы. Если гетероцикл представляет собой мультициклическую кольцевую систему, кольца могут соединяться посредством слияния, мостиковой связи или спиро-соединения. Предпочтительные гетероциклы содержат от 4 до 6 атомов в кольце. Префикс аза, окса или тиа перед базовым названием гетероцикла означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует в качестве атома в кольце. Любая –NH в гетероциклическом кольце может быть защищена, например может иметь вид группы –N(Вос), –N(СВz), –N(Тос) и т. п.; и являться частью гетероцикла. Термин «необязательно замещенный гетероцикл» означает гетероциклическую группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными, и соответствуют приведенному в настоящем документе определению. Атом азота или серы в гетероцикле может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих моноциклических гетероциклических колец относятся: пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, лактам, лактон и т. п. Термин «гетероцикл» также включает в себя гетероциклические кольца, как описано выше, в которых =O заменяет два доступных водорода у одного и того же атома углерода в кольце.

[0052] Термин «гетероцикленил» означает неароматическую моноциклическую или мультициклическую (например, бициклическую, трициклическую) кольцевую систему,

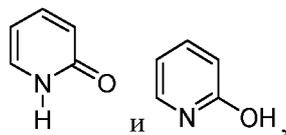
содержащую от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 10 атомов в кольце, причем один или более атомов в кольцевой системе представляют собой элемент, отличный от углерода, например атом азота, кислорода или серы по отдельности или в комбинации, и которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или углерод-азотную двойную связь. В кольцевой системе отсутствуют смежные атомы кислорода и/или серы. Если гетероцикленил представляет собой мультициклическую кольцевую систему, кольца могут соединяться посредством слияния, мостиковой связи или спиро-соединения. Предпочтительные гетероцикленильные кольца содержат от 5 до 6 атомов в кольце. Префикс «аза-», «окса-» или «тиа-» перед базовым названием гетероциклена означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует в качестве атома в кольце. Термин «необязательно замещенный гетероцикленил» означает гетероцикленильную группу, которая может быть необязательно замещена одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями кольцевой системы, причем «заместитель кольцевой системы» соответствует приведенному выше определению. Атом азота или серы в гетероциклениле может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. К не имеющим ограничительного характера примерам подходящих гетероцикленильных групп относятся группы 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2-дигидропиридинил, 1,4-дигидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 1,4,5,6-тетрагидропиримидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолинил, 2-пиразолинил, дигидроимидазолил, дигидрооксазолил, дигидрооксадиазолил, дигидротиазолил, 3,4-дигидро-2H-пиранил, дигидрофуранил, фтордигидрофуранил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептенил, дигидротиофенил, дигидротиопиранил и т. п. Термин «гетероцикленил» также включает в себя гетероцикленильные кольца, как описано выше, в которых =O заменяет два доступных водорода у одного и того же атома углерода в кольце.

[0053] Следует отметить, что в содержащих гетероатом кольцевых системах, описанных в настоящем документе, нет гидроксильных групп у атомов углерода, смежных с N, O или S, а также нет N или S групп у углерода, смежного с другим гетероатомом. Таким образом, например, в кольце:



нет группы –ОН, соединенной непосредственно с атомами углерода, обозначенными как 2 и 5.

[0054] Также следует отметить, что таутомерные формы, например группы:

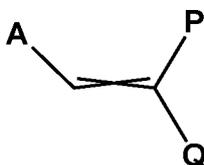


считаются эквивалентными, если не указано иное.

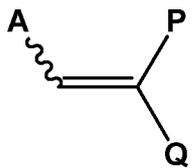
[0055] В настоящем документе структура:



указывает, что конфигурация групп на двойной связи может представлять собой либо E (транс), либо Z (цис). Таким образом, например,



означает то же самое, что и



[0056] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода у обозначенного атома заменен на вариант из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в данных обстоятельствах не превышена и что при замещении получается устойчивое соединение. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если при таких комбинациях получаются устойчивые соединения. Под «устойчивым соединением» или «устойчивой структурой» понимается соединение, которое достаточно стабильно, чтобы перенести выделение из реакционной смеси с пригодной для использования степенью чистоты и приготовление в виде эффективного терапевтического агента.

[0057] Термин «необязательно замещенный» означает необязательное замещение (т. е., незамещенный или замещенный) указанными группами, радикалами или фрагментами. Если список необязательных заместителей явным образом не указан, следует использовать необязательные заместители, приведенные в определениях различных терминов (таких как «алкил», «циклоалкил», «гетероциклил», «арил» и «гетероарил»).

[0058] Если не указано иное, ссылка на номер варианта осуществления относится ко всем подразделам этого варианта осуществления. Так, например, ссылка на «вариант осуществления 12» относится к варианту осуществления 12, а также к вариантам осуществления

12A–12D. Однако данная конструкция не относится к подразделу варианта осуществления, когда ссылка дается на основной вариант осуществления. Так, например, ссылка на «вариант осуществления 4» в варианте осуществления 4С относится только к «варианту осуществления 4», но не к каждому из «вариантов осуществления 4, 4А и 4В», если не указано иное.

[0059] Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает продукт, содержащий установленные ингредиенты в установленных количествах, а также любой продукт, который можно получать прямо или косвенно из комбинации установленных ингредиентов в установленных количествах.

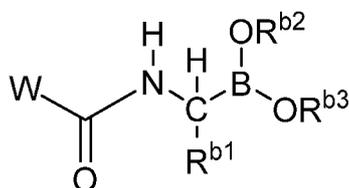
[0060] Подразумевается, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» описывает количество соединения или композиции, описанной в настоящем документе, эффективно подавляющее вышеуказанные заболевания и, следовательно, создающее желательный терапевтический, облегчающий, подавляющий и/или профилактический эффект.

Варианты осуществления

[0061] К примерам вариантов осуществления настоящей заявки относятся следующие.

Вариант осуществления 1

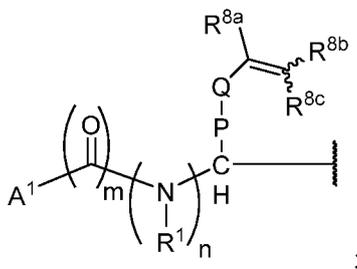
[0062] Соединение формулы (I):



(I)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, $-N(R^7)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



A^1 представляет собой водород, гидроксильную группу, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикл или $-S(=O)_2-$ алкил, причем указанный алкил указанного $-S(=O)_2-$ алкила необязательно является замещенным;

R' представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

каждый R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

P представляет собой $-алкил-$, $-алкил-О-алкил-$, $-алкил-N(R)-$, $-алкил-арил-N(R)-$, $-алкил-N(R)-арил-N(R)-$, $-алкил-О-арил-N(R)-$, $-алкил-арил-алкил-N(R)-$, $-алкил-гетероарил-N(R)-$, $-алкил-циклоалкил-N(R)-$, $-алкил-О-циклоалкил-N(R)-$, $-алкил-N(R)-циклоалкил-N(R)-$

, $-алкил-О-алкил-N(R)-$, $-алкил-N(R)-алкил-N(R)-$,  или , причем каждый экземпляр алкила, арила, гетероарила и циклоалкила

необязательно является замещенным;

Z и Z^1 независимо представляют собой ковалентную связь, $-алкил-$, $-алкил-О-$, $-алкил-N(R)-$ или $-алкил-О-алкил-$, причем каждый экземпляр алкила необязательно является замещенным;

кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой необязательно замещенный насыщенный моно- или мультициклический 4–10-членный гетероцикл;

кольцо J с атомом азота в кольце и показанным кольцевым атомом Y^1 представляет собой необязательно замещенный насыщенный 4–10-членный гетероцикл;

Y^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой ковалентную связь или $N(R)$;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

Q представляет собой $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

каждый R^{8a} независимо представляет собой водород, галоген или циано;

каждый R^{8b} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

или

каждые R^{8a} и R^{8b} , независимо взятые вместе, образуют связь; и

каждый R^{8c} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

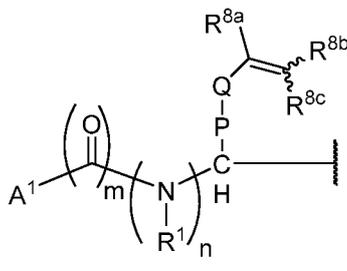
R^{b1} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^{b2} и R^{b3} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; или

R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют необязательно замещенный циклический сложный бороновый эфир, имеющий от 2 до 20 атомов углерода и необязательно содержащий один или два дополнительных циклических гетероатома, выбранных из N, O и S; и

m и n независимо представляют собой 0 или 1;

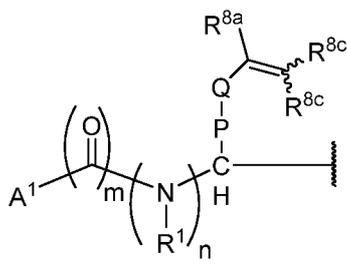
при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы

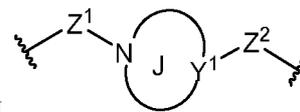


где m и n каждый представляют собой 0, то P не представляет собой $-алкил-N(R)-$, $-алкил-$

(C_3-C_6) циклоалкил- $N(R)-$, алкил- $O-алкил-N(R)-$ или , причем каждый экземпляр алкила и циклоалкила является необязательно замещенным, кольцо A с показанным атомом азота в кольце является необязательно замещенным насыщенным моноциклическим пяти-семи-членным гетероциклом с всего одним атомом азота, показанным в качестве гетероатома в кольце, и при этом Z соединен с кольцом A по атому углерода, смежному с атомом азота в кольце; и

при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы

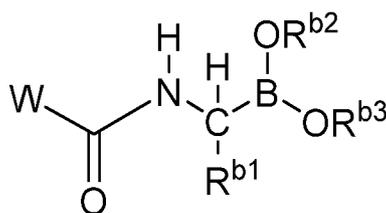




где m и n каждый представляют собой 0, и P представляет собой причём Y¹ в кольце J представляет собой азот, то Z² представляет собой ковалентную связь.

Вариант осуществления 1А

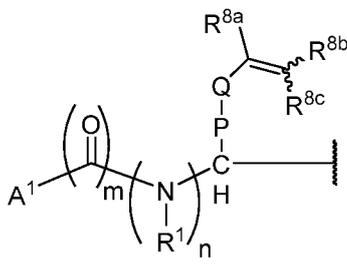
[0063] Соединение формулы (I¹):



(I¹)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, $-N(R')$ или группу формулы

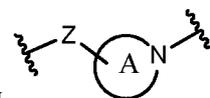


где:

A¹ представляет собой водород; гидроксильный; алкил, необязательно замещенный 1–2 заместителями, выбранными из галогена, гидроксильного и $-N(H)-C(=O)-$ алкила; $-S(=O)_2-$ алкил; гетероциклический; арил, или гетероарил; причём каждый из указанного гетероциклического, арила и гетероарила независимо является необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильного, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкила)₂, гетероциклического, арила и гетероарила;

R' представляет собой H или алкил;

каждый R¹ представляет собой H или алкил;



P представляет собой $-алкил-N(R)-$, $-алкил-арил-N(R)-$ или

Z представляет собой ковалентную связь, $-алкил-$ или $-алкил-O-алкил-$;

кольцо А с показанным атомом азота в кольце представляет собой необязательно замещенный насыщенный моно- или мультициклический 4–10-членный гетероцикл;

каждый R независимо представляет собой водород или алкил;

Q представляет собой $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

R^{8a} представляет собой водород или циано;

R^{8b} представляет собой водород или алкил; или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе, образуют связь; и

R^{8c} представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из циклоалкила и гетероциклила, причем указанный гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из галогена, алкила и гетероциклила;

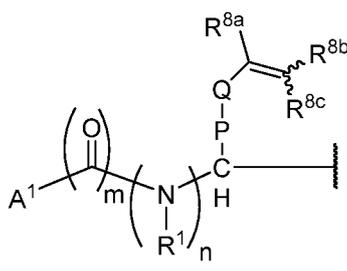
R^{b1} представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из арила и гетероарила, причем каждый из указанных арила и гетероарила необязательно замещен 1–3 заместителями, выбранными из алкила, галогена, гидроксид, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила) и $-N$ (алкила) $_2$;

R^{b2} и R^{b3} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или

R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют необязательно замещенный циклический сложный бороновый эфир, имеющий от 2 до 20 атомов углерода и необязательно содержащий один или два дополнительных циклических гетероатома, выбранных из N, O и S; и

m и n независимо представляют собой 0 или 1;

при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, то P не представляет собой $-алкил-N(R)-$ или



, причем кольцо А с показанным атомом азота кольца является необязательно замещенным насыщенным моноциклическим пяти–семи-членным гетероциклом с всего одним атомом азота, показанным в качестве гетероатома в кольце, и при этом Z соединен с кольцом А по атому углерода, смежному с атомом азота в кольце.

[0064] В некоторых вариантах осуществления варианта осуществления 1A R^{8c} представляет собой алкил, который необязательно замещен гетероциклилом, причем два заместителя у одного и того же атома углерода указанного гетероциклила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил, и при этом указанный гетероциклил, включающий указанный циклоалкил, необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из галогена, алкила и гетероциклила.

Вариант осуществления 2

[0065] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 1, в которых:

указанный –алкил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}N(R)-$;

указанный –алкил–арил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –фенил–N(R)–;

указанный –алкил–N(R)–арил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –N(R)–фенил–N(R)–;

указанный –алкил–О–арил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –О–фенил–N(R)–;

указанный –алкил–арил–алкил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –фенил– $(CH_2)_{1-4}N(R)-$;

указанный –алкил–гетероарил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –гетероарил–N(R)–;

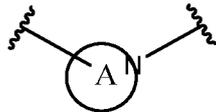
указанный –алкил–О–алкил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –О– $(CH_2)_{1-4}N(R)-$;

указанный –алкил– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$;

указанный –алкил–О– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –О–;

указанный –алкил–N(R)– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –N(R)–, причем R представляет собой H, незамещенный алкил или алкил, замещенный алкокси;

указанный –алкил–О–алкил– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ –О– $(CH_2)_{1-4}$ –;

указанный  в указанном  в Р представляет собой моно- или мультициклический гетероциклил;

указанный Z^1 в указанном  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-$; и

указанное кольцо J в указанном  в Р представляет собой гетероцикл; и

причем каждый фенил и каждый гетероцикл независимо необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкила) $_2$, гетероцикла, арила и гетероарила.

Вариант осуществления 2А

[0066] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 2, в которых указанный –гетероарил– в $-(CH_2)_{1-4}$ -гетероарил–N(R)– в Р представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил или тиазолил.

Вариант осуществления 2В

[0067] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 2, в которых указанный гетероцикл кольца J в  в Р представляет собой моноциклическое кольцо.

Вариант осуществления 2С

[0068] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 2, в которых указанный гетероцикл кольца J в  в Р представляет собой бициклическое кольцо.

Вариант осуществления 2D

[0069] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 2, в которых указанный гетероцикл кольца J в  в Р представляет собой пирролодинил, азетидинил или пиперадинил.

Вариант осуществления 2E

[0070] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 2, в которых указанный гетероцикл кольца А в  в Р представляет собой моноциклическое кольцо.

Вариант осуществления 2F

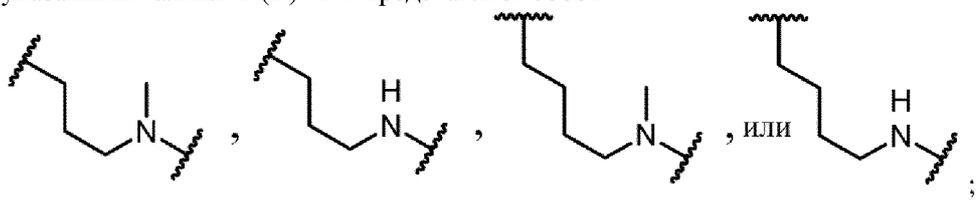
[0071] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 2, в которых указанный гетероцикл кольца А в  в Р представляет собой бициклическое кольцо.

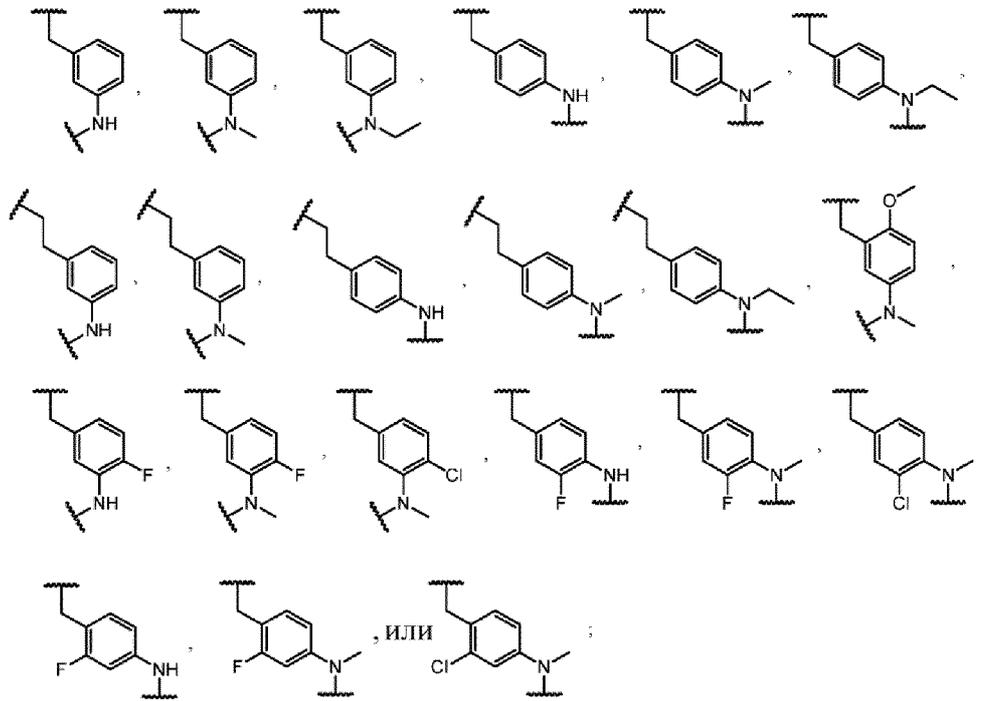
Вариант осуществления 3

[0072] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–2, в которых:

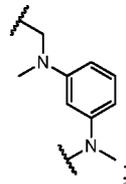
указанный –алкил–N(R)– в Р представляет собой



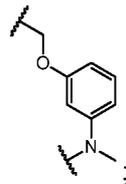
указанный –алкил–арил–N(R)– в Р представляет собой



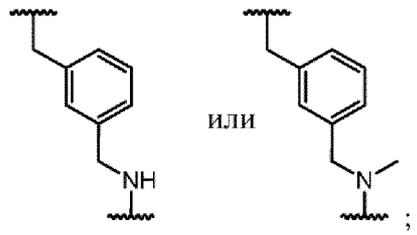
указанный –алкил–N(R)–арил–N(R)– в Р представляет собой



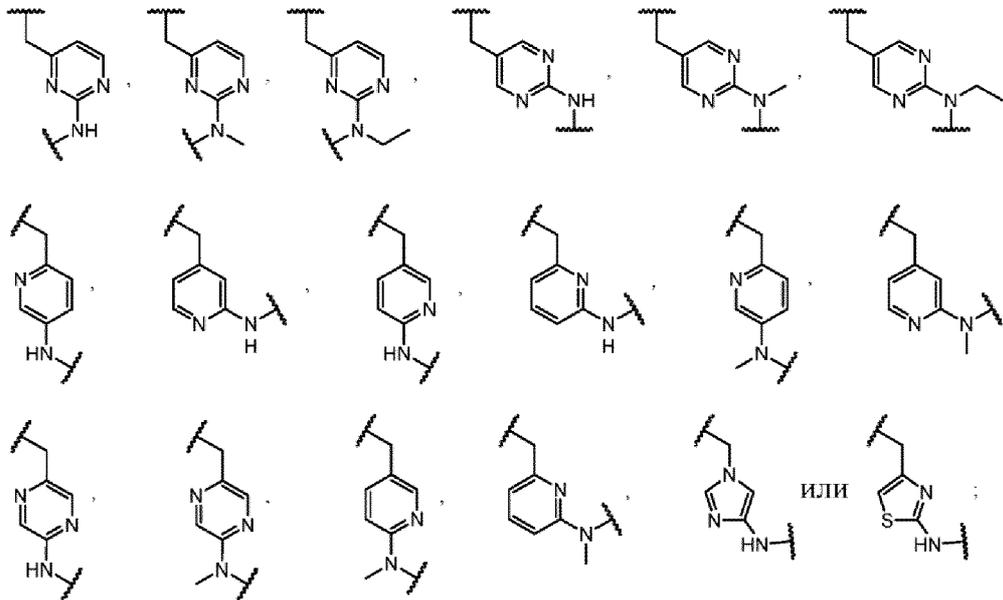
указанный –алкил–O–арил–N(R)– в Р представляет собой



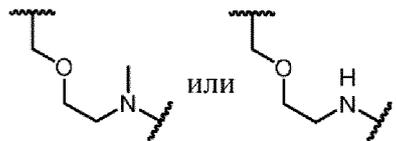
указанный –алкил–арил–алкил–N(R)– в Р представляет собой



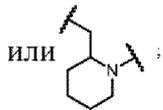
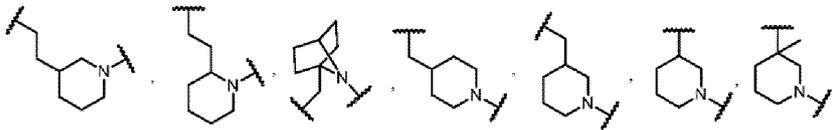
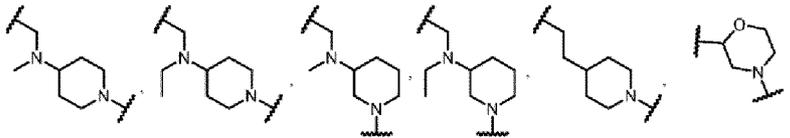
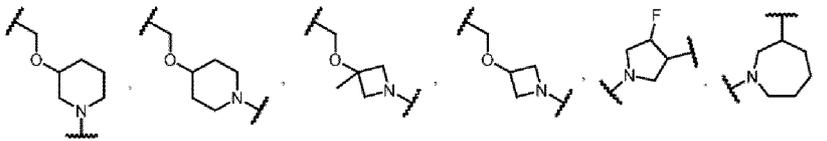
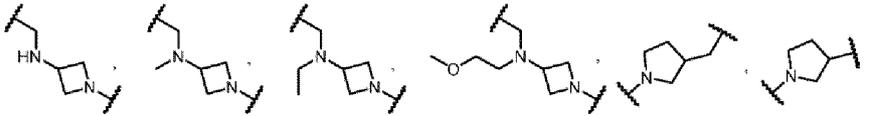
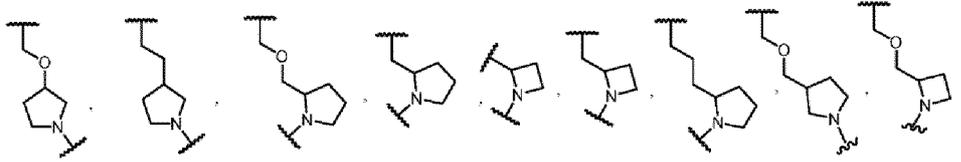
указанный –алкил–гетероарил–N(R)– в Р представляет собой



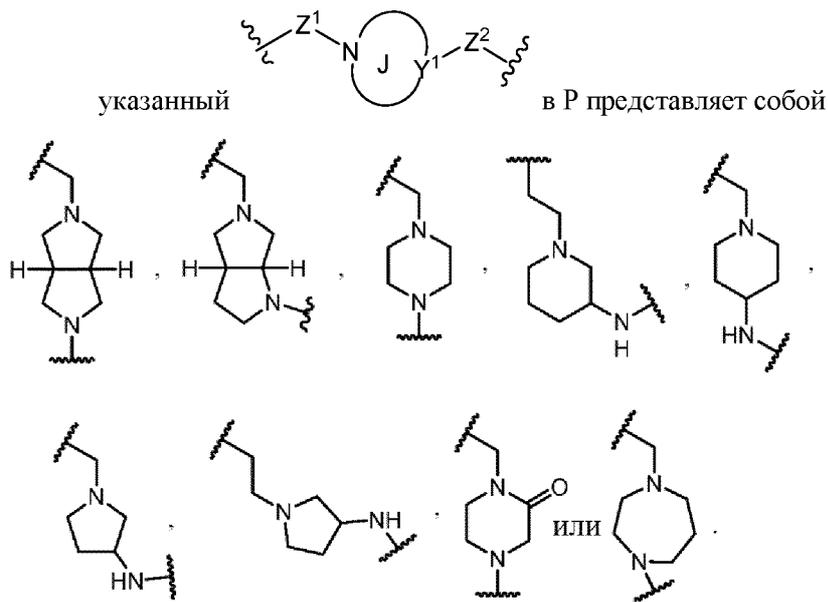
указанный –алкил–O–алкил–N(R)– в Р представляет собой



указанный  в Р представляет собой



; и



Вариант осуществления 4

[0073] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–3, в которых необязательные заместители каждого указанного циклоалкила, гетероарила и гетероциклила в R^{8c} представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксильной группы, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)-O$ -алкила, $-O$ -алкил- O -алкила, $-NH$ (алкила), $-NH$ (необязательно замещенного циклоалкила), $-NH$ (алкил- O -алкила), $-N$ (алкила) $_2$, $-NH$ (необязательно замещенного гетероциклила), $-N$ (алкил)(необязательно замещенного гетероциклила), $-N$ (необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероциклила), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, и при этом необязательные заместители указанного алкила представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксильной группы, алкокси, циано, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)-O$ -алкила, $-O$ -алкил- O -алкила, $-NH$ (алкил), $-NH$ (необязательно замещенный циклоалкил), $-NH$ (алкил- O -алкил), $-N$ (алкила) $_2$, $-NH$ (необязательно замещенного гетероциклила), $-N$ (алкил)(необязательно замещенного гетероциклила), $-N$ (необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероциклила), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

Вариант осуществления 4А

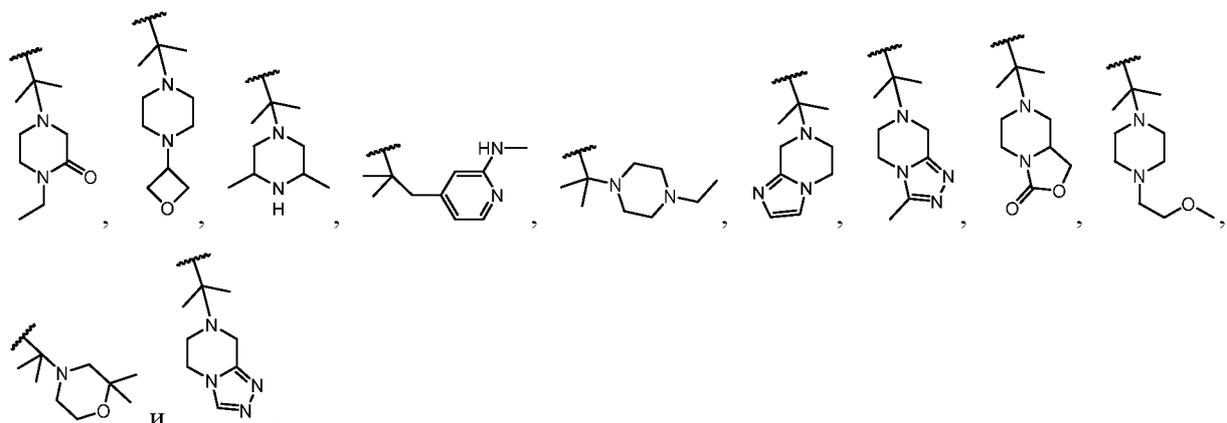
[0074] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4, в которых R^{8c} представляет собой алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из $-N(\text{алкила})_2$, $-NH(\text{алкила})$, $-N(\text{алкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-N(\text{необязательно замещенный циклоалкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-NH(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, алкокси, гидроксид, $-NH(\text{алкил-О-алкила})$, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероарила, $-O\text{-алкил-O-алкила}$, $-NH(\text{необязательно замещенного циклоалкила})$, $-NH_2$ и необязательно замещенного циклоалкила; причем необязательные заместители каждого указанного необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила и необязательно замещенного гетероарила представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из алкила, -галогеналкила, галогена, алкоксиалкила, -гидроксид, $-C(=O)\text{-алкила}$, $-C(=O)\text{-O-алкила}$, $-NH(\text{алкила})$ и гетероциклила.

Вариант осуществления 4В

[0075] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–3, в которых необязательные заместители указанного алкила в R^{8c} представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксид, алкокси, циано, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)\text{-алкила}$, $-C(=O)\text{-O-алкила}$, $-O\text{-алкил-O-алкила}$, $-NH(\text{алкила})$, $-NH(\text{необязательно замещенного циклоалкила})$, $-NH(\text{алкил-O-алкила})$, $-N(\text{алкила})_2$, $-NH(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-N(\text{алкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-N(\text{необязательно замещенный циклоалкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

Вариант осуществления 4С

[0076] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–3, в которых необязательные заместители каждого указанного циклоалкила, гетероарила и гетероциклила в R^{8c} представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксид, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)\text{-алкила}$, $-C(=O)\text{-O-алкила}$, $-O\text{-алкил-O-алкила}$, $-NH(\text{алкила})$, $-NH(\text{необязательно замещенного циклоалкила})$, $-NH(\text{алкил-O-алкила})$, $-N(\text{алкила})_2$, $-NH(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-N(\text{алкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, $-N(\text{необязательно замещенный циклоалкил})(\text{необязательно замещенного гетероциклила})$, необязательно замещенного

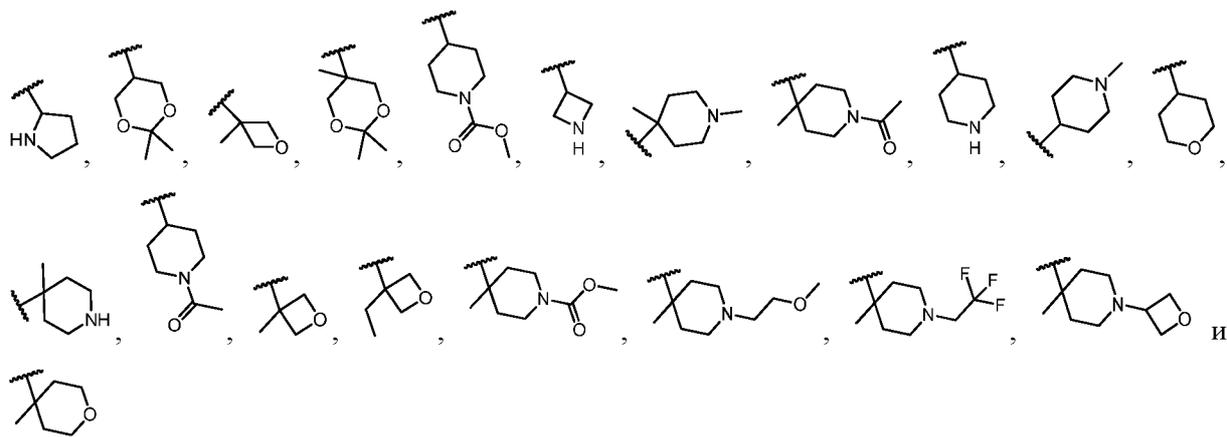


Вариант осуществления 4E

[0078] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4, в которых R^{8c} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из алкила, -алкоксиалкила, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)-O$ -алкила и гетероцикла.

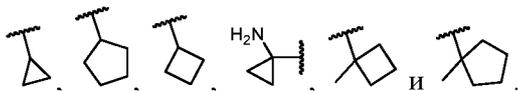
Вариант осуществления 4F

[0079] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4E, в которых R^{8c} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из:



Вариант осуществления 4F

[0080] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4, в которых R^{8b} представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, выбранный из:



Вариант осуществления 4G

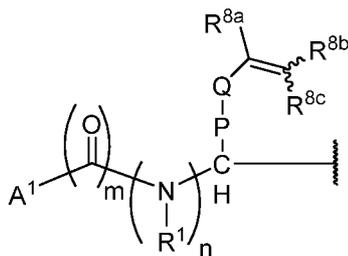
[0081] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4, в которых R^{8b} представляет собой водород.

Вариант осуществления 4H

[0082] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 4, в которых R^{8c} представляет собой водород.

Вариант осуществления 5

[0083] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–4, в которых W представляет собой группу формулы



Вариант осуществления 6

[0084] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–4, в которых W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$.

Вариант осуществления 6A

[0085] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 6, в которых W представляет собой $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$.

Вариант осуществления 6B

[0086] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 6, в которых W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$.

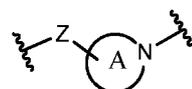
Вариант осуществления 6С

[0087] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6, в которых Р представляет собой , причем Z представляет собой ковалентную связь или –алкил–, при этом указанный –алкил– представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-$.

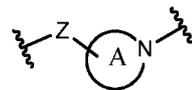
Вариант осуществления 6D

[0088] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6С, в которых Р представляет собой , причем Z представляет собой ковалентную связь.

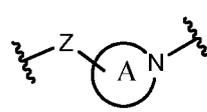
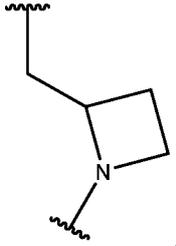
Вариант осуществления 6Е

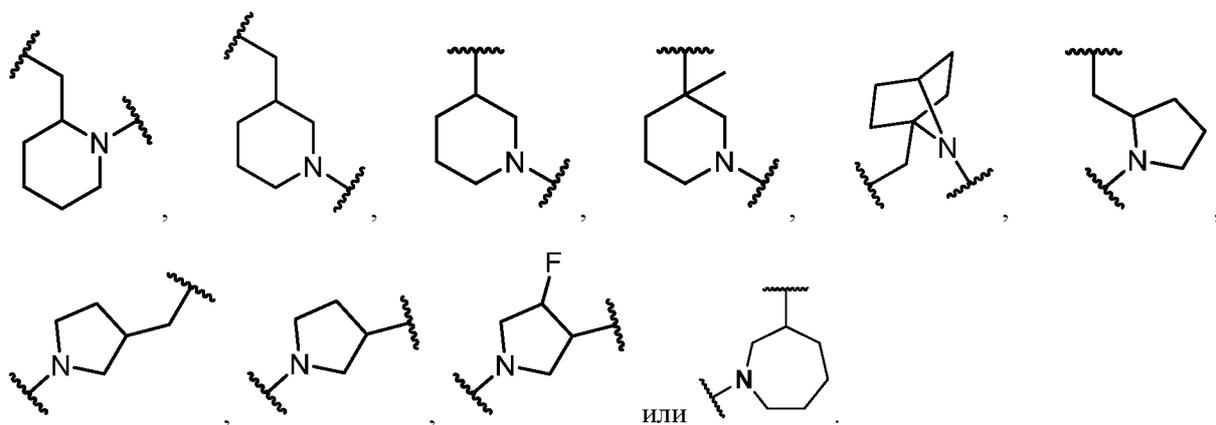
[0089] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6С, в которых Р представляет собой , причем Z представляет собой $-CH_2-$.

Вариант осуществления 6F

[0090] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6С, в которых указанный  представляет собой 



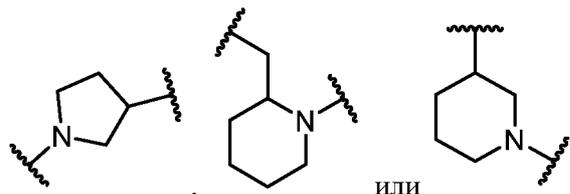
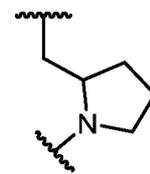
Вариант осуществления 6G

[0091] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6A, в которых указанный



представляет собой



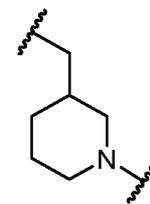
Вариант осуществления 6H

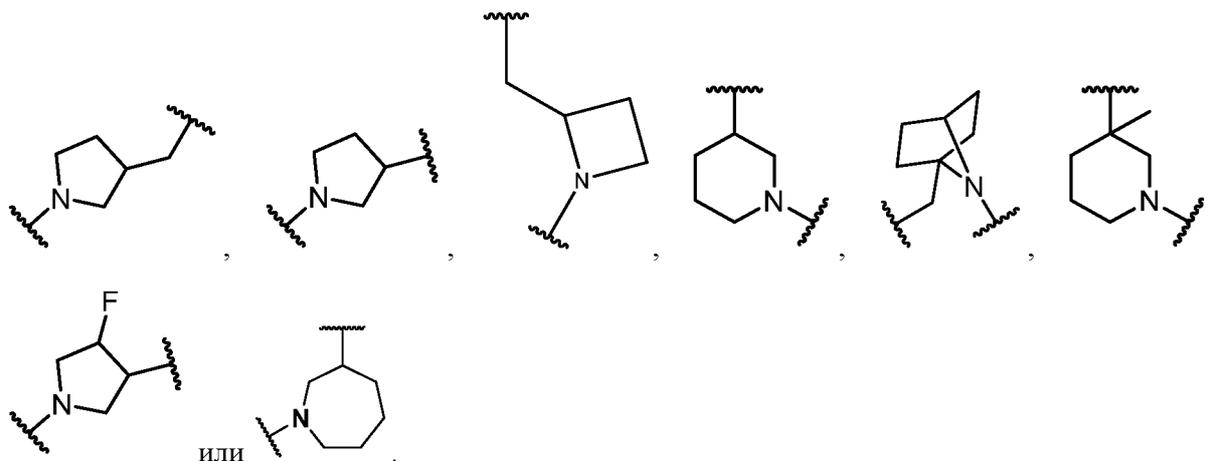
[0092] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 6B, в которых указанный



представляет собой





Вариант осуществления 7

[0093] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 5, в которых каждое из m и n равно 1.

Вариант осуществления 8

[0094] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 5, в которых m равно 0 и n равно 1.

Вариант осуществления 9

[0095] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 5, в которых каждое из m и n равно 0.

Вариант осуществления 10

[0096] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 7, в которых A^1 представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный арил или обязательно замещенный гетероарил.

Вариант осуществления 10A

[0097] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10, в которых обязательные заместители алкила в A^1 представляют собой 1–2 заместителя, выбранные из $-N(H)-C(=O)$ -алкила, гидрокси и галогена.

Вариант осуществления 10B

[0098] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10, в которых необязательные заместители указанного арила в A¹ представляют собой 1–3 заместителя, выбранные из галогена, гидроксильной группы, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂, гетероцикла, арила и гетероарила.

Вариант осуществления 10C

[0099] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10, в которых необязательные заместители указанного гетероарила в A¹ представляют собой 1–3 заместителя, выбранные из галогена, гидроксильной группы, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂, гетероцикла, арила и гетероарила.

Вариант осуществления 10D

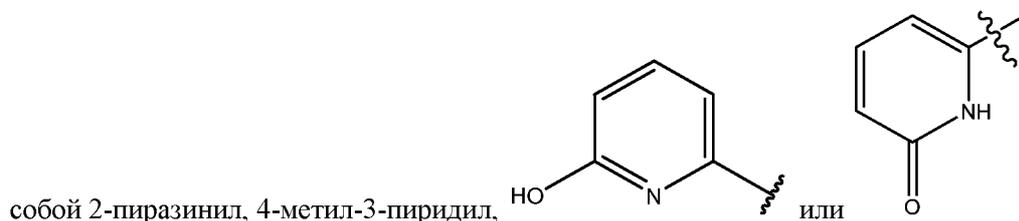
[0100] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10A, в которых указанный необязательно замещенный алкил в A¹ представляет собой CH₃, –CH(CH(OH)CH₃)–NH–C(=O)CH(CH₃)₂ или CH(CH₃)–NH–C(=O)–CH(CH₃)₂.

Вариант осуществления 10E

[0101] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10B, в которых указанный необязательно замещенный арил в A¹ представляет собой 2,5-дихлорфенил.

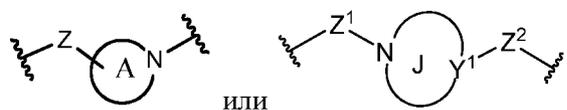
Вариант осуществления 10F

[0102] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 10C, в которых указанный необязательно замещенный гетероарил в A¹ представляет



Вариант осуществления 11

[0103] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 7 или 10, в которых Р представляет собой –алкил–N(R)–, –алкил–арил–N(R)–,



Вариант осуществления 11A

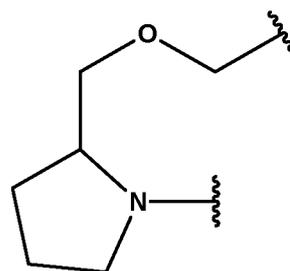
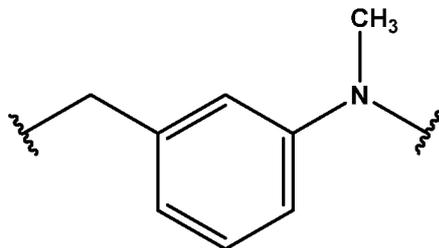
[0104] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 11, в которых указанный –алкил–N(R)– в Р представляет собой –(CH₂)₄–N(H)–; указанный –алкил–арил–N(R)– в Р представляет собой –CH₂–фенил–N(CH₃)–; и указанный



в Р представляет собой –CH₂–O–CH₂–пирролидинил–.

Вариант осуществления 11B

[0105] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 11A, в которых указанный –CH₂–фенил–N(CH₃)– представляет собой



указанный –CH₂–O–CH₂–пирролидинил– представляет собой

Вариант осуществления 12

[0106] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–11, в которых R^{b1} представляет собой необязательно замещенный алкил, причем необязательные заместители представляют собой 1–2 заместителя,

выбранных из –О–арила, –О–гетероарила, –N(R)–арила, –N(R)–гетероарила, циклоалкенила, арила, гетероциклила, гетероцикленила или гетероарила; при этом каждый экземпляр указанного арила, гетероарила, гетероциклила и гетероцикленила необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, циано, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂ и гетероциклила.

Вариант осуществления 12А

[0107] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 12, в которых указанный R^{b1} представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил формулы –(CH₂)₁₋₂–R^{''}, где R^{''} представляет собой –О–арил, –О–гетероарил, –N(R)–арил, –N(R)–гетероарил, циклоалкенил, арил, гетероциклил, гетероцикленил или гетероарил; при этом каждый экземпляр указанного арила, гетероарила, гетероциклила и гетероцикленила необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, циано, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂ и гетероциклила.

Вариант осуществления 12В

[0108] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 12, в которых R^{b1} представляет собой необязательно замещенный алкил, причем необязательные заместители представляют собой 1–2 заместителя, выбранных из арила, –О–арила, гетероциклила, –N(алкил)-арила или гетероарила, причем каждый экземпляр указанного арила, гетероциклила и гетероарила необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, циано, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂ и гетероциклила.

Вариант осуществления 12С

[0109] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 12, в которых указанный R^{b1} выбран из –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₃, –CH₂-циклопентенила, –CH₂-фенила, –CH₂-фенил-трифторметила, –CH₂-фенил-метила, –CH₂-фенил-этила, –CH₂CH₂-фенила, –CH₂-фенил-фтора, –CH₂-тиофенила, –CH₂-CH₂-бензофуранила, –CH₂CH₂-бензимидазолила, –CH₂CH₂-дигидроиндолила, –CH₂-бензофуранила, –CH₂-бензимидазолила, –CH₂-дигидроиндолила, –CH₂-О-фенила и –CH₂-N(CH₃)-фенила.

Вариант осуществления 12D

[0110] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 12C, в которых R^{b1} выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -циклопентенила, $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2$ -фенил-трифторметила, $-\text{CH}_2$ -фторфенила, $-\text{CH}_2$ -фенил-метила, $-\text{CH}_2$ -фенил-этила и $-\text{CH}_2$ -бензофуридила.

Вариант осуществления 13

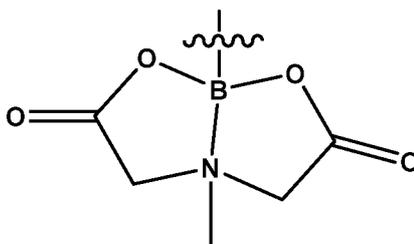
[0111] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–12, в которых R^{8a} представляет собой водород или циано; R^{8b} представляет собой водород или алкил; или R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе, образуют ковалентную связь.

Вариант осуществления 14

[0112] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–12, в которых каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород; или R^{8a} представляет собой галоген, и каждый из R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород.

Вариант осуществления 15

[0113] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1–14, в которых каждый из R^{b2} и R^{b3} представляет собой H; или в которых R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют циклический сложный бороновый эфир формулы



Вариант осуществления 16

[0114] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 7 и 10–15, причем соединение выбрано из:

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пирозин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пирозин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-2-ацетамидо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилвинилсульфонамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(4-метилникотинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилбут-2-инамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

8-((R)-1-((S)-3-((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)-4-метил-2,6-диоксогексагидро-[1,3,2]оксазабороло[2,3-b][1,3,2]оксазаборол-4-ий-8-уида;

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 17

[0115] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 8 и 12–16, в которых A¹ представляет собой необязательно замещенный алкил или –S(=O)₂–алкил.

Вариант осуществления 17A

[0116] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 17, в которых указанные необязательные заместители алкила в A¹ представляют собой 1–2 заместителя, выбранные из галогена, гидроксид, алкокси, циано, галогеналкила, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂, гетероциклила, арила и гетероарила.

Вариант осуществления 17B

[0117] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 17A, в которых A¹ представляет собой –CH₂–CF₃.

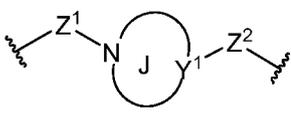
Вариант осуществления 17C

[0118] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 17, в которых A¹ представляет собой –S(=O)₂–алкил, причем указанный алкил представляет собой метил.

Вариант осуществления 18

[0119] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 8, 12–15 и 17, в которых R представляет собой –алкил–N(R)–, –алкил–

арил-N(R)-, , причем Z представляет собой -алкил-O-алкил-, и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой моноциклический пяти-шести-членный

гетероцикл или 

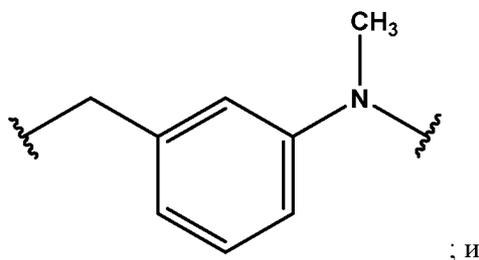
Вариант осуществления 18A

[0120] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 18, в которых указанный -алкил-N(R)- в P представляет собой -(CH₂)₄-N(H)-;

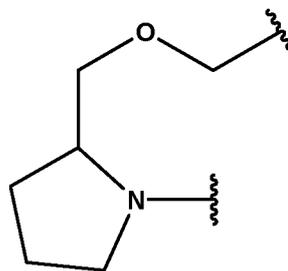
указанный  в P представляет собой -CH₂-O-CH₂-пирролидинил; и указанный -алкил-арил-N(R)- в P представляет собой -CH₂-фенил-N(CH₃)-.

Вариант осуществления 18B

[0121] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 18A, в которых указанный -CH₂-фенил-N(CH₃)- представляет собой



; и



указанный -CH₂-O-CH₂-пирролидинил- представляет собой

Вариант осуществления 19

[0122] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1-18, в которых R^{8a} представляет собой циано; и R^{8b} представляет собой водород или алкил.

Вариант осуществления 20

[0123] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 8, 12–15 и 17–19, причем соединение выбрано из:

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(метилсульфонамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-(3-этилфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 21

[0124] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 9, в которых A^1 представляет собой водород.

Вариант осуществления 22

[0125] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

осуществления 9 или 21, в которых Р представляет собой ; причем Z представляет собой ковалентную связь или –алкил–; и кольцо А с показанным атомом азота в кольце представляет собой пиперидинил или морфолинил.

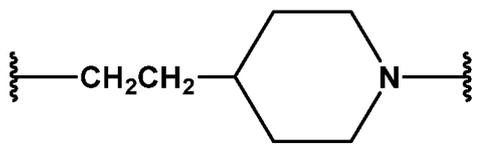
Вариант осуществления 22А

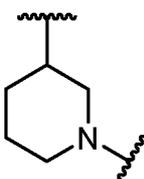
[0126] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту

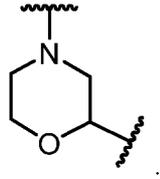
осуществления 22, в которых указанный  в Р представляет собой $-(CH_2)_{2-3}$ -пиперидинил–, -пиперидинил– или -морфолинил–.

Вариант осуществления 22В

[0127] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 22А, в которых указанный $-(CH_2)_{2-3}$ -пиперидинил– в Р представляет собой



указанный пиперидинил в Р представляет собой ; и

указанный морфолинил в Р представляет собой .

Вариант осуществления 23

[0128] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 9 и 21–22, причем соединение представляет собой

(R)-1-(4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)бутанамидо)-2-фенилэтилбороновую кислоту;

((R)-1-(2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетамидо)-2-фенилэтилбороновую кислоту;

((R)-1-(2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетамидо)-2-фенилэтилбороновую кислоту;

((R)-1-(2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетамидо)-2-фенилэтилбороновую кислоту; и

((R)-1-(2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетамидо)-2-фенилэтилбороновую кислоту;

его индивидуальный изомер E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 24

[0129] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 6A, 6C–6D и 12–15, причем соединение выбрано из:

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)-3-метилуреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 25

[0130] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 6B–6D и 12–15, причем соединение выбрано из:

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((((S)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(S)-3-оксотетрагидро-3H-оксазол[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(R)-3-оксотетрагидро-3H-оксазол[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((R)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((3R,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((3R,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((7-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-(((7-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((7-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-(((7-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((7-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((7-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((3R)-1-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 25А

[0131] Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 6В–6D и 14–15, причем соединение выбрано из:

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-фторакилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((1-акрилоилазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

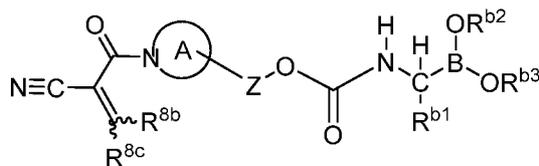
Вариант осуществления 26

[0132] В настоящем документе дополнительно предусмотрены комбинации некоторых вариантов осуществления.

[0133] Например, в некоторых вариантах осуществления формулы (I), где W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ (вариант осуществления 6B); P представляет собой



; Q представляет собой $-C(=O)-$; и R^{8a} представляет собой циано; так что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы I(a)



Формула I(a)

где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота), Z, R^{8b} и R^{8c} соответствуют описанным для формулы (I).

Вариант осуществления 26A

[0134] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем в формуле I(a), R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил); Z представляет собой ковалентную связь; и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил.

Вариант осуществления 26B

[0135] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем в формуле I(a), R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил); Z представляет собой $-CH_2-$; и

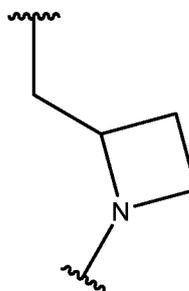
кольцо А с показанным атомом азота в кольце представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил.

Вариант осуществления 26С

[0136] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26А или 26В, в которых R^{b1} представляет собой –CH₂–фенил, –CH₂–фторфенил, –CH₂–фенил-метил, –CH₂–фенил-этил или –CH₂–бензофуранил.

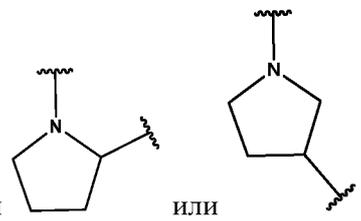
Вариант осуществления 26D

[0137] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26А или 26В, причем в формуле I(a):



указанный азетидинил кольца А представляет собой

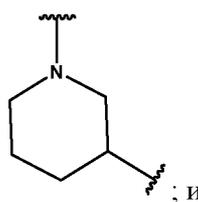
;



указанный пирролидинил кольца А представляет собой

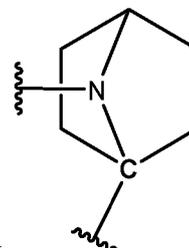
или

;



указанный пиперидинил кольца А представляет собой

; и



указанный 7-азабицикло[2.2.1]гептан-ил- кольца А представляет собой

Вариант осуществления 26E

[0138] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем в формуле I(a) каждый из R^{b2} и R^{b3} представляет собой водород.

Вариант осуществления 26F

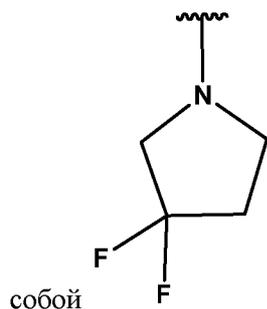
[0139] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем в формуле I(a) R^{8b} представляет собой H; и R^{8c} представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

Вариант осуществления 26G

[0140] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем в формуле I(a) R^{8b} представляет собой H; и R^{8c} представляет собой H.

Вариант осуществления 26H

[0141] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, в которых необязательный заместитель указанного алкила в R^{8c} представляет



Вариант осуществления 26I

[0142] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем соединение формулы I(a) представляет собой E-изомер.

Вариант осуществления 26J

[0143] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем соединение формулы I(a) представляет собой Z-изомер.

Вариант осуществления 26К

[0144] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 26, причем соединение формулы I(a) выбрано из:

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-акрилолазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты; и

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

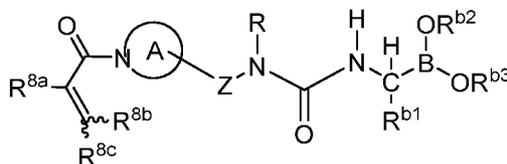
его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 27

[0145] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль формулы (I), где W представляет собой $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ (вариант осуществления 6A); P представляет

с собой  ; и Q представляет собой $-C(=O)-$; так что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы I(b)



Формула I(b)

где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота), Z, R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} соответствуют описанным для формулы (I).

Вариант осуществления 27A

[0146] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем в формуле I(b) R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил), причем необязательный заместитель в каждом экземпляре представляет собой 1–2 заместителя, выбранные из алкила, галогеналкила, циано, алкокси, гидроксид, $-NH_2$, $-NH$ (алкила) и $-N$ (алкила) $_2$; Z представляет собой ковалентную связь; и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой пирролидинил.

Вариант осуществления 27B

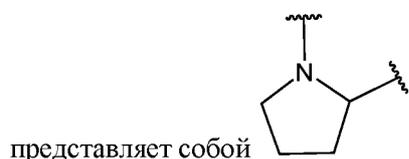
[0147] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем в формуле I(b) R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил), причем необязательный заместитель в каждом экземпляре представляет собой 1–2 заместителя, выбранные из алкила, галогеналкила, циано, алкокси, гидроксид, $-NH_2$, $-NH$ (алкила) и $-N$ (алкила) $_2$; Z представляет собой $-CH_2-$; и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой пирролидинил.

Вариант осуществления 27C

[0148] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27A или 27B, в которых R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ фенил, $-CH_2-$ фенил-метил или $-CH_2-$ бензофуранил.

Вариант осуществления 27D

[0149] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27A или 27B, причем в формуле I(a) указанный пирролидинил кольца А



Вариант осуществления 27E

[0150] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем в формуле I(b) R^{8a} представляет собой H или циано.

Вариант осуществления 27F

[0151] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем в формуле I(b) каждый из R^{b2} и R^{b3} представляет собой водород.

Вариант осуществления 27G

[0152] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем в формуле I(b) R^{8b} представляет собой H; и R^{8c} представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

Вариант осуществления 27H

[0153] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем соединение формулы I(b) представляет собой E-изомер.

Вариант осуществления 27I

[0154] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем соединение формулы I(b) представляет собой Z-изомер.

Вариант осуществления 27J

[0155] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 27, причем соединение формулы I(b) выбрано из:

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты; и

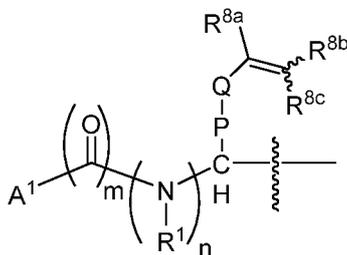
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 28

[0156] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль формулы (I), где W представляет собой группу формулы



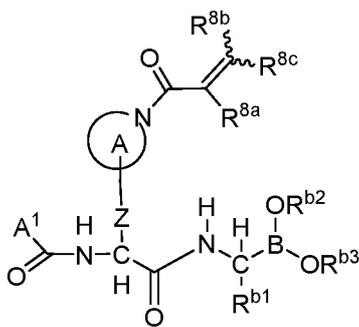
(вариант осуществления 5); каждое из m и n равно 1 (вариант осуществления 7); R¹ представляет



собой H; P представляет собой

; и Q представляет собой $-C(=O)-$; так что

соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы I(c)



Формула I(c)

где R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, кольцо A (с показанным атомом азота), Z, A¹, R^{8a}, R^{8b} и R^{8c} соответствуют описанным для формулы (I).

Вариант осуществления 28А

[0157] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 28, причем в формуле I(c) R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ фенил; каждый из R^{b1} , R^{b2} и R^{b3} представляет собой H; Z представляет собой $-алкил-O-алкил-$; кольцо A с показанным атомом азота представляет собой пирролидинил; R^{8a} представляет собой циано; R^{8b} представляет собой H; R^{8c} представляет собой алкил; и A^1 представляет собой арил.

Вариант осуществления 28В

[0158] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 28, в которых A^1 представляет собой арил, необязательно и замещенный одним или двумя галогенами.

Вариант осуществления 28С

[0159] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 28, причем соединение формулы I(c) представляет собой E-изомер.

Вариант осуществления 28D

[0160] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 28, причем соединение формулы I(c) представляет собой Z-изомер.

Вариант осуществления 28Е

[0161] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 28, причем соединение формулы I(c) представляет собой:

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

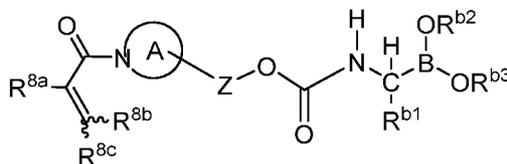
его индивидуальный изомер E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 29

[0162] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль формулы (I), где W представляет собой $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ (вариант осуществления 6A); P представляет

с собой  ; и Q представляет собой $-C(=O)-$; так что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы I(d)



Формула I(d)

где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота) и Z соответствуют описанным для формулы (I); и каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород; или где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота) и Z соответствуют описанным для формулы (I); R^{8a} представляет собой галоген; и каждый из R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород.

Вариант осуществления 29A

[0163] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29, в которых Z представляет собой ковалентную связь.

Вариант осуществления 29B

[0164] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29, в которых Z представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-$.

Вариант осуществления 29C

[0165] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29B, в которых Z представляет собой $-(CH_2)-$.

Вариант осуществления 29D

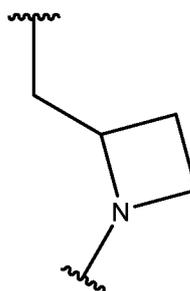
[0166] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29, причем в формуле I(d), R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил); и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил.

Вариант осуществления 29E

[0167] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29D, в которых R^{b1} представляет собой –CH₂–фенил, –CH₂–фторфенил, –CH₂–фенилметил, –CH₂–фенилэтил или –CH₂–бензофуранил.

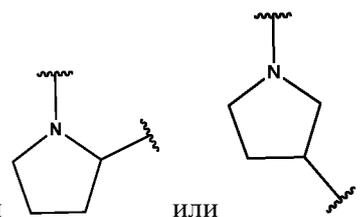
Вариант осуществления 29F

[0168] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29D, причем в формуле I(d):



указанный азетидинил кольца А представляет собой

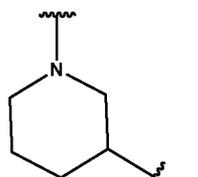
;



указанный пирролидинил кольца А представляет собой

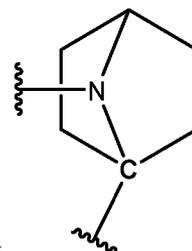
или

;



указанный пиперидинил кольца А представляет собой

; и



указанный 7-азабицикло[2.2.1]гептан-ил- кольца А представляет собой

Вариант осуществления 29G

[0169] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 29, причем соединение формулы I(d) представляет собой:

(R)-(1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновую кислоту;

(R)-(1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновую кислоту;

(R)-(1-((((7-(2-фторакилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновую кислоту;

(R)-(1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновую кислоту;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

(R)-(1-((((1-акрилоилазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((((3S,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту; и

((R)-1-((((3R,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

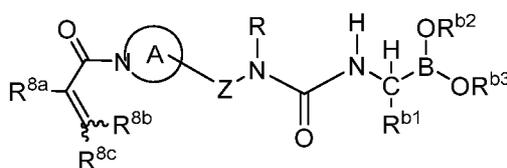
его индивидуальный изомер E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 30

[0170] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль формулы (I), где W представляет собой $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ (вариант осуществления 6A); P представляет

собой ; и Q представляет собой $-C(=O)-$; так что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы I(e)



Формула I(e)

где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота) и Z соответствуют описанным для формулы (I); и каждый из R^{8a} , R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород; или где R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , кольцо A (с показанным атомом азота) и Z соответствуют описанным для формулы (I); R^{8a} представляет собой галоген; каждый из R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород.

Вариант осуществления 30A

[0171] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30, в которых Z представляет собой ковалентную связь.

Вариант осуществления 30B

[0172] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30, в которых Z представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-$.

Вариант осуществления 30C

[0173] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30B, в которых Z представляет собой $-(CH_2)-$.

Вариант осуществления 30D

[0174] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30, причем в формуле I(e), R^{b1} представляет собой $-CH_2-$ (необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-$ (необязательно замещенный бензофуранил); и кольцо A с показанным атомом

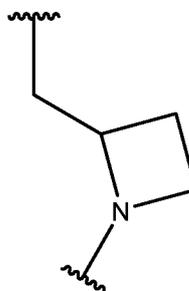
азота в кольце представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил.

Вариант осуществления 30E

[0175] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30D, в которых R^{b1} представляет собой –CH₂–фенил, –CH₂–фторфенил, –CH₂–фенилметил, –CH₂–фенилэтил или –CH₂–бензофуранил.

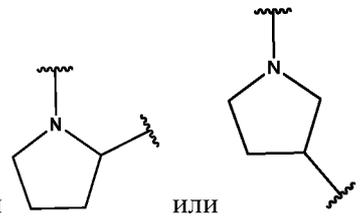
Вариант осуществления 30F

[0176] Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по варианту осуществления 30D, причем в формуле I(e):



указанный азетидинил кольца А представляет собой

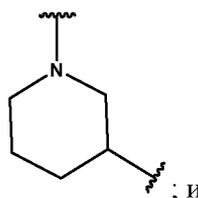
;



указанный пирролидинил кольца А представляет собой

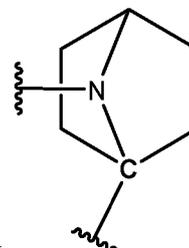
или

;



указанный пиперидинил кольца А представляет собой

; и



указанный 7-азабицикло[2.2.1]гептан-ил- кольца А представляет собой

Вариант осуществления 31

[0177] Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления 1–30 и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления 32

[0178] Способ ингибирования большой многофункциональной протеазы 2 (LMP2) и/или большой многофункциональной протеазы 7 (LMP7) у субъекта, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в указанном ингибировании, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–30 и/или его фармацевтически приемлемой соли и, таким образом, ингибирование большой многофункциональной протеазы 2 (LMP2) и/или большой многофункциональной протеазы 7 (LMP7).

Вариант осуществления 33

[0179] Способ лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного расстройства, воспалительного расстройства и гематологического расстройства, у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1–30 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 34

[0180] Способ по варианту осуществления 33, в котором заболевание выбрано из волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, анкилозирующего спондилита, мышечной дистрофии Дюшена (DMD), мышечной дистрофии Бекера (BMD), идиопатических воспалительных миопатий (ИМ), полимиозита, спорадический миозита с тельцами включений, дерматомиозита, иммуноопосредованных некротизирующих миопатий (IMNM), псориаза, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Бехчета, язвенного колита, болезни Крона, синдрома Шегрена, бронхита, конъюнктивита, панкреатита, холецистита, бронхоэктатической болезни, стеноза аортального клапана, рестеноза, псориаза, артрита, фиброза, инфекции, ишемии, сердечно-сосудистого заболевания, гепатита, цирроза, стеатогепатита, воспаления печени, болезни Альцгеймера (AD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Хантингтона, миозита с тельцами, миофибрилярной миопатии, реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) и множественной миеломы.

[0181] Соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), (I(d)) и (I(e)) могут образовывать соли. Следует понимать, что ссылка на соединение формулы (I) в настоящем документе включает

ссылку на его соли, если не указано иное. Термин «соль (-и)» при использовании в настоящем документе означает кислые соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, если соединение формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), (I(d)) и (I(e)) содержит как функциональную группу основания, включая, без ограничений, пиридин или имидазол, так и функциональную группу кислоты, например, без ограничений, карбоновую кислоту, могут образовываться цвиттерионы («внутренние соли»), и на них распространяется используемый в настоящем документе термин «соль (-и)». Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т. е., нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя также можно использовать и другие соли. Соли соединений формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), (I(d)) и (I(e)) могут образовываться, например, при реакции соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, например эквивалентным количеством, в среде, например в среде, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

[0182] К примерам кислотно-аддитивных солей относятся ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тосилаты) и т. п. Дополнительными примерами кислот являются кислоты, обычно считающиеся подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из фармацевтических соединений-оснований, и они рассматриваются, например, в P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) -33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на вебсайте). Эти описания включены в настоящий документ путем ссылки.

[0183] К примерам основных солей относятся соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрий, литий и калий, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли органических оснований (например, органических аминов), такие как дициклогексамины, трет-бутиламины, а также соли аминокислот, таких как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил и бутил хлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил и дибутилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил,

лаурил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил и фенэтил бромиды) и др.

[0184] Предполагается, что все такие кислые и основные соли являются фармацевтически приемлемыми солями, и все кислые и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений (например, соединению формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e))).

[0185] Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e))), а также их смеси, в том числе, рацемические смеси, входят в описанное соединение. Кроме того, все геометрические и позиционные изомеры входят в описанное в настоящем документе соединение. Например, если соединение формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e)) включает в себя двойную связь или слитое кольцо, то оно включает в себя цис- и транс-формы, а также их смеси.

[0186] Диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь посредством проведения реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральной вспомогательной группой, такой как хиральный спирт или хлорид кислоты Мушера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены путем применения колонки для хиральной ВЭЖХ. Кроме того, некоторые соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e)) могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и считаются частью формулы (I).

[0187] Также возможно, что соединения, описанные в настоящем документе (например, соединение формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e))) могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие соединения относятся к описанным соединениям. Кроме того, например, все кето-енольные и имин-енаминные формы соединений, описанных в настоящем документе, относятся к описанным соединениям.

[0188] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) описанных в настоящем документе соединений (включая изомеры солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также изомеры солей, сольватов, сложных эфиров

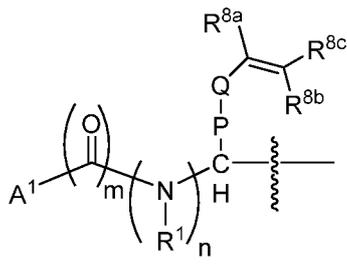
пролекарств), например те, которые могут существовать из-за наличия асимметричных атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже при отсутствии асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереоизомерные формы, предусмотрены соединениями, описанными в настоящем документе, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), I(d) и I(e)) включает в себя двойную связь или слитое кольцо, то оно включает в себя цис- и транс-формы, а также их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут быть смешаны, например в виде рацематов, со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры могут иметь S или R-конфигурацию согласно определению в рекомендациях *IUPAC* 1974 года. Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т. п. в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов и пролекарств соединений, описанных в настоящем документе.

[0189] Меченные изотопами соединения из числа соединений, описанных в настоящем документе, идентичные перечисленным в настоящем документе соединениям за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе, также относятся к описанным соединениям. К примерам изотопов, которые могут входить в состав описанных в настоящем документе соединений, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{123}I соответственно.

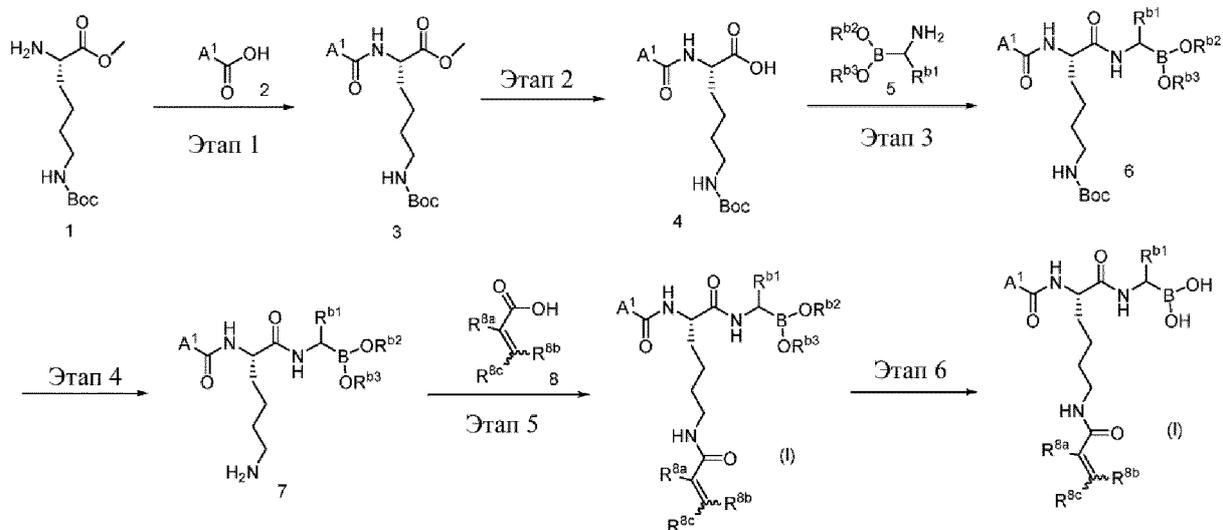
[0190] Некоторые меченные изотопами соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), I(d) и I(e)) (например, меченные при помощи ^3H и ^{14}C) можно применять в соединении и/или в анализе тканевого распределения субстрата. Изотопы тритий (т. е., ^3H) и углерод-14 (т. е., ^{14}C) являются особенно предпочтительными из-за простоты приготовления и возможности детектирования. Некоторые меченные изотопами соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c)), I(d) и I(e)) можно применять в целях медицинской визуализации, например соединения, меченные испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C или ^{18}F , можно применять в области позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а соединения, меченные испускающими гамма-лучи изотопами, такими как ^{123}I , можно применять воднофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ). Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т. е., ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, происходящие от большей метаболической устойчивости (например, большего периода полужизни *in vivo* или сниженной

необходимой дозировки), и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых ситуациях. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т. е., ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, происходящие от большей метаболической устойчивости (например, большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки), и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых ситуациях. Кроме того, изотопная замена в участках, в которых происходит эпимеризация, может замедлить или уменьшить процесс эпимеризации и, таким образом, сохранить более активную или эффективную форму соединения на больший период времени. Меченные изотопами соединения формулы (I), (I'), (I(a)), (I(b)), (I(c), I(d) и I(e)), в частности соединения, содержащие изотопы с меньшим периодом полужизни ($t_{1/2} > 1$ день), обычно можно получать с использованием следующих процедур, аналогичных изложенным в схемах и/или в примерах, приведенных ниже в настоящем документе, заменяя соответствующим меченым изотопам реагентом реагент, не имеющий изотопной метки.

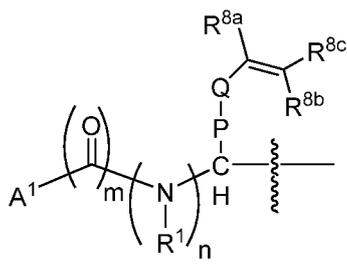
[0191] Схема 1 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы



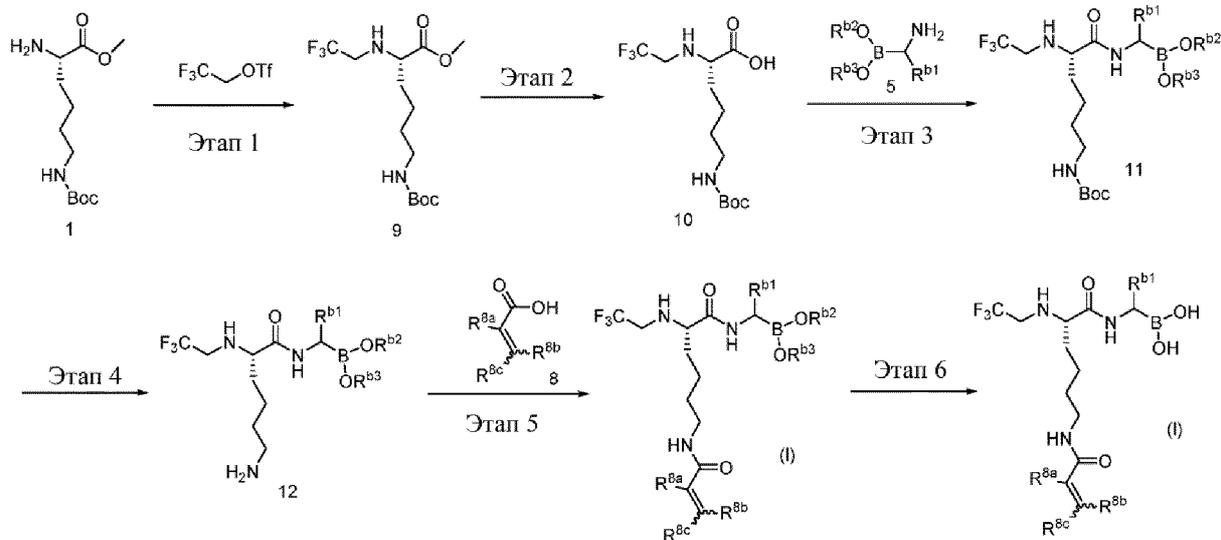
[0192] A^1 , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} соответствуют описанию в настоящем документе, m равно 1, n равно 1, R^1 представляет собой H, P представляет собой –алкилен–NR– (более конкретно –(CH₂)₄–NH–) и Q представляет собой –CO–. Соединение формулы 1, доступное в продаже, подвергают реакции амидного связывания с карбоновой кислотой формулы 2 с получением соединения формулы 3. Гидролиз и последующее амидное связывание с аминокислотой формулы 5 дает соединение формулы 6. Снятие защитной группы Boc и последующее амидное связывание с кислотой формулы 8 дает группу соединений формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие соединения формулы (I), где R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.



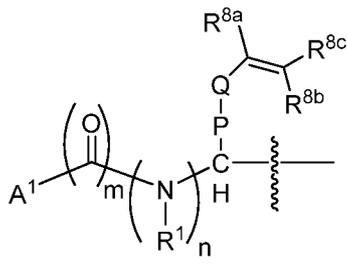
[0193] Схема 2 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы



[0194] R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{8b} , R^{8c} соответствуют описанию в настоящем документе, A^1 представляет собой алкильную группу (в частности, CF_3CH_2-), m равно 0, n равно 1, R^1 представляет собой H, P представляет собой –алкилен–NR– (более конкретно $-(CH_2)_4-NH-$), Q представляет собой –CO– и R^{8a} представляет собой –CN. Соединение формулы (I), доступное в продаже, подвергают амидному связыванию с карбоновой кислотой формулы 2 с получением соединения формулы 3. Гидролиз и последующее амидное связывание с аминокислотой формулы 5 дает соединение формулы 6. Снятие защитной группы Boc и последующее амидное связывание с кислотой формулы 8 дает группу соединений формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.



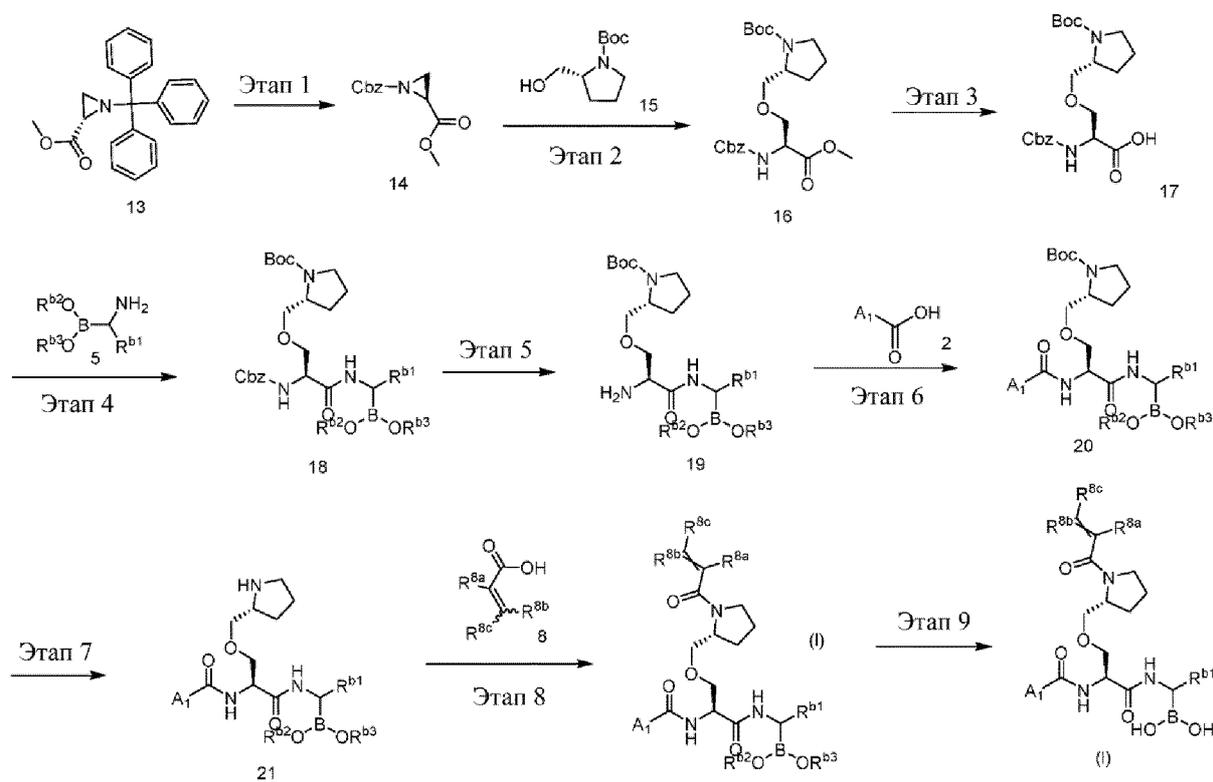
[0195] Схема 3 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы



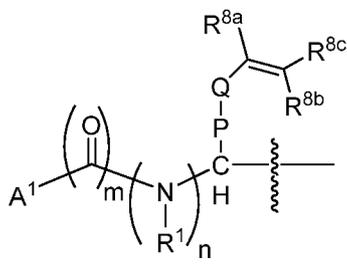
[0196] $A^1, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}$ соответствуют описанию в настоящем документе, m



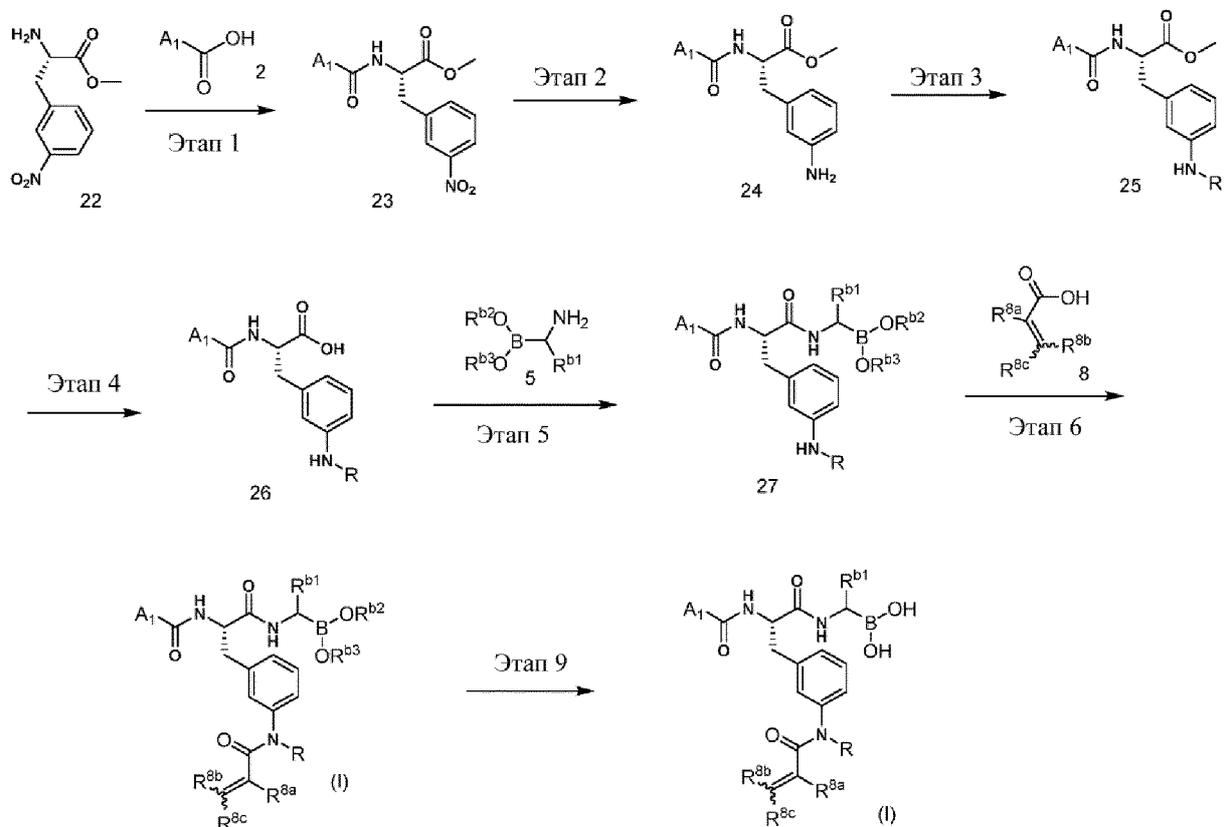
равно 1, n равно 1, R^1 представляет собой H, P представляет собой , где Z представляет собой алкилен-О-алкилен (в частности, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), и A представляет собой 5-членное пирролидиновое кольцо, и Q представляет собой $-\text{CO}-$. Азетидин 13 подвергают серии превращений (замена тритиловой защитной группы на группу Cbz, реакция открытия кольца с защищенным N-Вос пирролидином, гидролиз до свободной карбоновой кислоты) с получением промежуточного соединения формулы 17. Последующее амидное связывание с аминокислотой формулы 5 дает соединение формулы 19. Снятие защитной группы Cbz и последующее амидное связывание с кислотой формулы 2 дает соединение формулы 20. Снятие защитной группы Boc и последующее амидное связывание с кислотой формулы 8 дает группу соединений формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.



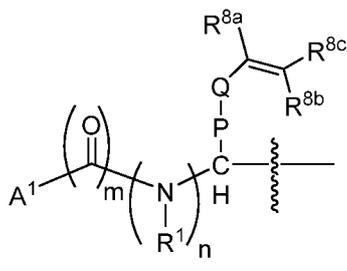
[0197] Схема 4 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы



[0198] $A^1, R, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}$ соответствуют описанию в настоящем документе, m равно 1, n равно 1, R^1 представляет собой H, P представляет собой –алкилен-фенилен–NR– (в частности, –CH₂PhCH₂NH–) и Q представляет собой –CO–. Сложный аминокэфир 22 подвергают амидному связыванию с получением промежуточного соединения формулы 23. Восстановление нитрогруппы и последующее восстановительное аминирование дает соединение формулы 25. Последующие реакции гидролиза и амидного связывания с аминоборатом формулы 5 и карбоновой кислотой формулы 8 дает группу соединений формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.



[0199] Схема 5 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы

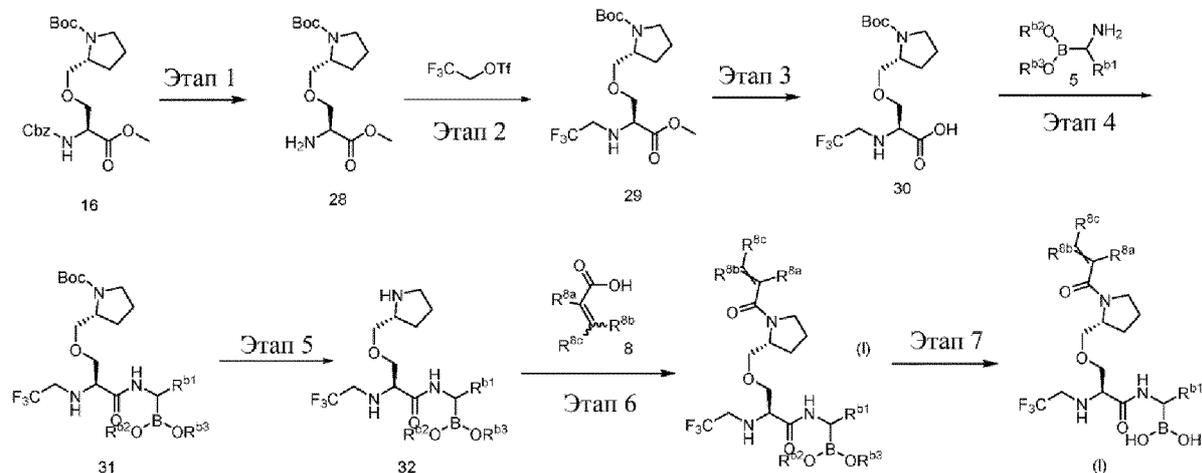


[0200] R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} соответствуют описанию в настоящем документе, A^1 представляет собой алкильную группу (в частности, CF_3CH_2-), m равно 0, n равно 1, R^1 представляет

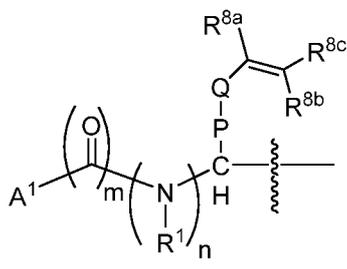


собой H, P представляет собой $\text{—CH}_2\text{OCH}_2\text{—}$, где Z представляет собой алкилен-О-алкилен (в частности, $\text{—CH}_2\text{OCH}_2\text{—}$), и A представляет собой 5-членное пирролидиновое кольцо, и Q представляет собой —CO— . Соединение 16 подвергают снятию защитной группы Cbz с получением соединения формулы 28, которое вводят в реакцию с 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонатом с получением соединения формулы 29. Последующий гидролиз до свободной карбоновой кислоты

формулы 30 и амидное связывание с аминокислотой формулы 5 дает соединение формулы 31. Снятие защитной группы Boc и последующее амидное связывание с кислотой формулы 8 дает группу соединений формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.



[0201] Схема 6 ниже иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), где W представляет собой группу формулы



[0202] R , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} соответствуют описанию в настоящем документе, A^1 представляет собой алкильную группу (в частности, CF_3CH_2-), m равно 0, n равно 1, R^1 представляет собой H, P представляет собой –алкилен-фенилен–NR– (в частности, $-CH_2PhCH_2NH-$) и Q представляет собой –CO–. Сложный аминокислотный эфир 22 вступает в реакцию с 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонатом с получением промежуточного соединения формулы 33. Восстановление нитрогруппы и последующее восстановительное аминирование дает соединение формулы 35. Последующие реакции гидролиза и амидного связывания с аминокислотой формулы 5 и карбоновой кислотой формулы 8 дает соединение формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.

Схема 6

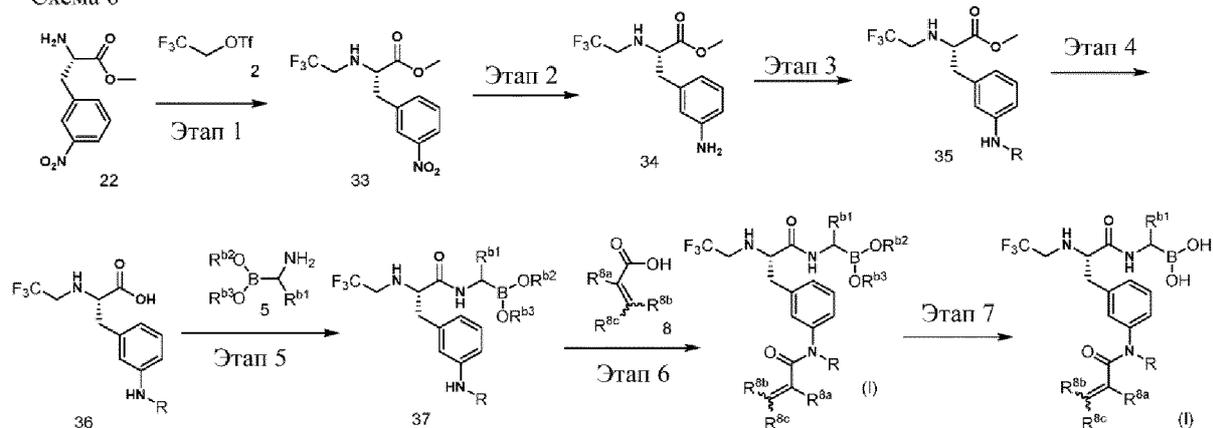
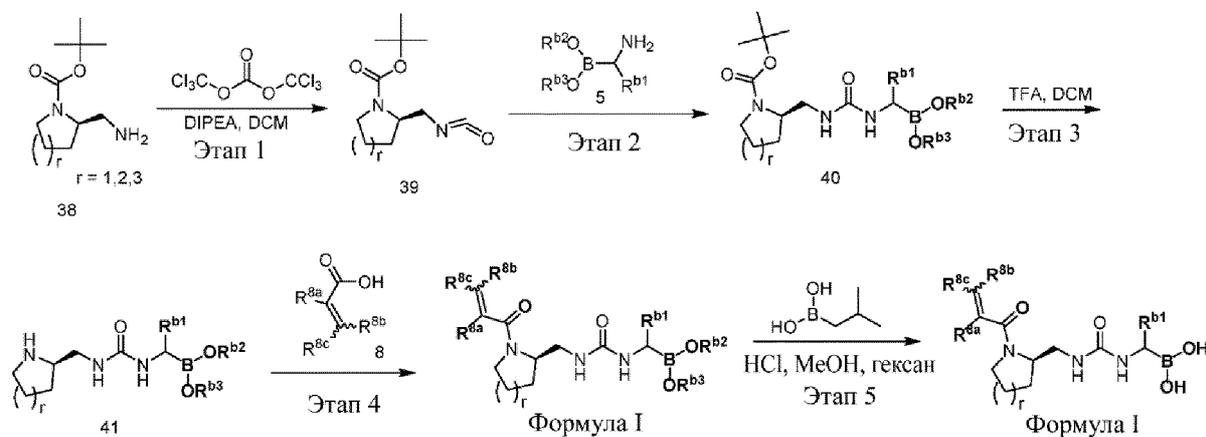


Схема 7



[0203] Схема 7 выше иллюстрирует общую процедуру синтеза для получения соединений формулы (I), в которых R, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} соответствуют описанию в настоящем документе, A¹ представляет собой H; m равно 0, n равно 0, -N(R')-P-Q-

C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c}), R' представляет собой H, P представляет собой



и Q представляет собой -CO-. Соединение формулы 38 вступает в реакцию с трифосгеном с получением изоцианатного промежуточного соединения формулы 39, которое связывают с аминоборатом формулы 5 с получением соединения формулы 40. Снятие защитной группы Boc и последующая конденсация с кислотным промежуточным соединением формулы 8 дает соединение формулы (I). Снятие защитной группы боронового сложного эфира дает соответствующие аналоги бороновой кислоты, в которых R^{b2} и R^{b3} представляют собой H.

Полезные свойства

[0204] Учитывая доказательства, что иммунопротеасомы (например, LMP2 и/или LMP7) играют важную роль в регуляции различных иммунных ответов, и селективную экспрессию LMP2 и/или LMP7 в тканях, содержащих иммунопротеасомы, ингибиторы LMP2 и/или LMP7 можно применять для лечения аутоиммунных расстройств. Аутоиммунные расстройства характеризуются неправильной реакцией иммунной системы на здоровые органы и ткани организма-хозяина. К примерам аутоиммунных расстройств, которые можно лечить ингибиторами LMP2 и/или LMP7, относятся, без ограничений, волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, анкилозирующий спондилит, дерматомиозит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона). Другим примером аутоиммунного заболевания является синдром Шегрена (SS), который характеризуется инфильтрацией и очаговым накоплением лимфоцитов в экзокринных железах. Было показано, что наблюдается значительное повышение экспрессии LMP7 в слюнных железах пациентов с болезнью Шегрена (см. Egerer et al, 2006. Tissue-specific up-regulation of the proteasome subunit beta5i (LMP7) in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 54:1501-8). Таким образом, лечение пациентов с SS с помощью ингибитора иммунопротеасом может смягчить симптомы заболевания. В дополнение к аутоиммунным заболеваниям, при атаке иммунной системы на терапевтические клетки, вводимые в организм-хозяина, происходит отторжение трансплантата ткани/органа. Реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD), вызванная аллогенной трансплантацией, возникает, когда иммунные клетки донорской ткани атакуют ткани организма-хозяина. Следовательно, GVHD представляет собой еще одну потенциальную область применения для лечения ингибитором иммунопротеасом.

[0205] Помимо аутоиммунных заболеваний, ингибиторы иммунопротеасом можно применять в случаях, когда хроническое или острое воспаление приводит к повреждению ткани или утрате ее функции. Было показано, что ингибиторы протеасом обладают противовоспалительной активностью (см. Elliot et al. Proteasome inhibition: a new anti-inflammatory strategy. 2003, *J Mol Med*. 81:235-245). К примерам воспалительных заболеваний, при которых можно применять лечение ингибитором иммунопротеасом, относятся острые состояния (например, бронхит, конъюнктивит, панкреатит) и хронические состояния (например, хронический холецистит, гепатит, бронхоэктатическая болезнь, стеноз аортального клапана, рестеноз, болезнь Бехчета, псориаз и артрит), а также состояния, связанные с воспалением (такие как фиброз, инфекция и ишемия). Болезнь Бехчета (BD) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. Наиболее частыми признаками заболевания являются язвы ротовой полости, половых органов, поражения кожи, а также поражения глаз и

суставов. Соответственно, ингибиторы иммунопротеасом можно применять для лечения одного или более из язв ротовой полости, половых органов, поражений кожи и поражений глаз и суставов.

[0206] Была обнаружена повышенная экспрессия иммунопротеасом в ответ на сердечно-сосудистые воспаления, потенциально приводящие к апоптозу клеток сосудов (см. Zang et al. 2009. Cardiovascular inflammation and lesion cell apoptosis: a novel connection via the interferon-inducible immunoproteasome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29:1213-1219), что, таким образом, создает область применения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Повышение экспрессии иммунопротеасом также было обнаружено в биопсийных тканях печени пациентов с хроническим активным гепатитом, циррозом и стеатогепатитом (см. French, et al. The immunoproteasome in steatohepatitis: Its role in Mallory–Denk body formation. 2011, *Experimental and Molecular Pathology* 90: 252-256.), что, таким образом, создает область применения при лечении хронического воспаления печени. Другим хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся повреждением ткани, является болезнь Альцгеймера (AD), при которой стимулируется микроглия (макрофаги, находящиеся в головном мозге) и высвобождаются различные провоспалительные цитокины. В ткани головного мозга у пациентов с AD была обнаружена повышенная экспрессия иммунопротеасом по сравнению с контрольными пожилыми пациентами, не имеющими симптомов деменции (см. Mishto et al. Immunoproteasome and LMP2 polymorphism in aged and Alzheimer's disease brains. 2006. *Neurobiol Aging* 27:54-66). Кроме того, миозит с тельцами включения и миофибриллярная миопатия представляют собой мышечные заболевания, при которых наблюдается накопление белка и повышенная экспрессия иммунопротеасом (см. Ferrer et al. 2004. Proteasomal expression, induction of immunoproteasome subunits and local MHC class I presentation in myofibrillar myopathy and inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 63:484-498). Следовательно, лечение пациентов с AD или другими нейродегенеративными состояниями (такими как амиотрофический боковой склероз (ALS) и болезнь Хантингтона, обусловленные хроническим воспалением в ответ на накопление белковых агрегатов) ингибитором иммунопротеасом представляют собой дополнительную потенциальную область применения.

[0207] Мышечная дистрофия Дюшена (DMD) представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией и слабостью мышц. Это заболевание вызывает мутация гена DMD, что приводит к дефициту дистрофина — белка, присутствующего на обращенной к цитоплазме поверхности плазматической мембраны как в скелетных, так и в сердечных мышцах. Мышечная дистрофия Бекера (BMD) (гораздо более слабая аллельная форма заболевания) вызвана уменьшением количества или изменением размера белка

дистрофия. Эти заболевания также можно лечить описанными в настоящем документе ингибиторами иммунопротеасом.

[0208] Идиопатические воспалительные миопатии (ИМ) представляют собой мышечные заболевания, характеризующиеся слабостью мышц и специфическими воспалительными инфильтратами в мышцах. Эти заболевания можно классифицировать на полимиозит, спорадический миозит с тельцами включения (sIBM), дерматомиозит (DM) и иммуноопосредованные некротизирующие миопатии (IMNM). Эти заболевания также можно лечить описанными в настоящем документе ингибиторами иммунопротеасом.

[0209] Нацеленное ингибирование иммунопротеасом также является эффективной стратегией в моделях множественной миеломы, которые позволяют преодолеть резистентность к традиционным лекарствам и неспецифическим ингибиторам протеасом. Соответственно, множественную миелому также можно лечить описанными в настоящем документе ингибиторами иммунопротеасом.

Испытания

[0210] Ингибирующую иммунопротеасомы активность соединений, описанных в настоящем документе, можно протестировать с использованием анализов *in vitro*, описанных в приведенных ниже биологических примерах. Определение ингибирующей иммунопротеасомы активности с помощью любого из этих анализов считается ингибирующей иммунопротеасомы активностью, попадающей в рамки настоящего описания, даже если любой или все прочие анализы не приводят к определению ингибирующей иммунопротеасомы активности. Продолжительность пребывания в состоянии связанного комплекса соединение-иммунопротеасома можно тестировать с использованием представленных ниже биологических примеров 5 и 6. Способность соединений, описанных в настоящем документе, образовывать обратимую ковалентную связь с иммунопротеасомой можно определить с помощью анализов, описанных в биологических примерах 4–6 ниже.

[0211] Без привязки к какой-либо конкретной теории о механизме, если описанное в настоящем документе соединение образует обратимую ковалентную связь с цистеином иммунопротеасомы, считается, что сульфгидрильная группа цистеина и атом углерода, образующий двойную углерод-углеродную связь в группе Y формулы (I), где R² представляет собой группу формулы (a) или (b) (см. формулу (I)), могут образовывать обратимую, т. е. лабильную ковалентную связь, определенную в настоящем документе, например где Cys48 в LMP7 атакует электроноакцепторный атом углерода в двойной углерод-углеродной связи в группе формулы (a)

или (b) в соединении формулы (I) с образованием тиолового аддукта (например, реакция Михаэля с цистеином).

[0212] Кроме того, все субъединицы иммунопротеасомы содержат каталитический треониновый остаток, который может взаимодействовать с бороновой кислотой / сложными эфирами бороновой кислоты посредством лабильного ковалентного связывания (см., например, Reem Smoum et al., «Boron Containing Compounds as Protease Inhibitors», *Chemical Reviews*, 2012, 112, 4156-4220.). В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторный атом углерода олефина расположен в дистальном направлении по отношению к углероду, связанному с цианогруппой, и к электроноакцепторной функциональной группе $-X^1NR^6R^7$ или Het, в соединениях, описанных в настоящем документе. Таким образом, комбинация цианогруппы, второй электроноакцепторной группы и олефиновой функциональной группы, с которой они связаны в соединении, описанном в настоящем документе, (например, в соединении формулы (I)), может увеличивать реакционную способность олефина к образованию тиольного аддукта с остатком цистеина активного сайта в LMP7.

[0213] Соединения, описанные в настоящем документе, могут связываться с иммунопротеасомой несколькими различными способами. В дополнение к лабильному ковалентному связыванию, описанному выше (применительно к группе $-SH$ цистеина и группе $-OH$ треонина), они также могут образовывать нековалентную связь (например, посредством связи Ван-дер-Ваальса, водородной связи, гидрофобной связи, гидрофильной связи и/или электростатической связи) с иммунопротеасомой, причем нековалентной связи достаточно для по меньшей мере частичного ингибирования киназной активности иммунопротеасомы.

[0214] Как описано в настоящем документе применительно к LMP7, одна из лабильных ковалентных связей между соединением, описанным в настоящем документе, и иммунопротеасомой возникает между упомянутым выше олефином в соединении и тиольным (сульфидрильным) остатком цистеина 48 в LMP7, расположенным в том месте или вблизи него, где соединение имеет вышеупомянутую нековалентную связь с LMP7.

[0215] Следовательно, описанное в настоящем документе соединение, которое образует обратимую ковалентную связь с иммунопротеасомой, может иметь как обусловленную цистеином ковалентную связь (в случае LMP7), так и обусловленную треонином ковалентную связь (для всех субъединиц иммунопротеасомы) и нековалентную связь. Этим оно отличается от нековалентных обратимых ингибиторов, которые ингибируют иммунопротеасому только посредством нековалентной связи и не имеют обусловленной цистеином и/или обусловленной треонином ковалентной связи.

[0216] Результатом связывания описанного в настоящем документе соединения (например, соединения формулы (I)) с иммунопротеасомой несколькими различными описанными в настоящем документе способами является обратимый ковалентный ингибитор со сниженной скоростью диссоциации и длительным периодом действия, в некоторых случаях сопоставимый с необратимым ковалентным ингибитором, но без образования необратимых белковых аддуктов. Различие между необратимыми и обратимыми ковалентными ингибиторами, в частности соединениями, описанными в настоящем документе, можно установить с помощью анализов, описанных в настоящем документе.

[0217] Как правило, связывание, используемое в ингибиторе, образующем обратимую ковалентную связь с иммунопротеасомой, т. е. в соединении, описанном в настоящем документе, является устойчивым, если иммунопротеасома / субъединица иммунопротеасомы находится в определенных конфигурациях, и является неустойчивым, если иммунопротеасома / субъединица иммунопротеасомы находится в других конфигурациях (в обоих случаях — в физиологических условиях), тогда как взаимодействие между ингибитором, образующим необратимую ковалентную связь, является устойчивым при физиологических условиях даже если иммунопротеасома / субъединица иммунопротеасомы находится в других конфигурациях.

[0218] Обратимая ковалентная связь часто придает уникальные свойства, связанные с продолжительностью пребывания соединения внутри цистеинсодержащего и/или треонинсодержащего сайта связывания. В этом контексте, продолжительностью пребывания называется время существования комплекса соединение-мишень в различных условиях (см. Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD. Drug–target residence time and its implications for lead optimization. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(9), 730–739 (2006)).

[0219] Присутствие обратимой ковалентной связи в обратимом ковалентном ингибиторе, описанном в настоящем документе, может приводить к увеличению продолжительности пребывания по сравнению с соединением, которое не образует ковалентную связь с иммунопротеасомой / субъединицей иммунопротеасомы. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), которое является обратимым ковалентным ингибитором, имеет продолжительность пребывания по меньшей мере около 1 ч. Продолжительность пребывания может быть измерена с помощью анализа с промывкой в биохимической или клеточной среде (см. биологические примеры 4–6 ниже). Определение обратимости связывания для ковалентной связи между остатком цистеина и олефиновой связью (в случае LMP7) и между остатком треонина и бороновой кислотой / сложным эфиром (в случае всех субъединиц иммунопротеасомы) для описанных в настоящем документе соединений в любом из биологических примеров 4–6 ниже

считается обратимостью связывания, попадающей в рамки настоящего описания, даже если тот или иной способ не приводит к определению обратимости связывания.

Введение и фармацевтическая композиция

[0220] В целом, соединения, описанные в настоящем документе, будут вводить в терапевтически эффективном количестве по любой из общепринятых схем введения агентов, служащих сходным целям Терапевтически эффективные количества соединения, описанного в настоящем документе, могут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 500 мг на кг массы тела пациента в день, и их можно вводить в одной или нескольких дозах. Подходящий уровень дозы может составлять от около 0,1 до около 250 мг/кг в день; от около 0,5 до около 100 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять от около 0,01 до около 250 мг/кг в день, от около 0,05 до около 100 мг/кг в день или от около 0,1 до около 50 мг/кг в день. В пределах этого диапазона дозировка может составлять от около 0,05 до около 0,5, от около 0,5 до около 5 или от около 5 до около 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции могут быть предложены в форме таблеток, содержащих от около 1,0 до около 1000 миллиграмм активного ингредиента, в частности около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 миллиграмм активного ингредиента. Фактическое количество соединения, т. е. активного ингредиента, будет зависеть от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраста и относительного состояния здоровья пациента, эффективности используемого соединения, способа и формы введения, а также от других факторов.

[0221] В целом, соединения, описанные в настоящем документе, будут вводить в виде фармацевтических композиций любым из следующих способов: пероральным, системным (например, трансдермальным, интраназальным или суппозиторным), парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным или подкожным) или местным (например, нанесением на кожу) введением. Предпочтительным способом введения является пероральное введение с использованием удобной ежедневной схемы дозирования, которая может быть скорректирована в зависимости от тяжести заболевания. Композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, капсул, полутвердых веществ, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

[0222] Выбор состава зависит от различных факторов, таких как схема введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительными являются составы в форме таблеток, пилюль или капсул, включая таблетки с кишечнорастворимым покрытием или таблетки, пилюли или капсулы с отсроченным высвобождением) и биодоступность лекарственного вещества. Недавно были разработаны фармацевтические составы, в частности, для

лекарственных средств, демонстрирующих слабую биодоступность, на основании принципа, что биодоступность можно увеличить за счет увеличения площади поверхности, т. е. уменьшения размера частиц. Например, в патенте США № 4,107,288 описан фармацевтический состав, имеющий частицы с размерами в диапазоне от 10 до 1000 нм, в которых активный материал удерживается на поперечно-сшитой матрице из макромолекул. В патенте США № 5,145,684 описано производство фармацевтического состава, в котором лекарственное вещество напыляют на наночастицы (средний размер частиц 400 нм) в присутствии модификатора поверхности, а затем диспергируют в жидкой среде с получением фармацевтического состава, который демонстрирует исключительно высокую биодоступность.

[0223] Композиции, как правило, состоят из соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Подходящие эксципиенты являются нетоксичными, облегчают введение и не оказывают негативного влияния на терапевтический эффект соединения. Такой эксципиент может быть любым твердым, жидким, полутвердым или, в случае аэрозольной композиции, газообразным эксципиентом, который по существу доступен специалистам в данной области.

[0224] К твердым фармацевтическим эксципиентам относятся крахмал, целлюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т. п. Жидкие и полутвердые эксципиенты могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, включая вещества нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. К предпочтительным жидким носителям, в частности для вводимых путем инъекции растворов, относятся вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли.

[0225] Для диспергирования соединения, описанного в настоящем документе, в аэрозольную форму можно использовать сжатые газы. Для этой цели подходят инертные газы, такие как азот, диоксид углерода и т. д.

[0226] Другие подходящие фармацевтические эксципиенты и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences под редакцией E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

[0227] Количество соединения в составе может варьироваться в пределах всего диапазона, используемого специалистами в данной области. Как правило, состав будет содержать от около 0,01 до 99,99 массовых процентов (мас.%) описанного соединения от всего состава, причем остальное составляет один или более подходящих фармацевтических эксципиентов. Предпочтительно соединение присутствует в количестве около 1–80 мас. %.

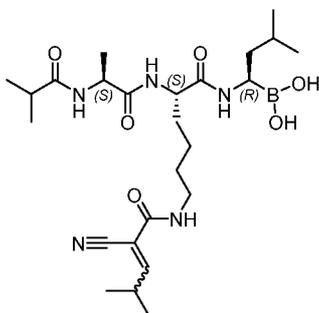
[0228] Соединение, описанное в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами при лечении заболеваний или состояний, для которых соединение, описанное в настоящем документе, или другие лекарственные средства могут быть полезны и при которых комбинация лекарственных средств является более безопасной или более эффективной, чем любое из лекарственных средств по отдельности. Такое (-ие) другое (-ие) лекарственное (-ые) средство (-а) можно вводить тем путем и в том количестве, которые являются стандартными для такого применения, одновременно или последовательно с соединением, описанным в настоящем документе. Когда соединение, описанное в настоящем документе, используют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, предпочтительным является использование фармацевтической композиции в единичной дозированной форме, содержащей, помимо описанного в настоящем документе соединения такие другие лекарственные средства. Однако комбинированная терапия может также включать в себя способы лечения, в которых соединение, описанное в настоящем документе, и одно или более других лекарственных средств вводят по разным перекрывающимся схемам. Также предполагается, что при использовании в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами соединение, описанное в настоящем документе, и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем когда их используют по отдельности.

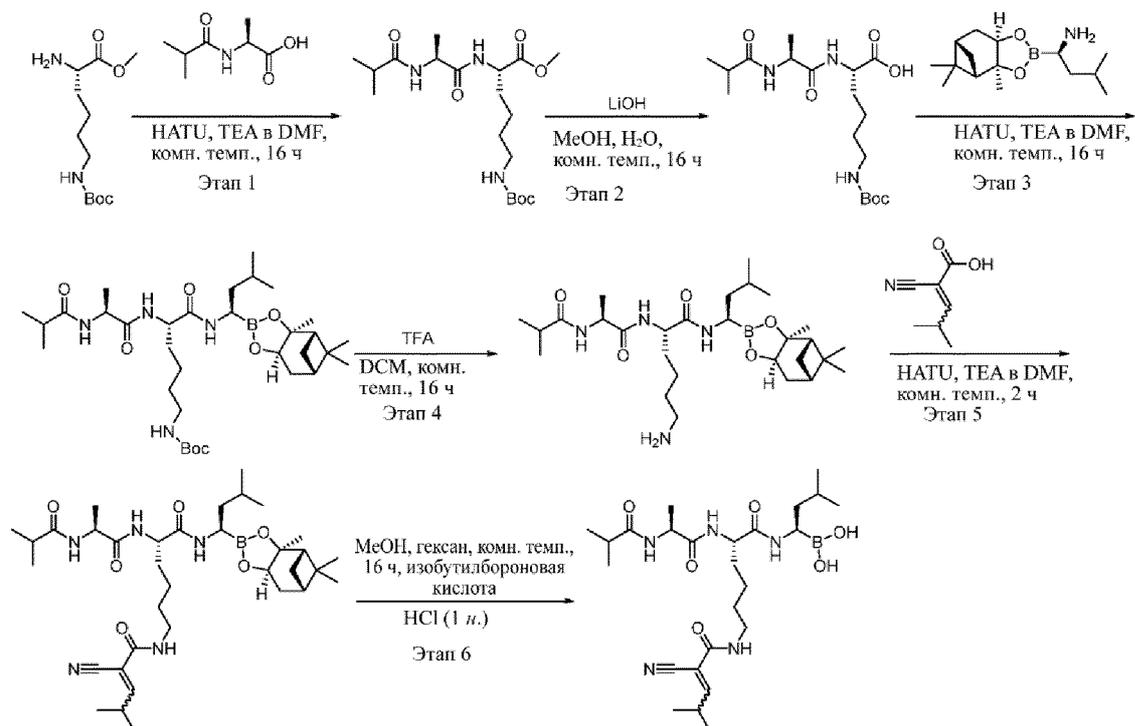
[0229] Соответственно, к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, может относиться композиция, которая помимо соединения, описанного в настоящем документе, содержит один или более других активных компонентов.

Примеры синтеза

Пример 1

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота





[0230] Раствор (S)-метил-2-амино-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексаноата (5,2 г, 20 ммоль), изобутирил-L-аланина (3,18 г, 20 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфата (HATU) (8,36 г, 22 ммоль) и триэтиламина (TEA) (4,04 г, 40 ммоль) в диметилформамиде (DMF) (20 мл) перемешивали при комн. темп. (комнатной температуре) в течение 4 ч. Добавляли воду (80 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (S)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-2-изобутираמידопропанамидо)гексаноата в виде твердого вещества белого цвета (10 г, неочищенный).

[0231] Суспензию (S)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-2-изобутираמידопропанамидо)гексаноата (10 г, неочищенный), LiOH (2,4 г, 100 ммоль) в H_2O (5 мл) и MeOH (15 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. MeOH удаляли и водную фазу подкисляли при помощи HCl (2N) до pH ~ 3–4. После удаления воды масло растворяли в этилацетате (40 мл). Полученный раствор высушивали и концентрировали с получением (S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-2-изобутираמידопропанамидо)гексановой кислоты в виде светло-коричневого масла (5,7 г).

[0232] Смесь (S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-2-изобутираמידопропанамидо)гексановой кислоты (1,3 г, неочищенная), (R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутан-1-

амин (1,226 г, 3,36 ммоль), НАТУ (1,4 г, 3,696 ммоль) и ТЕА (0,678 г, 6,72 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил-((S)-5-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-6-(((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)амино)-6-оксогексил)карбамата в виде твердого вещества коричневого цвета (2 г, неочищенный).

[0233] Раствор трет-бутил-((S)-5-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-6-(((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)амино)-6-оксогексил)карбамата (2 г, неочищенный) и трифторуксусной кислоты (TFA) (5,39 г, 47,32 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывали раствором NaOH (5 н.) до pH ~ 7–8. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (S)-6-амино-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида в виде коричневого масла (1,7 г, неочищенный).

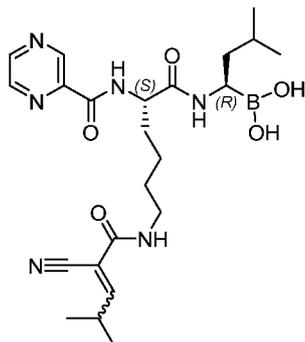
[0234] Раствор (S)-6-амино-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида (1,7 г, неочищенный), 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты (0,443 г, 3,18 ммоль), НАТУ (1,33 г, 3,498 ммоль) и ТЕА (0,642 г, 6,36 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель: 200–300 меш, элюирование DCM : MeOH (50 : 1)) с получением (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида в виде твердого вещества желтого цвета (0,6 г, 18% за 5 этапов).

[0235] Раствор (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида (0,6 г, 0,916 ммоль), изобутилбороновой кислоты (189 мг, 1,832 ммоль), HCl (1*N*, 2 мл) в MeOH (6 мл) и гексане (6 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. Смесь разделяли, слой MeOH промывали гексаном (6 мл) и раствор напрямую очищали посредством препаративной ВЭЖХ [элюирование MeOH : H₂O (0,1% TFA) от (65 : 35) до (75 : 25)], элюент лиофилизировали с получением ((R)-1-((S)-6-(2-циано-

4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (180 мг, 37%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 544,0 [M+23]; 504,0 [M-17].

Пример 2

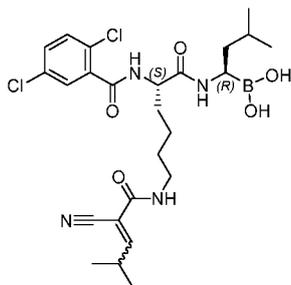
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пирозин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0236] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с пирозин-2-карбоновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 509,1 [M+23]; 469,1 [M-17].

Пример 3

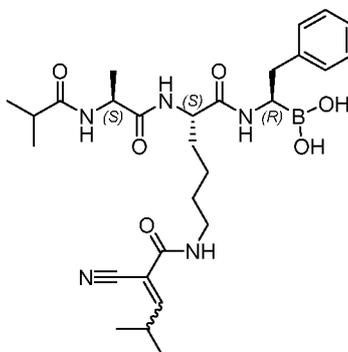
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0237] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с 2,5-дихлорбензойной кислоты, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 631,2 [M-17].

Пример 4

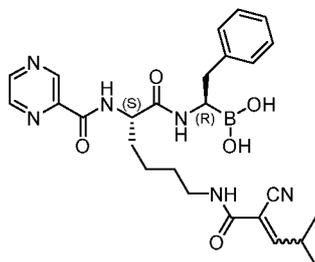
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0238] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 578,0 [M+23]; 538,1 [M-17].

Пример 5

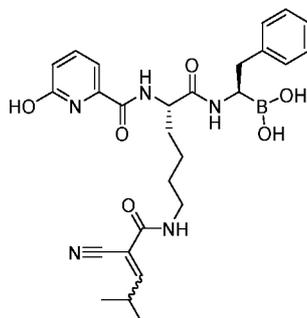
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пирозин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0239] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с пирозин-2-карбоновой кислоты и (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 543,0 [M+23]; 503,0 [M-17].

Пример 6

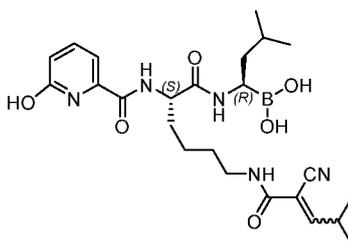
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0240] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с 6-гидроксипиколиновой кислоты и (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амина, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 557,9 [M+23]; 517,8 [M-17].

Пример 7

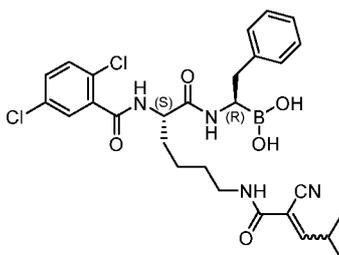
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0241] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с 6-гидроксипиколиновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 483,8 [M-17].

Пример 8

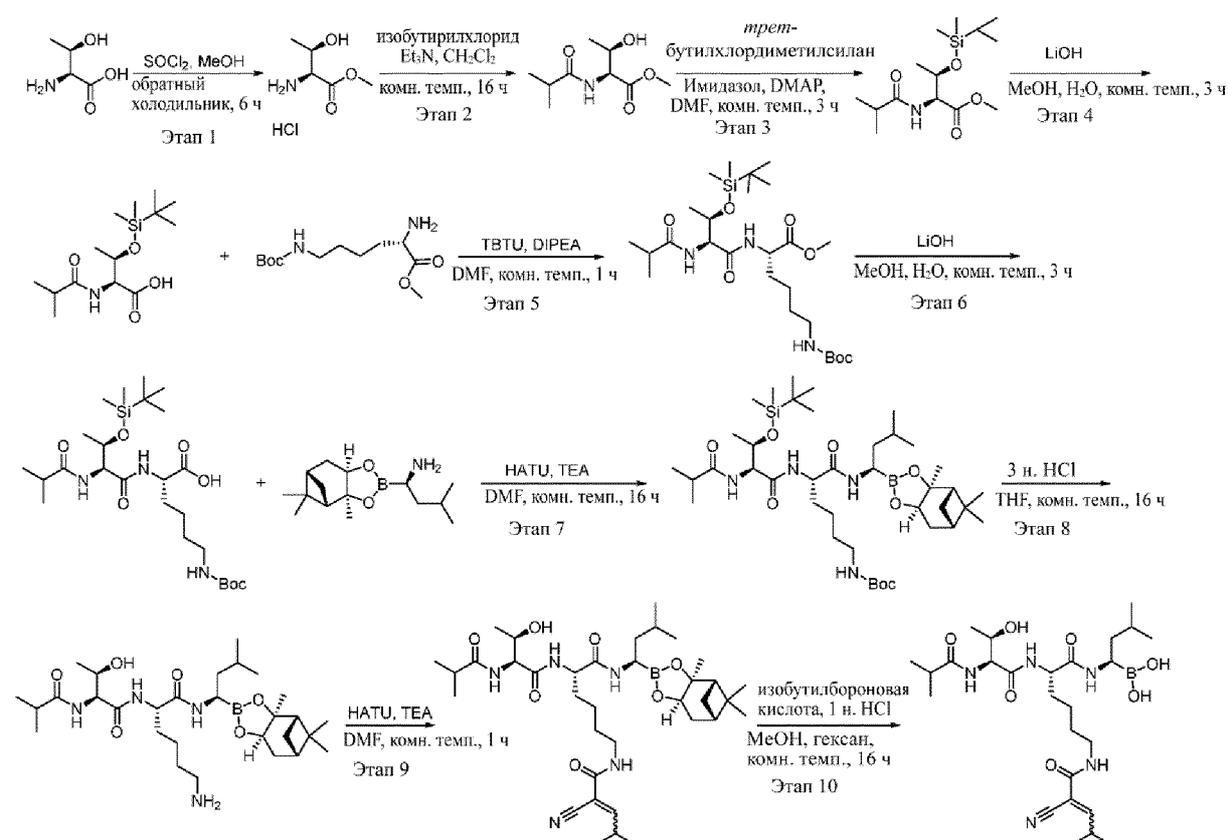
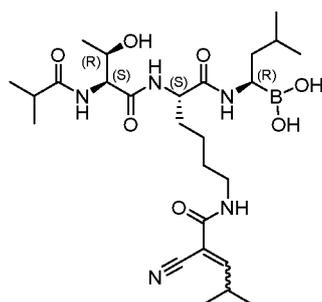
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0242] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с 2,5-дихлорбензойной кислоты и (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амина, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 568,9 [M-17].

Пример 9

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0243] К раствору (2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутановой кислоты (10 г, 84 ммоль) в MeOH (100 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (10 мл) при 0 °С после добавления. Реакционную смесь

перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч с последующим концентрированием с получением (2S,3R)-метил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорида в виде коричневого масла (15,35 г, неочищенный).

[0244] К раствору (2S,3R)-метил-2-амино-3-гидроксибутаноата гидрохлорида (15,35 г, 84 ммоль), TEA (21,21 г, 210 ммоль) в дихлорметане (80 мл) по каплям добавляли изобутирил хлорид (8,96 г, 84 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. После удаления нерастворимого материала фильтрацией фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл), нерастворимое твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением (2S,3R)-метил-3-гидрокси-2-изобутирамидобутаноата в виде коричневого масла (13 г, неочищенный).

[0245] К раствору (2S,3R)-метил-3-гидрокси-2-изобутирамидобутаноата в виде коричневого масла (6 г, 29,6 ммоль), 4-диметиламинопиридина (DMAP) (72 мг, 0,59 ммоль), имидазола (6 г, 88,8 ммоль) в DMF (30 мл) трет-бутилдиметил силил хлорид (TBDMSCl) (6,68 г, 44,3 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в аргонной атмосфере в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,3R)-метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутаноата в виде бесцветного масла (9 г, неочищенный).

[0246] Смесь (2S,3R)-метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутаноата (9 г, 28,4 ммоль), LiOH моногидрата (5,68 г, 142 ммоль) в H₂O (10 мл) и MeOH (45 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. MeOH удаляли и смесь подкисляли HCl (2 N) до pH ~ 3–4, затем экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутановой кислоты в виде светло-желтого масла (7 г, неочищенный).

[0247] Раствор (2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутановой кислоты (7 г, 23,1 ммоль), (S)-метил-2-амино-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексаноата (6 г, 23,1 ммоль), NATU (9,66 г, 25,4 ммоль) и TEA (4,67 г, 46,2 ммоль) в DMF (45 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч в аргонной атмосфере. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 × 30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (S)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)гексаноата в виде светло-желтого масла (17 г, неочищенный).

[0248] Раствор (S)-метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)гексаноата (17 г, 23,1 ммоль), LiOH моногидрата (4,6 г, 115,5 ммоль) в H₂O (15 мл) и MeOH (45 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. MeOH удаляли и добавляли воду (50 мл). Полученную смесь подкисляли HCl (2 N) до pH ~ 3–4 и осадок собирали фильтрацией и растворяли в этилацетате (50 мл). Полученный раствор высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)гексановой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (9,75 г, 79%).

[0249] Раствор (S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)гексановой кислоты (2 г, 3,766 ммоль), (R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутан-1-амина (1,31 г, 3,766 ммоль), NATU (1,574 г, 4,143 ммоль) и TEA (0,96 г, 7,532 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли воду (80 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 × 25 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил-((S)-5-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)-6-(((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)амино)-6-оксогексил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (2,94 г, неочищенный).

[0250] Раствор трет-бутил-((S)-5-((2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-изобутирамидобутанамидо)-6-(((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)амино)-6-оксогексил)карбамата (2,9 г, 3,73 ммоль) в HCl (3 N в 1,4-диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Тетрагидрофуран (THF) удаляли и водный раствор лиофилизировали с получением (S)-6-амино-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида в виде коричневого масла (1,6 г, неочищенный).

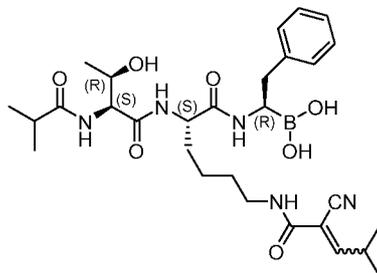
[0251] Раствор (S)-6-амино-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамида (1,6 г, 2,83 ммоль), 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты (0,394 г, 2,83 ммоль), NATU (1,18 г, 3,11 ммоль) и TEA (0,571 г, 5,66 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч в аргоновой атмосфере. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагель: 200–300 меш, элюировали дихлорметаном (DCM) : MeOH (20 : 1)) с получением (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамид в виде твердого вещества желтого цвета (0,32 г, 17%).

[0252] Раствор (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)-N-((R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутил)гексанамид (0,32 г, 0,467 ммоль), изобутилбороновой кислоты (95 мг, 0,934 ммоль), HCl (1 н., 1 мл) в MeOH (4 мл) и гексане (4 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч в аргоновой атмосфере. Смесь разделяли и слой MeOH промывали гексаном (3 × 4 мл), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ [элюирование MeOH : H₂O (0,1% TFA) от (60 : 40) до (70 : 30)] с получением ((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, 21%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 573,9 [M+23]; 533,9 [M-17].

Пример 10

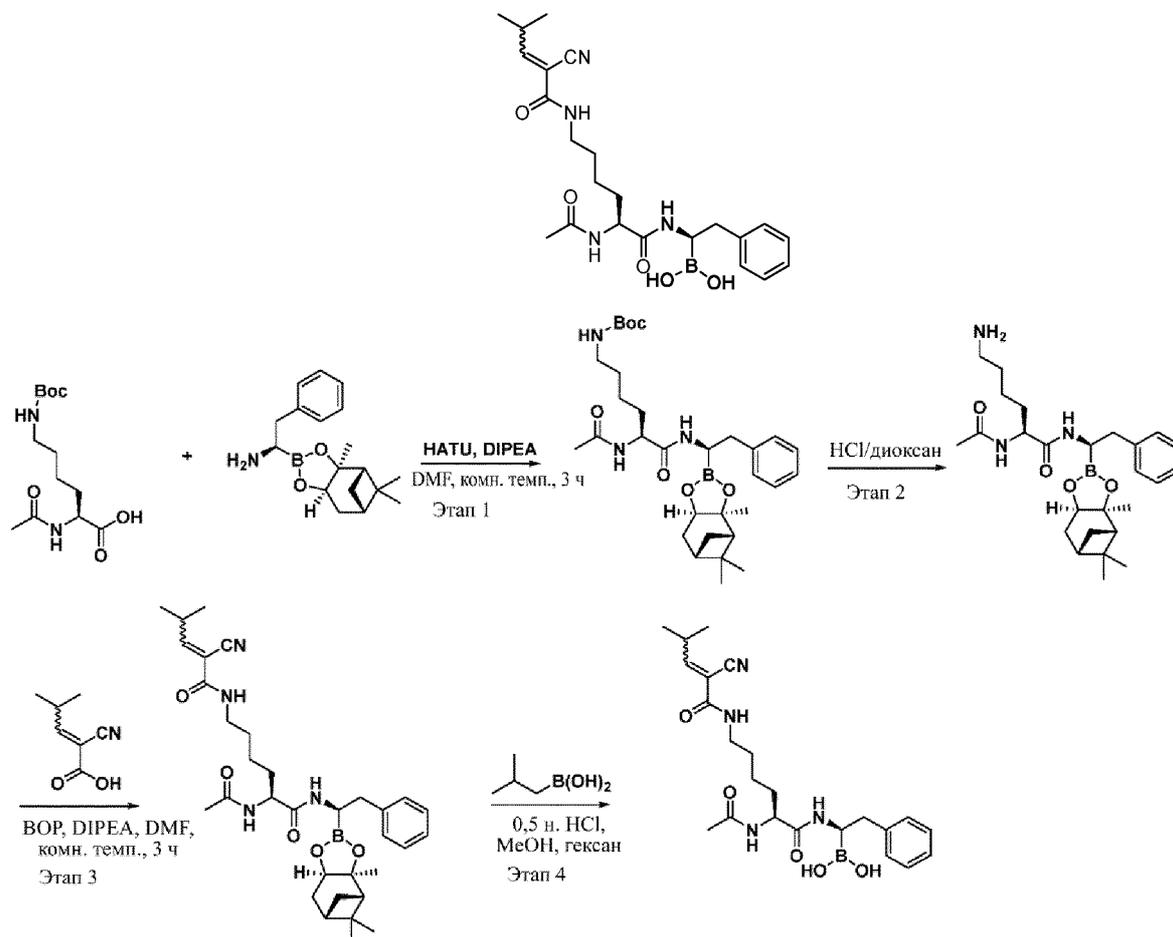
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутирамидобутанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0253] Используя процедуру, описанную в примере 9, и начиная с (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 607,9 [M+23]; 567,8 [M-17].

Пример 11

((R)-1-((S)-2-ацетидамо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0254] К раствору N2-ацетил-N6-(трет-бутоксикарбонил)-L-лизина (576 мг, 2 ммоль) и DIPEA (774 мг, 6 ммоль) в DMF (8 мл) при 0 °С добавляли HATU (800 мг, 2,1 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (600 мг, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, а затем разделяли между HCl (1M) и EtOAc. Органический слой промывали раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором, а затем высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением трет-бутил-((S)-5-ацетидамо-6-оксо-6-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)гексил)карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (630 мг, 56%).

[0255] Раствор трет-бутил-((S)-5-ацетидамо-6-оксо-6-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-

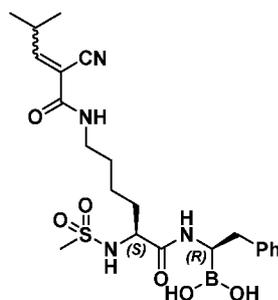
ил)этил)амино)гексил)карбамата (630 мг, 1,12 ммоль) и HCl (5 мл, 4 н. в диоксане) в диоксане перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением (S)-2-ацетиамидо-6-амино-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)гексанамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (520 мг, неочищенный).

[0256] К раствору (S)-2-ацетиамидо-6-амино-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)гексанамида (167 мг, 1,2 ммоль) и DIPEA (390 мг, 3 ммоль) в DMF (5 мл) при 0 °C добавляли бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP) (530 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч добавляли 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (470 мг, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, а затем разделяли между HCl (1M) и EtOAc. Органический слой промывали водн. NaHCO₃ водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением (S)-2-ацетиамидо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)гексанамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (380 мг, 65%).

[0257] К раствору (S)-2-ацетиамидо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)гексанамида (380 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гексан (5 мл) и HCl (0,5 н., 3 мл) с последующим добавлением изобутилбороновой кислоты (164 мг, 1,61 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 4 ч, раствор концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-1-((S)-2-ацетиамидо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (23 мг, 8%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 479,2 [M+23]; 439,2 [M-17].

Пример 12

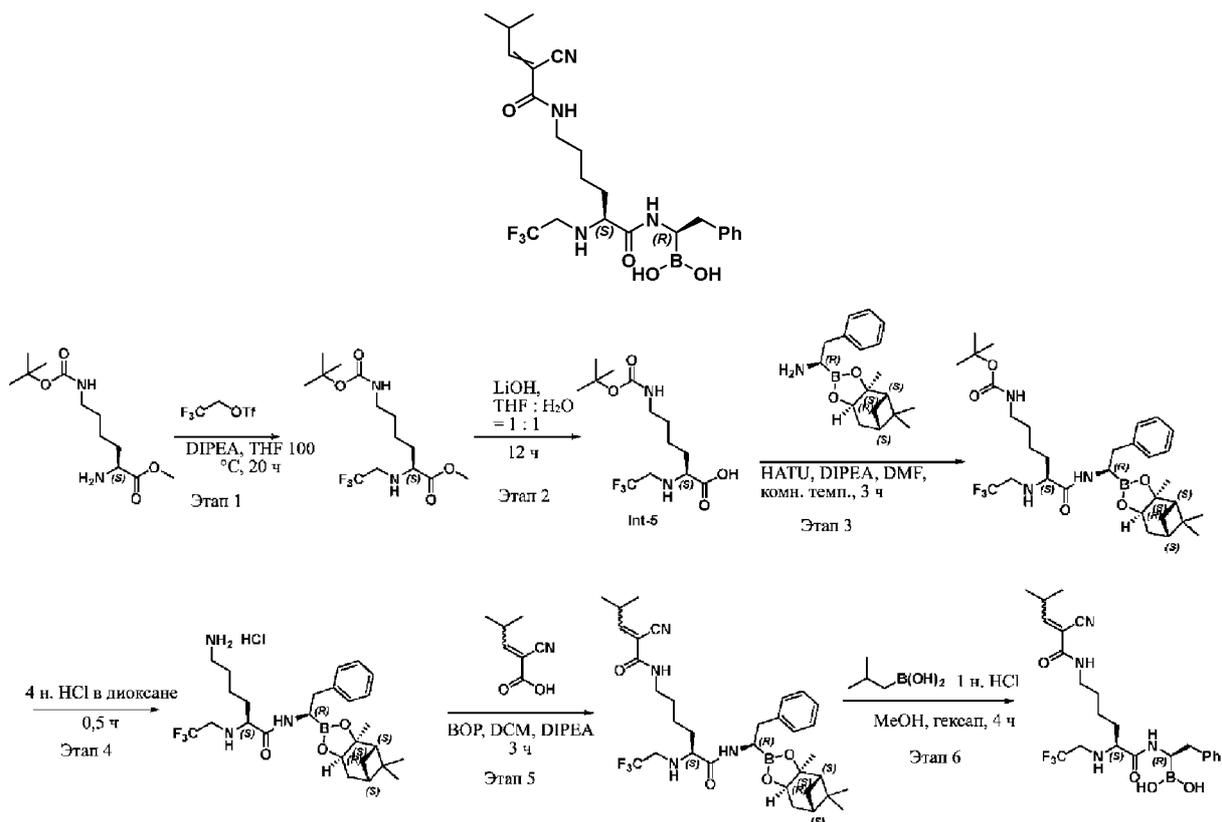
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(метилсульфонамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0258] Используя процедуру, описанную в примере 10, и начиная с N6-(трет-бутоксикарбонил)-N2-(метилсульфонил)-L-лизина, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 515,1 [M+23]; 475,1 [M-17].

Пример 13

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0259] 2,2,2-Трифторэтил трифторметансульфонат (3,516 г, 15,05 ммоль) добавляли к перемешанному раствору (S)-метил-2-амино-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексаноата (3,0 г, 10 ммоль) и DIPEA (3,99 г, 30,03 ммоль) в THF (30 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при 100 °С в герметизированной пробирке в течение ночи, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением (S)-метил-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)гексаноата в виде бледно-желтого масла (1,835 г, 55%).

[0260] К раствору (S)-метил-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)гексаноата (334 мг, 0,98 ммоль) в THF и H₂O (5 мл, 1 : 1) добавляли LiOH моногидрат (123 мг, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. pH смеси довели до ~ 3–4 при помощи HCl (1M) перед экстракцией смесью дихлорметан :

метанол (5 : 1, 3 × 20 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением (S)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)гексановой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (240 мг, 75%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

[0261] К раствору (S)-6-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)гексановой кислоты (500 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (592 мг, 4,59 ммоль) в DMF (5 мл) при 0 °С добавляли HATU (698 мг, 1,84 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (563 мг, 1,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, а затем разделяли между HCl (1M) и EtOAc. Органический слой промывали водн. NaHCO₃ водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением трет-бутил-((S)-6-оксо-6-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексил)карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (1,19 г, неочищенный).

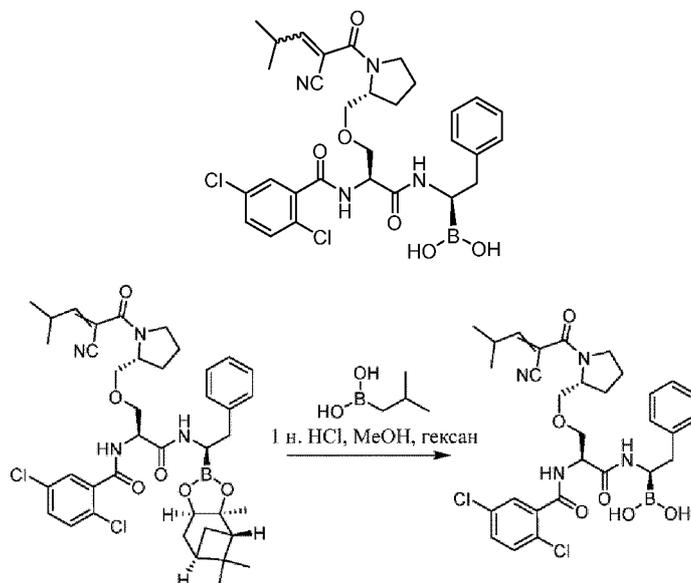
[0262] Раствор трет-бутил-((S)-6-оксо-6-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексил)карбамата (1,19 г, 1,97 ммоль) и HCl (10 мл, 4M в диоксане) в диоксане перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением (S)-6-амино-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамида гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета (1,35 г, неочищенный).

[0263] DIPEA (0,96 г, 7,41 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору (S)-6-амино-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамида гидрохлорида (1,35 г, 2,47 ммоль), 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты (275 мг, 1,98 ммоль) и BOP (1,092 г, 2,47 ммоль) в DMF (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч., затем промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии при помощи MeOH : дихлорметан с получением (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамида в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, 25%).

[0264] К раствору (S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамида (400 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гексан (5 мл) и HCl (1 н., 5 мл) с последующим добавлением изобутилбороновой кислоты (167 мг, 1,65 моль). После перемешивания при комн. темп. в течение 4 ч раствор концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (54 мг, 14%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 519,2 [M+23]; 479,2 [M-17].

Пример 14

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

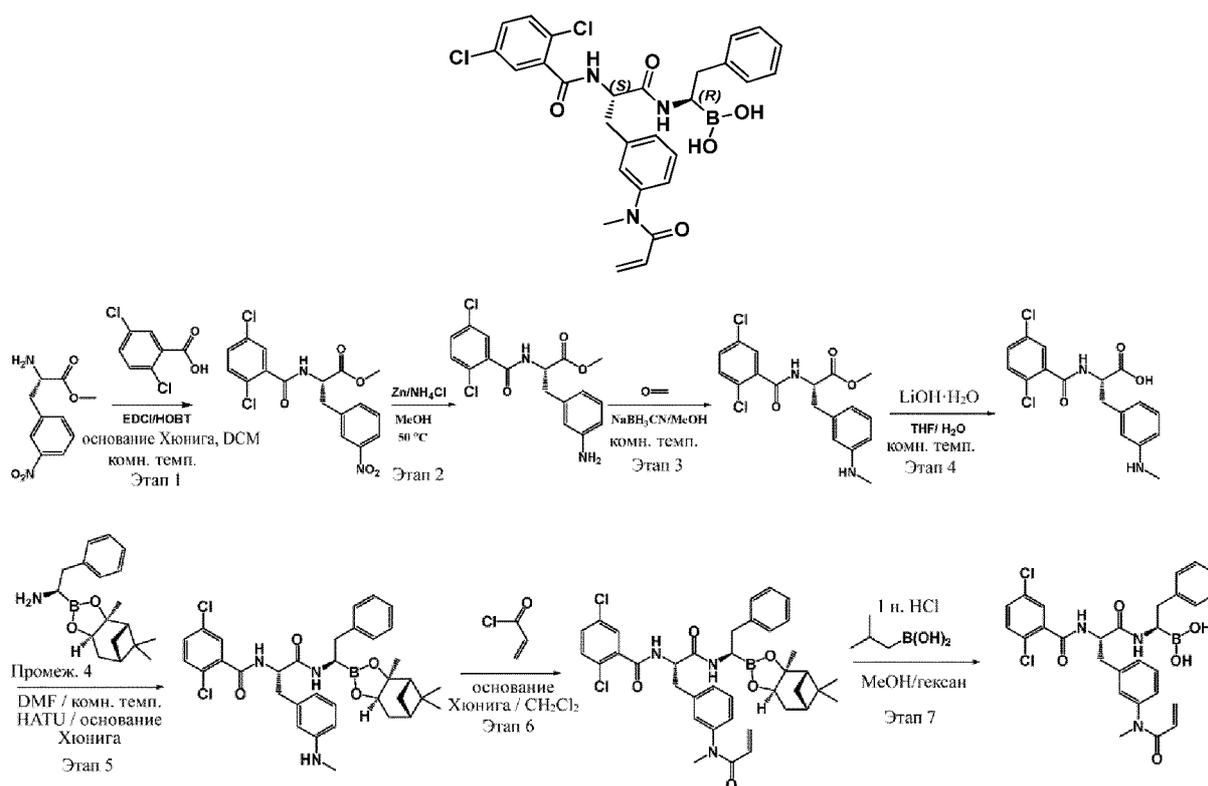


[0265] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-3-[[((2R)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилен)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси)-2-[(2,5-дихлорфенил)формамидо]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]пропанамида из предыдущей последовательности (100 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), метанол (6 мл), 1 н. хлороводород (2,3 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (40,18 мг, 0,39 ммоль, 3,01 экв.) и гексан (6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3–5 ч при комн. темп. Слой гексана отбрасывали, слой метанола разбавляли водой и лиофилизировали, затем промывали гексаном и простым эфиром дважды. В итоге получали 24,4 мг (30%) ((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-

фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 627,2 [M-1, отрицательный режим].

Пример 15

((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)пропаноидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0266] К хорошо перемешанному раствору 2,5-дихлорбензойной кислоты (3,665 г, 19,2 ммоль) в DCM (75 мл) при 0 °С добавляли метил-(S)-2-амино-3-(3-нитрофенил)пропаноат (5 г, 19,2 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид (EDCI) (4,715 г, 24,96 ммоль) и гидроксibenзотриазол (HOBT) (3,82 г, 24,96 ммоль) с последующим постепенным добавлением основания Хюнига (7,175 г, 96 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение ночи полученную смесь последовательно промывали холодной водой (2 × 100 мл) и солевым раствором (200 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на системе Combiflash с получением (S)-метил-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-нитрофенил)пропаноата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,6 г, 79%).

[0267] Смесь (S)-метил-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-нитрофенил)пропаноата (2,6 г, 6,55 ммоль), порошка цинка (2,14 г, 32,7 ммоль), NH₄Cl (1,749 г, 32,7 ммоль) и метанола (50 мл) перемешивали при 50 °С в азотной атмосфере в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном

давлении и затем разбавляли EtOAc. Полученную смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на системе Combiflash с получением (S)-метил-3-(3-аминофенил)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропаноата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (2,08 г, 87%).

[0268] Смесь (S)-метил-3-(3-аминофенил)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропаноата (2,089 г, 5,7 ммоль), формалина (431 мг, 5,7 ммоль), уксусной кислоты (14 капель) и метанола (30 мл) перемешивали при комн. темп. в азотной атмосфере в течение 8 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (537 мг, 8,54 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением (S)-метил-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(метиламино)фенил)пропаноата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,306 г, 60%).

[0269] Смесь (S)-метил-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(метиламино)фенил)пропаноата (1,306 г, 3,44 ммоль) и LiOH·H₂O (0,159 г, 3,78 ммоль) в THF:H₂O (10 : 10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем THF удаляли при пониженном давлении. Оставшийся водный раствор промывали CH₂Cl₂ (3 × 15 мл) и нейтрализовали водн. HCl (6N, 30 мл) медленно при 0 °C до pH = 7. Растворитель удаляли и затем высушивали при высоком вакууме с получением (S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(метиламино)фенил)пропановой кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,413 г, 99%).

[0270] Основание Хюнига (647,80 мг, 3,62 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору (S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(метиламино)фенил)пропановой кислоты (405,00 мг, 1,21 ммоль), (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (443,07 мг, 1,21 ммоль) и HATU (596,38 мг, 1,57 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, затем промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии при помощи MeOH : CH₂Cl₂ с получением 2,5-дихлор-N-((S)-3-(3-(метиламино)фенил)-1-оксо-1-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)пропан-2-ил)бензамида в виде твердого вещества белого цвета (400,0 мг, 51,15%).

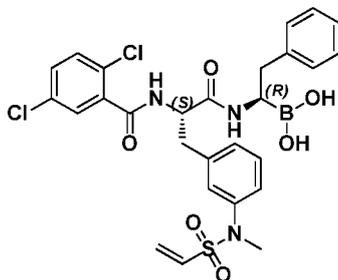
[0271] Акрилоил хлорид (55,83 мг, 0,62 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 2,5-дихлор-N-((S)-3-(3-(метиламино)фенил)-1-оксо-1-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)пропан-2-ил)бензамида (100,00 мг, 0,15 ммоль) и основания Хюнига (79,73 мг, 0,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл)

при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии при помощи MeOH : CH₂Cl₂ с получением 2,5-дихлор-N-((S)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)-1-оксо-1-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)пропан-2-ил)бензамида в виде твердого вещества белого цвета (50,0 мг, 46,3%).

[0272] К раствору 2,5-дихлор-N-((S)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)-1-оксо-1-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)пропан-2-ил)бензамида (50 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гексан (5 мл) и 1 моль/л HCl (3 мл), затем добавляли изобутилбороновую кислоту (14,51 мг, 0,14 моль). После перемешивания при комн. темп. в течение 12 ч растворитель удаляли. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (16,5 мг, 41,25%). ЖХ-МС m/z: 550,2 [M-17]; 590,2 [M+23].

Пример 16

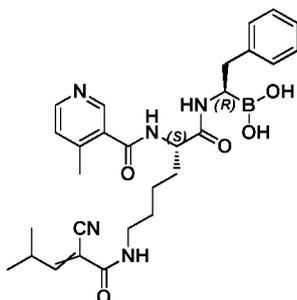
((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилвинилсульфонамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0273] Используя процедуру, описанную в примере 15, и используя 2-хлорэтансульфонил хлорид на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 626,0 [M+23]; 586,1 [M-17].

Пример 17

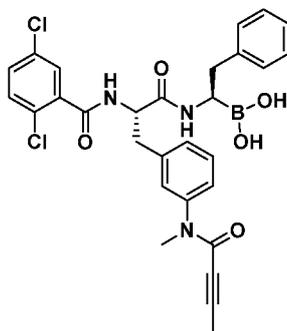
((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(4-метилникотинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0274] Используя процедуру, описанную в примере 1, и начиная с 4-метилникотиновой кислоты и (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 516,2 [M-17].

Пример 18

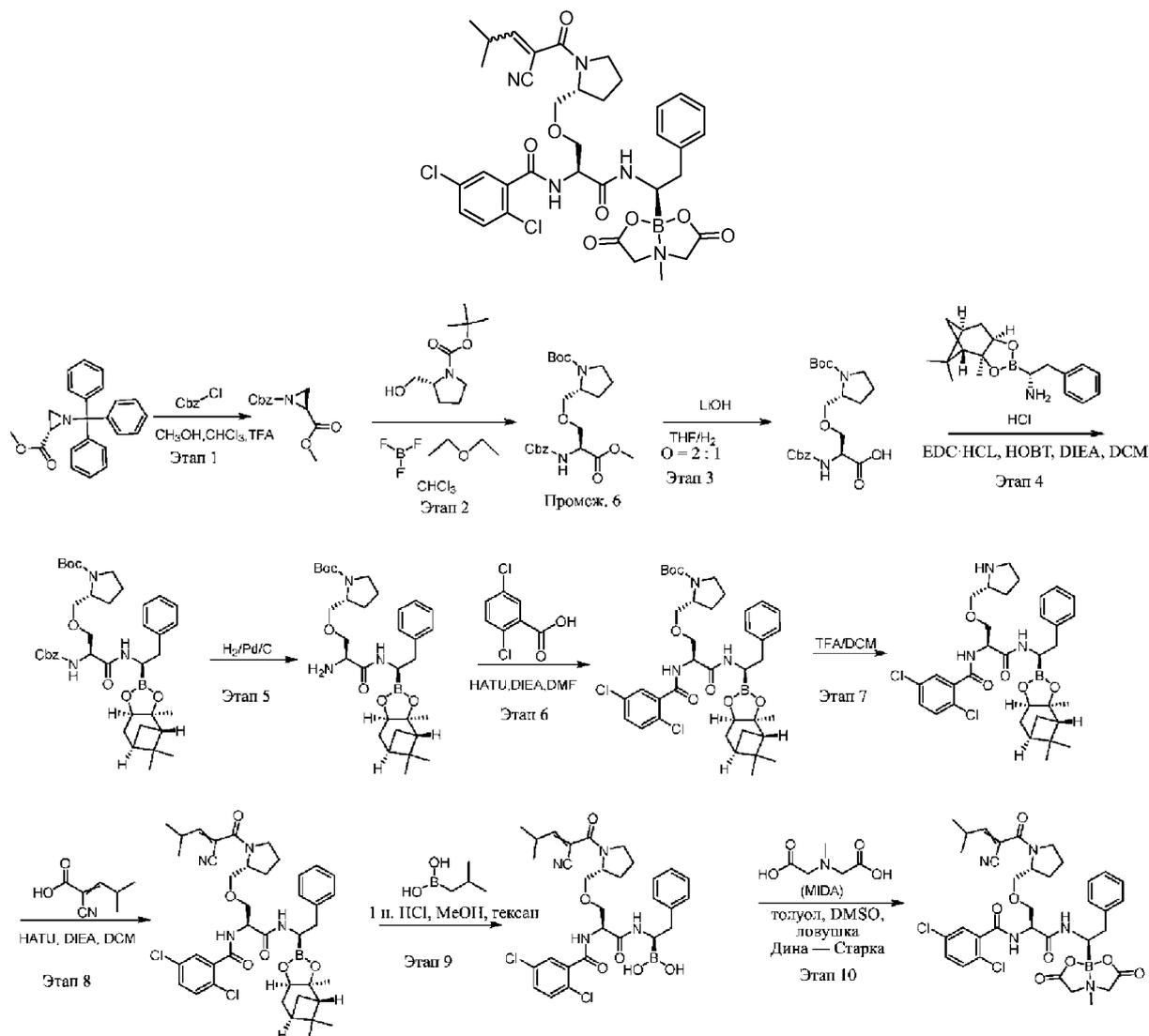
((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилбут-2-инамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0275] Используя процедуру, описанную в примере 15, и используя приготовленный *in situ* кислотный хлорид бут-2-иновой кислоты после обработки фосгеном на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 602 [M+23]; 562 [M-17].

Пример 19

8-((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)-4-метил-2,6-диоксогексагидро-[1,3,2]оксазабороло[2,3-b][1,3,2]оксазаборол-4-ий-8-уид



[0276] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-(2S)-1-(трифенилметил)азирин-2-карбоксилат (5 г, 14,56 ммоль, 1,00 экв.), хлороформ (18,4 мл), метанол (18,4 мл), по каплям добавляли трифторуксую кислоту (18,4 мл) при 0 °С и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 0 °С. Растворители удаляли в вакууме при 0 °С. Полученный раствор разбавляли простым эфиром (23 мл), экстрагировали водой (4 × 23 мл) и водные слои объединяли. Собирали в NaHCO_3 (7,69 г), по каплям добавляли этилацетат (ЕА) (100 мл), по каплям добавляли бензилхлорформиат (2,545 мл) при 0 °С. Полученный раствор

оставляли для протекания реакции при перемешивании еще в течение ночи при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл) и органические слои объединяли. Органический слой промывали хлоридом натрия (2 × 200 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получали 3 г (88%) 1-бензил-2-метил-(2S)-азиридин-1,2-дикарбоксилата в виде бесцветного масла.

[0277] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-бензил-2-метил-(2S)-азиридин-1,2-дикарбоксилат (3 г, 12,75 ммоль, 1,00 экв.), хлороформ (50 мл), трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (12,85 г, 63,85 ммоль, 5,01 экв.), по каплям добавляли трифторид этерат бора (906,58 мг, 6,39 ммоль, 0,50 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (100 мл), промывали H₂O (3 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 1). В итоге получали 5 г (90%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-метокси-3-оксопропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

[0278] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-метокси-3-оксопропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (15 г, 34,36 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (80 мл), воду (40 мл), LiOH (4,328 г, 103,15 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. и затем концентрировали в вакууме. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и водную фазу объединяли. Значение pH раствора довели до 5–6 при помощи 3M HCl. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 3 г (21%) (2S)-2-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-[[[(2R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]пропановой кислоты в виде бесцветного масла.

[0279] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-2-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-[[[(2R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]пропановую кислоту (100 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), НОВТ (76,8 мг, 0,57 ммоль, 2,40 экв.), охлаждали до -5 °С. Через 20 мин температуру реакционной смеси понижали до -15 °С, собирали в 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлориде (EDC·HCl) (101 мг, 0,53 ммоль, 2,23 экв.) и по каплям добавляли предварительно охлажденную (0 °С) смесь диизопропилэтиламина (DIEA) (36,7 мг, 0,28 ммоль, 1,20 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида (79 мг, 0,24 ммоль, 0,99 экв.), DCM. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -15 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще на

2–4 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли, промывали хлоридом натрия (2 × 30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографией (ТСХ) смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 1). В итоге получали 0,1 г (60%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

[0280] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (320 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.), метанол (30 мл), палладированный уголь (0,06 г). Полученный раствор перемешивали в течение 3–5 ч при комн. темп. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,25 г (97%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-амино-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

[0281] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-амино-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл), 2,5-дихлорбензойную кислоту (47,97 мг, 0,25 ммоль, 1,10 экв.), DIEA (73,6 мг, 0,57 ммоль, 2,49 экв.), HATU (95,4 мг, 0,25 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2–3 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 1). В итоге получали 0,15 г (89%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[(2,5-дихлорфенил)формамидо]-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

[0282] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[(2,5-дихлорфенил)формамидо]-2-[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (4 мл), трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный

раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Значение рН раствора довели до 11–12 бикарбонатом натрия (насыщ.). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали бикарбонатом натрия (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,1 г (96%) (2S)-2-[(2,5-дихлорфенил)формамино]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметокси]пропанамид в виде светло-желтого масла.

[0283] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-2-[(2,5-дихлорфенил)формамино]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметокси]пропанамид (110 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (28,6 мг, 0,21 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (33,19 мг, 0,26 ммоль, 1,50 экв.), NATU (78,22 мг, 0,21 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. Затем реакцию смесь гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 1). В итоге получали 0,06 г (46%) (2S)-3-[[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,5-дихлорфенил)формамино]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]пропанамид в виде бесцветного масла.

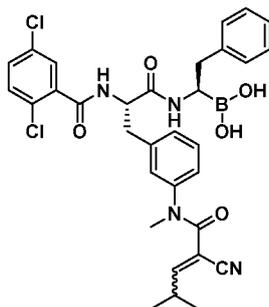
[0284] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-3-[[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,5-дихлорфенил)формамино]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]пропанамид (30 мг, 0,04 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5 мл), гексан (5 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (24 мг, 0,24 ммоль, 5,99 экв.), 0,1 н. хлороводород (0,2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в DCM. Полученную смесь промывали 5-процентным бикарбонатом натрия (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,02 г (81%) [(1R)-1-[(2S)-3-[[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,5-дихлорфенил)формамино]пропанамид]-2-фенилэтил]бороновой кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

[0285] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [(1R)-1-[(2S)-3-[[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,5-

дихлорфенил)формамидо]пропанамидо]-2-фенилэтил]бороновую кислоту (70 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), толуол (35 мл), 2-[(карбоксиметил)(метил)амино]уксусную кислоту (49 мг, 0,33 ммоль, 2,99 экв.), диметилсульфоксид (DMSO) (7 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и встряхивали в течение ночи при удалении воды с помощью ловушки Дина — Старка. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (4 мл) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ацетонитрил (ACN) (45,0% ACN до 60,0% за 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 0,015 г (18%) 8-((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)-4-метил-2,6-диоксогексагидро-[1,3,2]оксазабороло[2,3-b][1,3,2]оксазаборол-4-ий-8-ида в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 740,1 [M+1]; 762,2 [M+23].

Пример 20

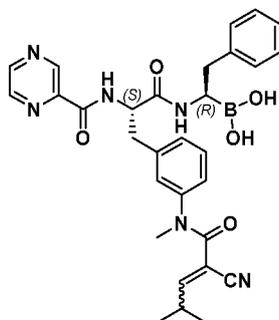
((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0286] Используя процедуру, описанную в примере 15, и используя приготовленный *in situ* кислотный хлорид 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты после обработки фосгеном на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 616,9 [M-17].

Пример 21

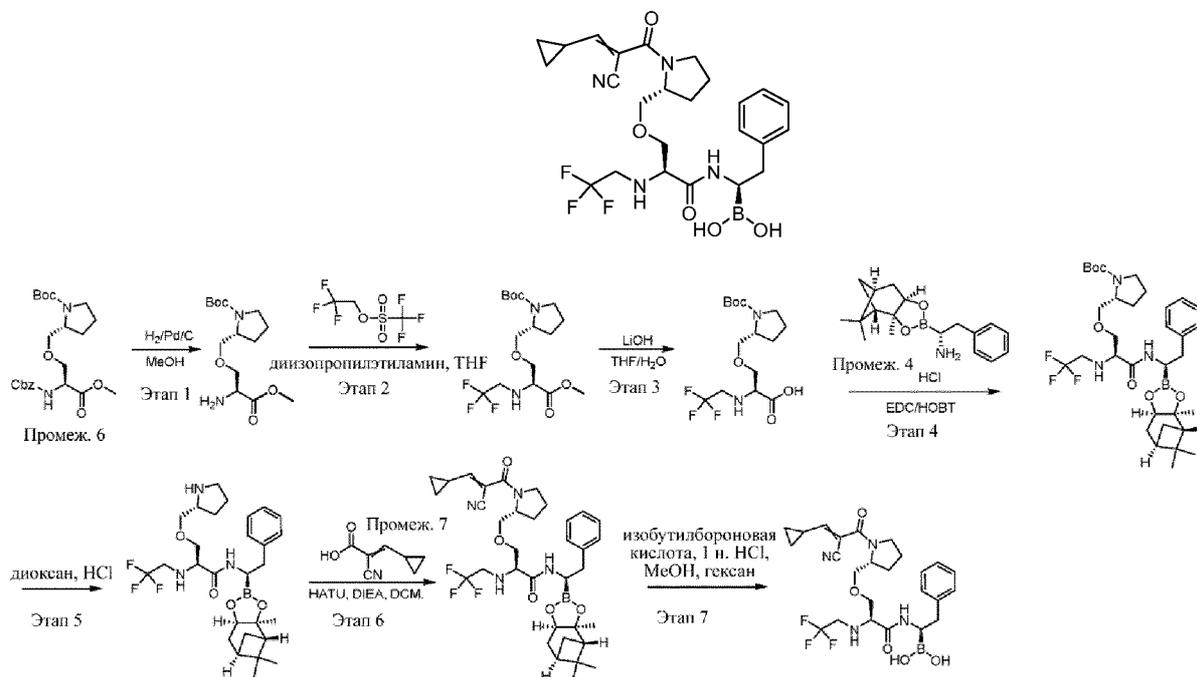
((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0287] Используя процедуру, описанную в примере 15, и начиная с пиразин-2-карбоновой кислоты и используя приготовленный *in situ* кислотный хлорид 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты после обработки фосгеном на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 550,8 [M-17]; 590,8 [M+23].

Пример 22

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтилбороновая кислота



[0288] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-метокси-3-оксoproпокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (5,7 г, 13,06 ммоль, 1,00 экв.), метанол (50 мл), палладированный уголь (0,57 г). Полученный

раствор перемешивали в течение 3–4 ч при комн. темп. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 3 г (76%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-амино-3-метокси-3-оксопропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[0289] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-амино-3-метокси-3-оксопропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (50 мл), DIEA (1,28 г, 9,90 ммоль, 2,00 экв.), 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (2,3 г, 9,91 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли этилацетатом, затем промывали бикарбонатом натрия (2 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,8 г (94%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-3-метокси-3-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

[0290] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-3-метокси-3-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (1,8 г, 4,68 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (30 мл), воду (15 мл), LiOH·H₂O (590 мг, 14,06 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2–3 ч при комн. темп. Значение pH раствора довели до 6 3М хлороводородом. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (2 × 40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,5 г (86%) (2S)-3-[[[(2R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропановую кислоту в виде желтого масла.

[0291] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (2S)-3-[[[(2R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропановую кислоту (450 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (15 мл), НОВТ (393,8 мг, 2,91 ммоль, 2,40 экв.), охлаждали до -5 °С. Через 20 мин температуру реакционной смеси понижали до -15 °С и собирали в EDC·HCl (559,2 мг, 2,92 ммоль, 2,40 экв.), по каплям добавляли предварительно охлажденную (0 °С) смесь (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида (407 мг, 1,21 ммоль, 0,99 экв.), DIEA (188,2 мг, 1,46 ммоль, 1,20 экв.), DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при -5 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще на 1 ч при -15 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще в течение 1 ночи при комн. темп. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (2 × 20 мл). Остаток наносили на силикагелевую колонку с EA : PE (1 : 1). В итоге получали 0,2 г (25%) трет-

бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

[0292] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этокси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (1,2 г, 1,84 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл), хлороводород (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. Значение pH раствора довели до 11–12 бикарбонатом натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,7 г (69%) (2S)-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметокси]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропанамида в виде желтого масла.

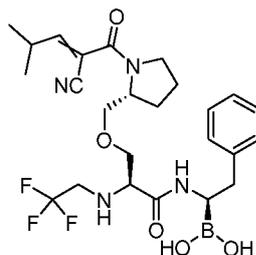
[0293] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметокси]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропанамид (80 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл), 3-циклопропил-2-изоцианопроп-2-еновую кислоту (23,86 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (46,8 мг, 0,36 ммоль, 2,50 экв.), HATU (66,17 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 15 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографией (ТСХ) смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 1). В итоге получали 10 мг (10%) (2S)-3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(циклопропилметилен)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропанамида в виде желтого масла.

[0294] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (2S)-3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(циклопропилметилен)ацетил]пирролидин-2-ил]метокси]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8R)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропанамид (60 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.), метанол (1 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (54,8 мг, 0,54 ммоль, 6,01 экв.), 1M хлороводород (0,4475 мл), гексан (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл), промывали 5% бикарбонатом натрия (1 × 15 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с

получением 18,6 мг (39%) (R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтилбороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 519,2 [M-17]; 559,2 [M+23].

Пример 23

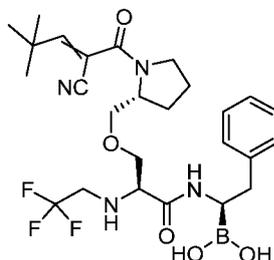
(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтилбороновая кислота



[0295] Используя процедуру, описанную в примере 21, и 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 521,3 [M-17]; 561,3 [M+23].

Пример 24

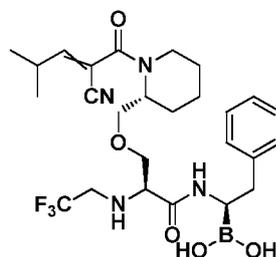
(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтилбороновая кислота



[0296] Используя процедуру, описанную в примере 21, и 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 535,2 [M-17].

Пример 25

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

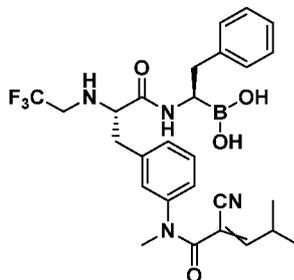


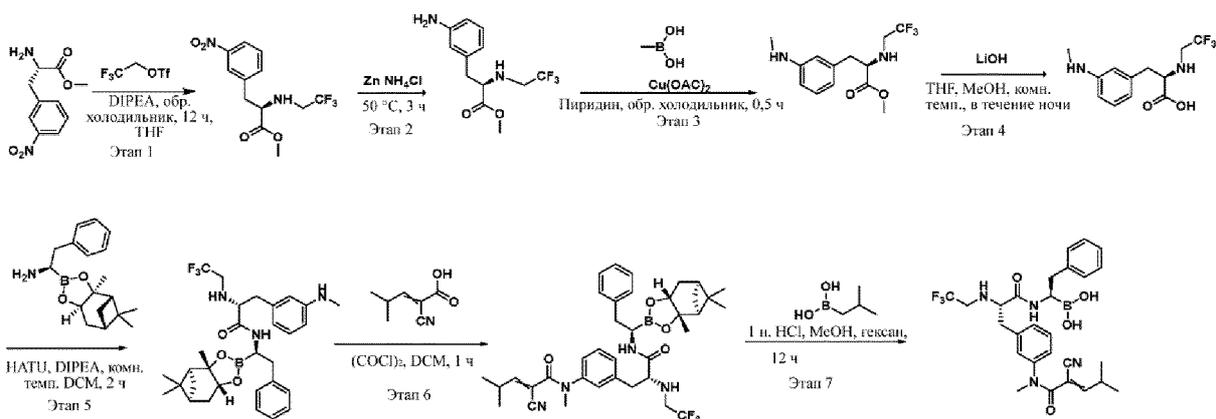
[0297] Используя процедуру, описанную в примере 21, и используя трет-бутил-(R)-2-(((S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (синтез описан ниже) на этапе 1, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 534,9 [M-17].

[0298] Синтез трет-бутил-(R)-2-(((S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата: к перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил-(S)-азиридин-1,2-дикарбоксилат (2,0 г, 8,50 ммоль) и трет-бутил-(R)-2-(гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (7,32 г, 34,01 ммоль) в хлороформе (50 мл) при 0 °С добавляли трифторид этерат бора (603,34 мг, 4,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (100 мл), промывали H₂O (3 × 50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(R)-2-(((S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (8 г), который использовали в реакции следующего этапа без дополнительной очистки.

Пример 26

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота





[0299] 2,2,2-Трифторэтил трифторметансульфонат (12,42 г, 53,52 ммоль) добавляли к перемешанному раствору метил-(S)-2-амино-3-(3-нитрофенил)пропаноата (6,0 г, 26,76 ммоль) и DIPEA (10,38 г, 80,28 ммоль) в THF (60 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при 100 °С в герметичной пробирке в течение ночи, затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в DCM (100 мл), затем промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (R)-метил3-(3-нитрофенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата в виде твердого вещества коричневого цвета (15 г, неочищенный).

[0300] Смесь (R)-метил3-(3-нитрофенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата (8,0 г, 26,12 ммоль), порошка цинка (8,54 г, 130,62 ммоль), NH_4Cl (12,08 г, 130,62 ммоль) и метанола (100 мл) перемешивали при 50 °С в азотной атмосфере в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и разбавляли EtOAc. Полученную смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного (R)-метил3-(3-аминофенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата в виде масла (8 г, неочищенный).

[0301] Ацетат меди (8,71 г, 47,96 ммоль) добавляли к раствору (R)-метил3-(3-аминофенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата (5,30 г, 19,19 ммоль) и пиридина (5,31 г, 67,15 ммоль) в диоксане (60 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем к ней добавляли метилбороновую кислоту (5,87 г, 47,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 ч, затем оставляли доходить до комн. темп., фильтровали через целит и удаляли растворитель концентрированием. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии при помощи DCM: MeOH с получением (R)-метил-3-(3-(метиламино)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата в виде масла (1,6 г, 28,73%)

[0302] К раствору (R)-метил-3-(3-(метиламино)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноата (1,6 г, 5,51 ммоль), MeOH (5 мл) в THF: H_2O (20 мл, 1: 1) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (346,95 мг, 8,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в

течение 12 ч. pH смеси довели до 5–6 при помощи HCl (1 н.), а затем экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, затем промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением (R)-3-(3-(метиламино)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропановой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (1,0 г, 65,78%).

[0303] К перемешанному раствору (R)-3-(3-(метиламино)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропановой кислоты (386 мг, 1,40 ммоль) и NATU (1,06 г, 2,79 ммоль) в DCM (150 мл) при 0 °С добавляли DIPEA (541,76 мг, 4,19 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем добавляли (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (469,03 мг, 1,40 ммоль) при комн. темп. После перемешивания в течение еще 2 ч при комн. темп., смесь промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением (R)-3-(3-(метиламино)фенил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамида в виде масла (800 мг, неочищенный), который использовали с дополнительной очисткой.

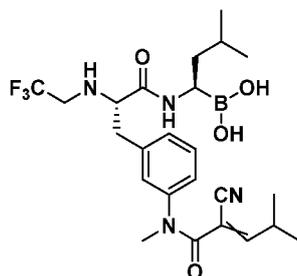
[0304] К раствору 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты (300 мг, 2,15 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (COCl)₂ (273,64 мг, 2,16 ммоль) и одну каплю DMF. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и добавляли по каплям в хорошо перемешанный раствор (R)-3-(3-(метиламино)фенил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамида (800 мг, 1,44 ммоль) и DIPEA (556,43 мг, 4,31 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, затем промывали водой (10 мл) и водн. NaHCO₃ (10 мл, 5%), органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-циано-N,4-диметил-N-(3-((R)-3-оксо-3-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)фенил)пент-2-енамида в виде твердого вещества белого цвета (250 мг, 25,67%).

[0305] К раствору 2-циано-N,4-диметил-N-(3-((R)-3-оксо-3-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)фенил)пент-2-енамида (250 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гексан (5 мл) и 1 моль/л HCl (3 мл), а затем изобутилбороновую кислоту (150,22 мг, 1,47 моль).

[0306] После перемешивания при комн. темп. в течение 12 ч растворитель удаляли. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Al_2CO_3) с DCM : MeOH с получением ((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (85 мг, 44%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 527,2 [M-17].

Пример 27

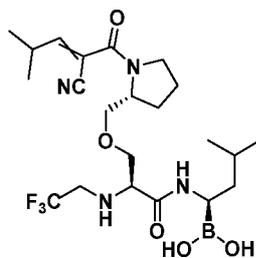
((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0307] Используя процедуру, описанную в примере 25, и используя (R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутан-1-амин на этапе 5, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 493,2 [M-17].

Пример 28

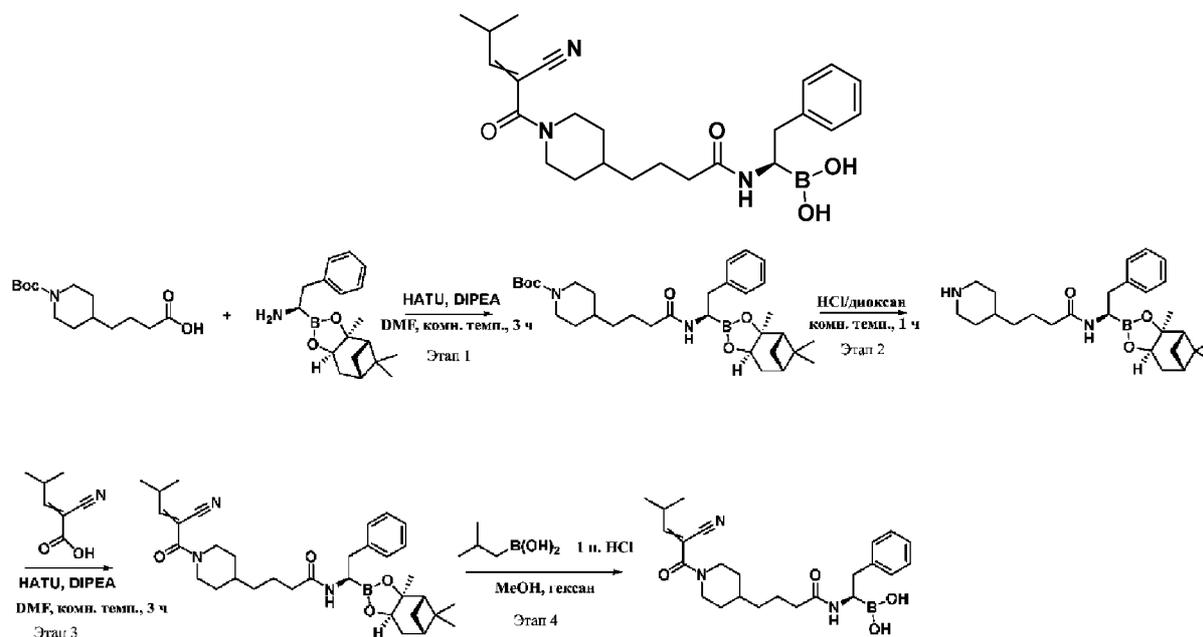
((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновая кислота



[0308] Используя процедуру, описанную в примере 21, (R)-3-метил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)бутан-1-амин на этапе 4 и 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 487,2 [M-17].

Пример 29

(R)-(1-(4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)бутанамидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0309] К раствору 4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бутановой кислоты (542 мг, 2 ммоль) и DIPEA (774 мг, 6 ммоль) в DMF (8 мл) при 0 °С добавляли HATU (800 мг, 2,1 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (600 мг, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, а затем разделяли между HCl (1M) и EtOAc. Органический слой промывали водн. NaHCO₃ водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением трет-бутил 4-(4-оксо-4-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2] диоксаборол-2-ил)этил)амино)бутил) пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 66%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

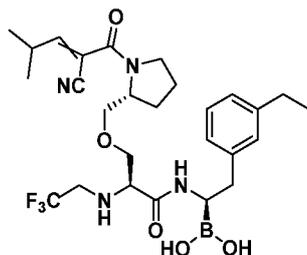
[0310] Раствор трет-бутил 4-(4-оксо-4-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2] диоксаборол-2-ил)этил)амино)бутил) пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,5 ммоль) и HCl (8 мл, 4 н. в диоксане) в диоксане перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-4-(пиперидин-4-ил)бутанамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (570 мг, неочищенный), который использовали в реакции следующего этапа без дополнительной очистки.

[0311] К раствору 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты (177 мг, 1,27 ммоль) и DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) в DMF (8 мл) при 0 °С добавляли HATU (483 мг, 1,27 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч добавляли N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-4-(пиперидин-4-ил)бутанамида (480 мг, 1,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, а затем разделяли между HCl (1 н.) и EtOAc. Органический слой промывали водн. NaHCO₃ водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением 4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)бутанамида (500 мг, 82%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

[0312] К раствору 4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)бутанамида (440 мг, 0,77 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гексан (5 мл) и HCl (0,5 н., 5 мл) с последующим добавлением изобутилбороновой кислоты (196 мг, 2,5 моль). После перемешивания при комн. темп. в течение 4 ч, раствор концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (R)-(1-(4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)бутанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (65 мг, 20%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): 422,2 [M-17].

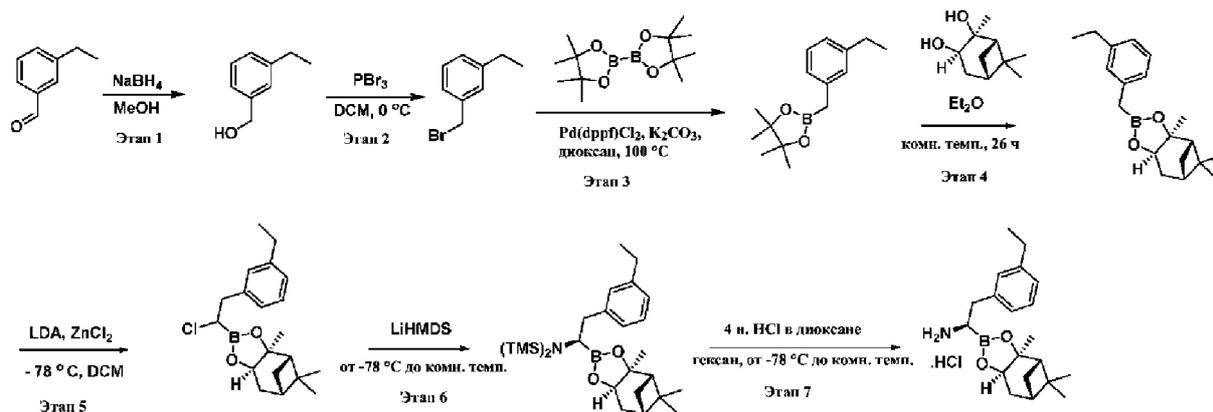
Пример 30

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-(3-этилфенил)этил)бороновая кислота



[0313] Используя процедуру, описанную в примере 21, (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (синтезированный по нижеописанной последовательности этапа 7) на этапе 4 и 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 549,1 [M-17].

[0314] Синтез (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол:



[0315] Раствор 3-этилбензальдегида (5 г, 37,3 ммоль) в метаноле (50 мл) охлаждали льдом и частями добавляли боргидрид натрия (2,1 г, 56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток разделяли между насыщенным хлоридом аммония и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный (3-этилфенил)метанол (4,5 г, 90%) брали для следующего этапа как есть, без дополнительной очистки.

[0316] Охлажденный (0 °С) раствор (3-этилфенил)метанола (3,9 г, 28,7 ммоль) в простом диэтиловом эфире (50 мл) обрабатывали трибромидом фосфора (0,94 мл, 9,56 ммоль) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали простым эфиром. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный 1-(бромметил)-3-этилбензол (5 г, 82%) использовали без дополнительной очистки.

[0317] Раствор 1-(бромметил)-3-этилбензола (5 г, 25 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (50 мл) обрабатывали бис(пинаколато)дибором (7,6 г, 37,5 ммоль), карбонатом калия (10,4 г, 75 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (914 мг, 1,25 ммоль) и смесь нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетата в простом петролейном эфире, с получением 2-(3-этилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4 г, 66%) в виде желтого масла.

[0318] Раствор 2-(3-этилбензил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4 г, 16 ммоль) в простом диэтиловом эфире (30 мл) обрабатывали (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2,3-дионом (3,5 г, 20,8 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% EtOAc в простом петролейном эфире с

получением (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (3 г, 63%) в виде желтого масла.

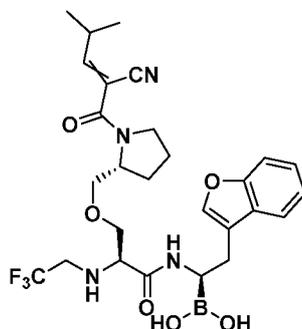
[0319] К охлажденной (-78 °C) смеси дихлорметана (0,97 мл, 15 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (LDA) (2M в тетрагидрофуране, 2,75 мл, 5,5 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при -78 °C добавляли в течение 10 мин раствор (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (1,5 г, 5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (4 мл). Затем добавляли раствор хлорида цинка (1M в простом диэтиловом эфире, 5 мл, 5 ммоль) при -78 °C в течение 30 мин. Смесь оставляли для достижения комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали. К полученному маслу добавляли простой диэтиловый эфир и насыщенный раствор хлорида аммония, водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3x) и объединенные органические слои высушивали над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% EtOAc в простом петролейном эфире с получением (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (1,2 г, 67%) в виде бесцветного масла.

[0320] К охлажденному (-78 °C) раствору (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (1,2 г, 3,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS) (1M в тетрагидрофуране, 4,2 мл, 4,2 ммоль). Смесь оставляли для доведения до комн. темп., перемешивали в течение 3 ч и концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли гексан и затем осажденное твердое вещество фильтровали. Фильтрат, содержащий неочищенный N-((R)-2-(3-этилфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин использовали без дополнительной очистки.

[0321] Охлажденный (0 °C) раствор (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол обрабатывали добавлением по каплям 4 н. HCl в диоксане (2,6 мл, 10,5 ммоль). Смесь оставляли для доведения до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч, белое твердое вещество фильтровали с получением продукта (3aS,4S,6S,7aR)-2-(3-этилбензил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол (400 мг, 30% за два этапа), который использовали без дополнительной очистки.

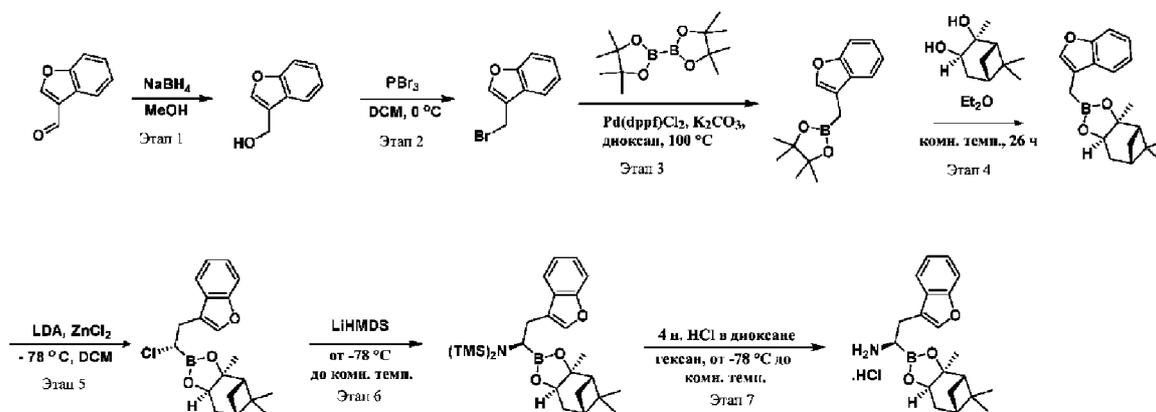
Пример 31

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)этил)бороновая кислота



[0322] Используя процедуру, описанную в примере 22, (R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (синтезированный в соответствии с описанной ниже последовательностью этапа 7) на этапе 4 и 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту на этапе 6, получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ЭР, m/z): 561,1 [M-17].

[0323] Синтез (R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амина:



[0324] Раствор бензофуран-3-карбальдегида (5 г, 33,8 ммоль) в метаноле (50 мл) охлаждали льдом и частями добавляли боргидрид натрия (1,9 г, 50,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток разделяли между насыщенным хлоридом аммония и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный бензофуран-3-илметанол (4,6 г, 92%) брали для следующего этапа как есть, без дополнительной очистки.

[0325] Охлажденный (0 °C) раствор бензофуран-3-илметанола (4,6 г, 21,8 ммоль) в простом диэтиловом эфире (50 мл) обрабатывали трибромидом фосфора (0,71 мл, 7,27 ммоль) и

смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали простым эфиром. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный 3-(бромметил)бензофуран (5,9 г, 90%) использовали без дополнительной очистки.

[0326] Раствор 3-(бромметил)бензофуран (5,9 г, 28 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (50 мл) обрабатывали бис(пинаколато)дибором (8,5 г, 33,6 ммоль), карбонатом калия (11,6 г, 84 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,02 г, 1,4 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетата в простом петролейном эфире с получением 2-(бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,58 г, 64%) в виде желтого масла.

[0327] Раствор 2-(бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,58 г, 17,7 ммоль) в простом диэтиловом эфире (30 мл) обрабатывали (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2,3-дионом (3,9 г, 23,1 ммоль), смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетата в простом петролейном эфире с получением (3aS,4S,6S,7aR)-2-(бензофуран-3-илметил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборола (4,5 г, 80%) в виде желтого масла.

[0328] К охлажденной (-78 °С) смеси дихлорметана (3,7 г, 43,5 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (20 мл) добавляли LDA (2M в тетрагидрофуране, 9,5 мл, 19 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при -78 °С добавляли в течение 10 мин раствор (3aS,4S,6S,7aR)-2-(бензофуран-3-илметил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборола (4,5 г, 14,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляли раствор хлорида цинка (1M в простом диэтиловом эфире, 14,5 мл, 14,5 ммоль) при -78 °С в течение 30 мин. Смесь оставляли для достижения комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали. К полученному маслу добавляли простой диэтиловый эфир и насыщ. раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3x) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетата в простом петролейном эфире, с получением (3aS,4S,6S,7aR)-2-((S)-2-(бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборола (1,5 г чистого, 2 г неочищенного) в виде бесцветного масла.

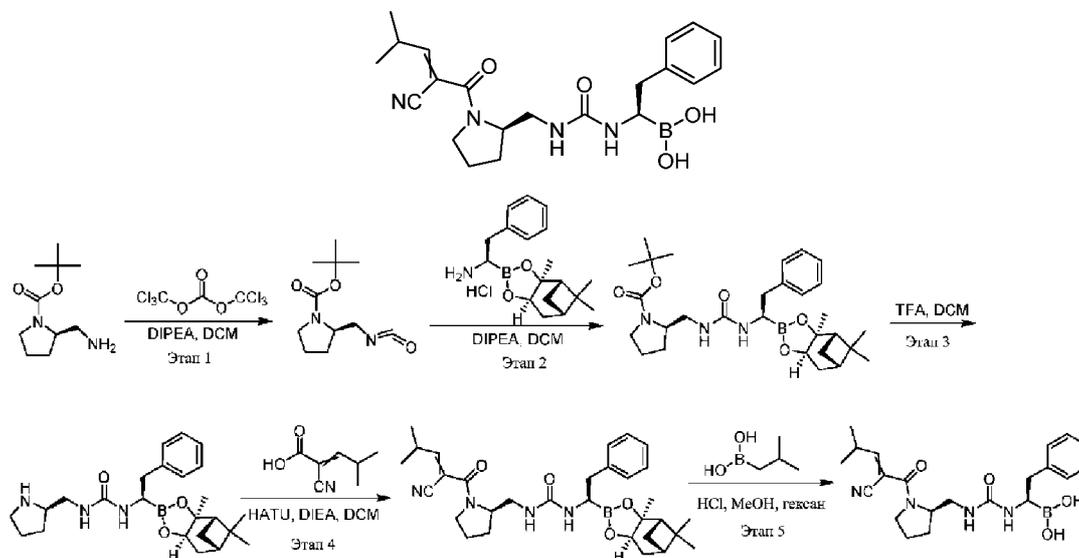
[0329] К охлажденному (-78 °С) раствору (3aS,4S,6S,7aR)-2-((S)-2-(бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборола (1,5 г, 4,2 ммоль) в

безводном тетрагидрофуране (15 мл) добавляли LiHMDS (1M в тетрагидрофуране, 5 мл, 5 ммоль). Смесь оставляли для доведения до комн. темп., перемешивали в течение 3 ч и концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли гексан и затем осажденное твердое вещество фильтровали. Фильтрат, содержащий N-((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамин, использовали без дополнительной очистки.

[0330] Охлажденный (0 °C) раствор N-((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина обрабатывали добавлением по каплям 4 н. HCl в диоксане (3,2 мл, 12,6 ммоль). Смесь оставляли для доведения до комн. темп., перемешивали в течение 2 ч. Затем твердое вещество фильтровали. Твердый продукт белого цвета — (R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амина гидрохлорид (800 мг, 51% за два этапа) — использовали без дополнительной очистки.

Пример 32

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0331] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 3,00 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (16 мл) и DIEA (774 мг, 5,99 ммоль, 2 экв.). Затем по каплям добавляли дитрихлорметилкарбонат (1,77 г, 5,96 ммоль, 2 экв.) с перемешиванием при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч

при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

[0332] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1 г, 2,98 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (20 мл), DIEA (774,5 мг, 5,99 ммоль, 2,00 экв.) и трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилат (678,4 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с получением 760 мг (49%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета после лиофилизации.

[0333] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (780 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

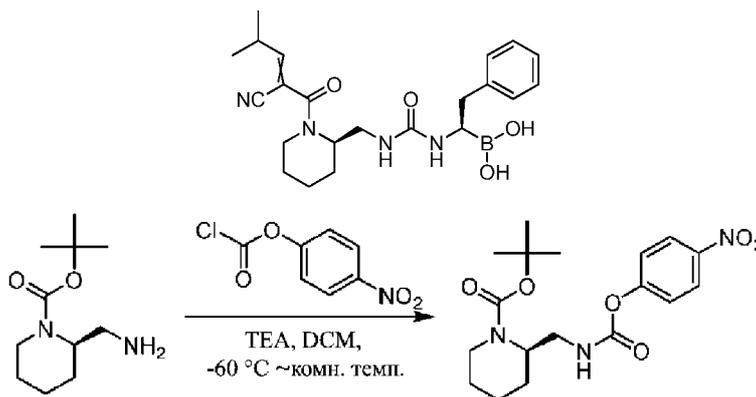
[0334] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевину (631 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.), 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (412,7 мг, 2,97 ммоль, 2 экв.), HATU (1,1 г, 2,89 ммоль, 2 экв.), DIEA (574,6 мг, 4,45 ммоль, 3 экв.) и дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 190 мг (23%) 3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества желтого цвета после лиофилизации.

[0335] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]мочевину (190 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), метанол (8,2 мл), гексан (8,2 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (102,9 мг, 1,01 ммоль, 2,90 экв.) и 1M хлороводород (7 мл, 20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали гексаном (3 × 10 мл). Метаноловый слой разбавляли водой (100 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который

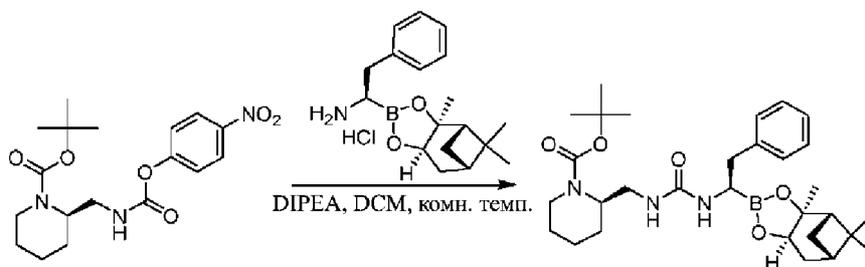
дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 48,6 мг (34%) ((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 395.

Пример 33

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

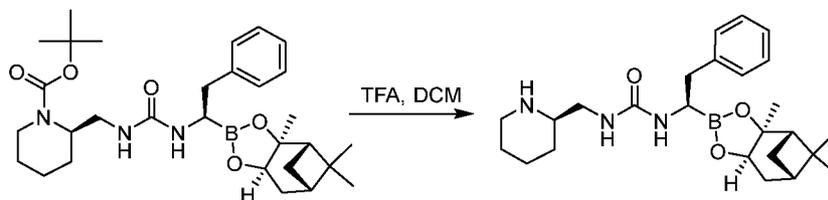


[0336] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,33 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл). Затем по каплям добавляли TEA (472 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) с перемешиванием при -60 °С. К этой смеси несколькими частями добавляли 4-нитрофенилхлорформат (940 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) при -60 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Затем реакцию смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (10 : 90). В итоге получали 600 мг (68%) трет-бутил-(2R)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

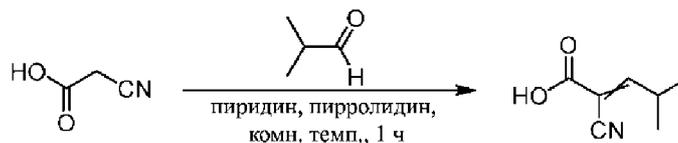


[0337] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,32 ммоль, 1,00 экв.) в

дихлорметане (20 мл), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (443 мг, 1,32 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (511 мг, 3,95 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Затем реакцию гасили путем добавления H₂O (15 мл). Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 5 мл). Смесь высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (500 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (удержание 68% ACN в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 90 мг (13%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

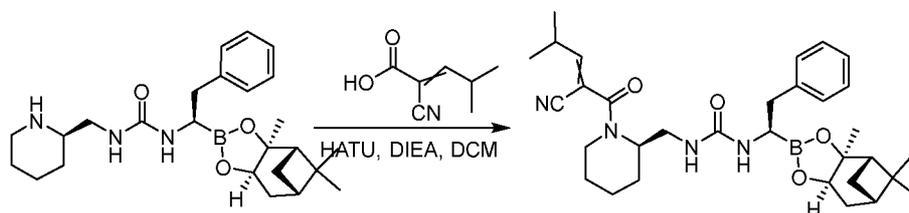


[0338] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 73 мг (90%) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пиперидин-2-илметил]мочевины в виде коричневого масла.

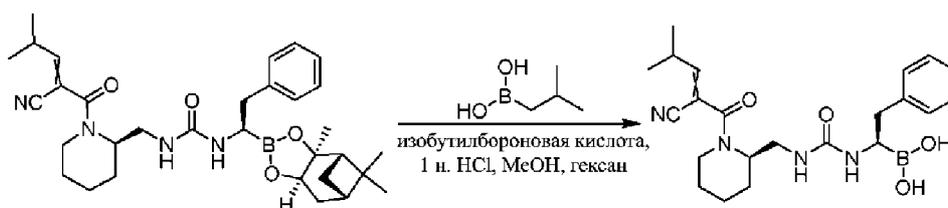


[0339] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-цианоуксусную кислоту (2 г, 23,51 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (10 мл), 2-метилпропаналь (1,85 г, 25,66 ммоль, 1,09 экв.), пирролидин (400 мг, 5,62 ммоль, 0,24 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. Затем реакцию гасили путем добавления смеси хлороводород : H₂O (12 : 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге

получали 2,9 г (89%) 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0340] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пиперидин-2-илметил]мочевины (73 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (4 мл), DIEA (64,4 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.), HATU (95 мг, 0,25 ммоль, 1,50 экв.) и 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (28 мг, 0,20 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (2 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (1 × 10 мл). Смесь высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (73 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 мм × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 69% ACN до 70% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 28 мг (30%) 3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета.

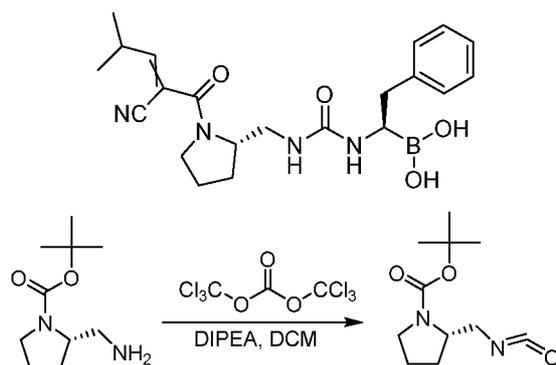


[0341] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевины (28 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол : гексан (1,5 : 1,5 мл), 1 н. HCl (1 мл, 20,00 экв.) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (16 мг, 0,16 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Слой гексана отбрасывали, слой метанола разбавляли водой и непосредственно лиофилизировали, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт (28 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода

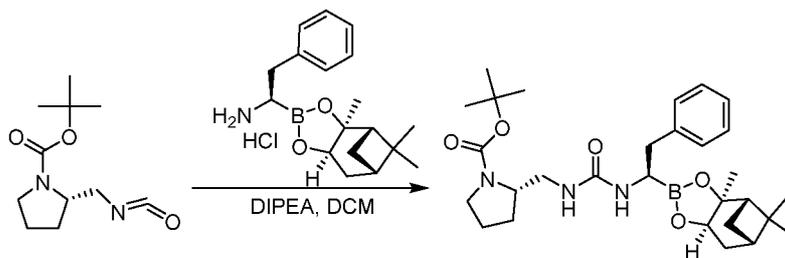
(10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 2% ACN до 30% в течение 1 мин, до 32% в течение 6 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 5,3 мг (25%) ((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 409 [M-17].

Пример 34

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

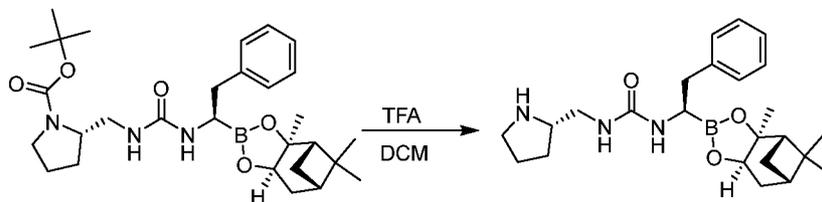


[0342] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (16 мл) и DIPEA (744 мг, 5,77 ммоль, 2,00 экв.). Затем добавляли дитрихлорметилкарбонат (1,77 г, 5,96 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.

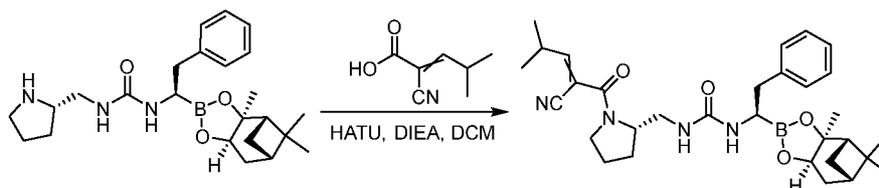


[0343] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-(изоцианатометил) пирролидин-1-карбоксилат (678,4 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин (1 г, 3,34 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (774,5 мг, 6,00 ммоль, 2,00 экв.) и дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 46,0% ACN до

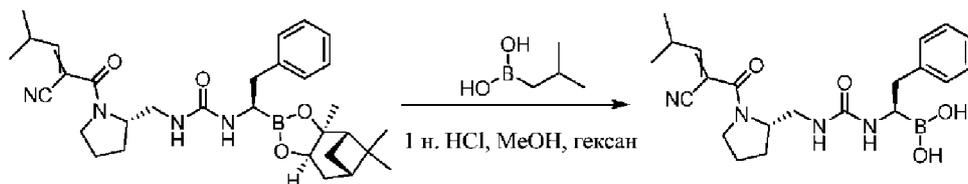
95,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 750 мг (48%) трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета после лиофилизации.



[0344] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.



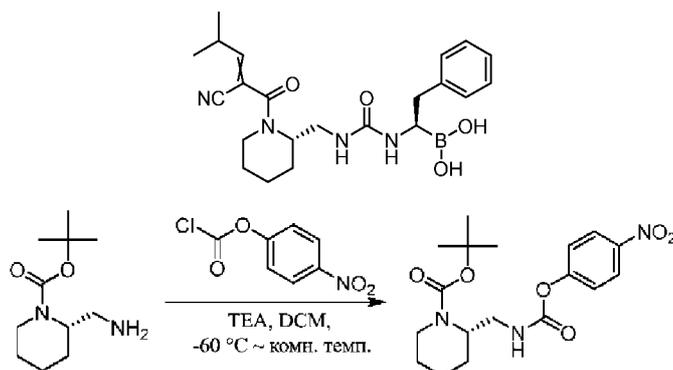
[0345] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пирролидин-2-илметил]мочевину (607 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.), 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (397 мг, 2,85 ммоль, 2,00 экв.), HATU (1,1 г, 2,89 ммоль, 2,00 экв.), DIPEA (552,7 мг, 4,28 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 65,0% ACN до 69,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 210 мг (27%) 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества желтого цвета после лиофилизации.



[0346] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-[[*(2S)*-1-[2-циано-2-(2-метилпропилен)ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[[*(1R)*-2-фенил-1-[[*(1S,2S,6R,8S)*-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевину (210 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), метанол (9,1 мл), гексан (9,1 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (113,8 мг, 1,12 ммоль, 2,90 экв.) и 1 н. HCl (7,7 мл, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали гексаном (3 × 10 мл). Метаноловый слой разбавляли водой (100 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 30,0% ACN до 33,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 64,7 мг (41%) ((*R*)-1-(3-(((*S*)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС *m/z*: 395[M-17].

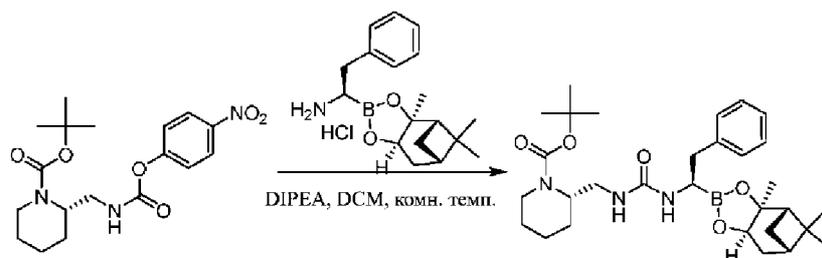
Пример 35

((*R*)-1-(3-(((*S*)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

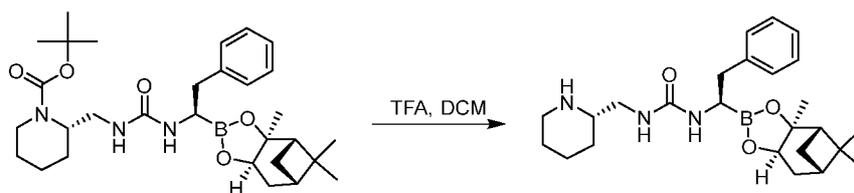


[0347] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(*2S*)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,33 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). Добавляли TEA (472 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) и 4-нитрофенил хлорформиат (939 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) при -60 °С. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и затем перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл), органические

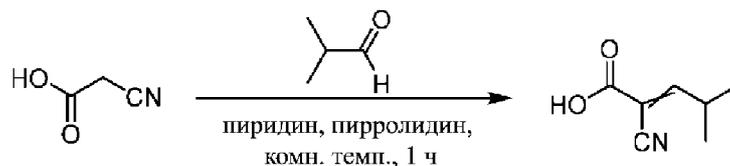
слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). Неочищенный продукт очищали на колонке С18 смесью вода : АСN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 790 мг (89%) трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



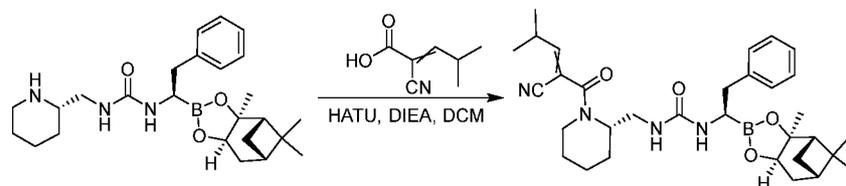
[0348] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,95 ммоль, 1,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1,33 г, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1,53 г, 11,84 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке С18 смесью вода : АСN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 440 мг (21%) трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.



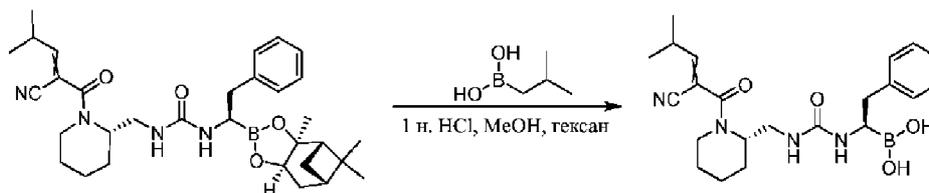
[0349] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (440 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (4 мл), дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке С18 смесью вода : АСN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 320 мг (89%) 1-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину в виде твердого вещества желтого цвета.



[0350] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-цианоуксусную кислоту (2 г, 23,51 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (10 мл), 2-метилпропаналь (1,85 г, 25,66 ммоль, 1,09 экв.), пирролидин (400 мг, 5,62 ммоль, 0,24 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси хлороводород : H₂O (12 : 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл) и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 2,9 г (89%) 2-циано-4-метилпент-2-еновой кислоты в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



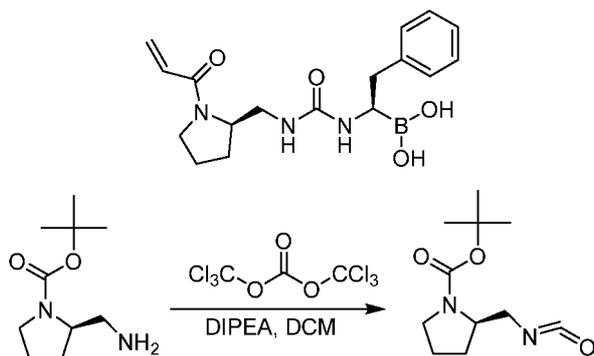
[0351] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину (320 мг, 0,73 ммоль, 1,00 экв.), 2-циано-4-метилпент-2-еновую кислоту (122 мг, 0,88 ммоль, 1,20 экв.), HATU (415 мг, 1,09 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (282 мг, 2,18 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1 × 50 мл хлорида натрия (насыщ.). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 70,0% ACN до 72,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 65 мг (16%) 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]мочевину в виде твердого вещества светло-желтого цвета после лиофилизации.



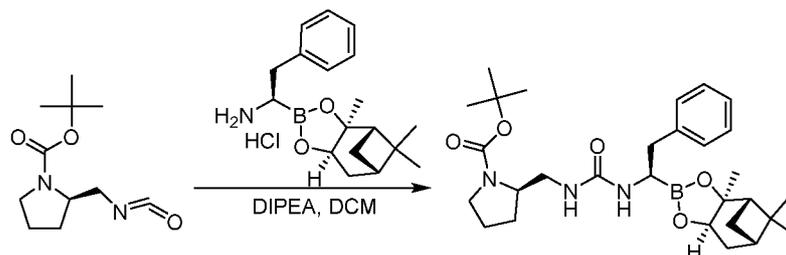
[0352] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2-метилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевину (65 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (35,5 мг, 0,35 ммоль, 3,00 экв.), хлороводород (1 н.) (0,6 мл), метанол (3 мл), гексан (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 28,0% ACN до 32,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 29,4 мг (59%) ((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 409 [M-17].

Пример 36

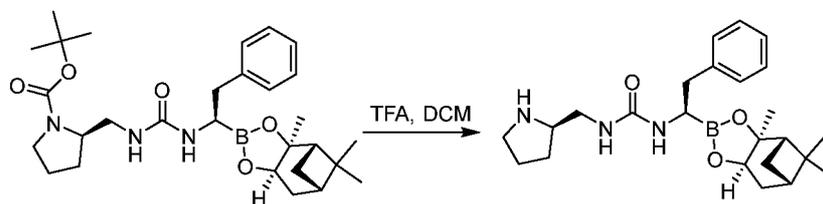
((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



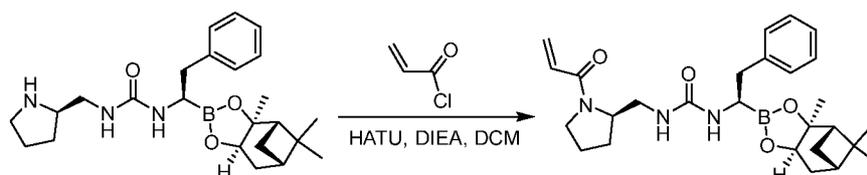
[0353] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (16 мл) и DIEA (774 мг, 5,99 ммоль, 2,00 экв.). Затем по каплям добавляли дитрихлорметилкарбонат (1,77 г, 5,96 ммоль, 2,00 экв.) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.



[0354] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1 г, 2,98 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), DIEA (774,5 мг, 5,99 ммоль, 2,00 экв.) и трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилат (678,4 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 46,0% ACN до 95,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 760 мг (49%) трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

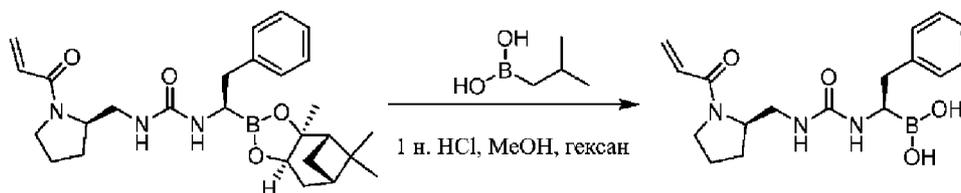


[0355] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (780 мг, 1,48 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе.



[0356] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-

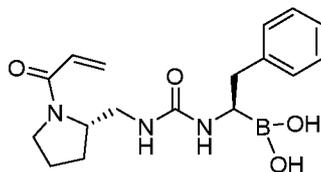
триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевину (242,9 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), TEA (173,1 мг, 1,71 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (8 мл). Затем по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (62,1 мг, 0,69 ммоль, 1,20 экв.) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 50,0% ACN до 53,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 60 мг (22%) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-1-(проп-2-еноил)пирролидин-2-ил]метил]мочевину в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.



[0357] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-1-(проп-2-еноил)пирролидин-2-ил]метил]мочевину (60 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), метанол (2,6 мл), гексан (2,6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (37,1 мг, 0,36 ммоль, 2,90 экв.) и 1 н. HCl (2,5 мл, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали гексаном (3 × 10 мл). Метаноловый слой разбавляли H₂O (100 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5,0% ACN до 30,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 25 мг (58%) ((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета также после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 328 [M-17].

Пример 37

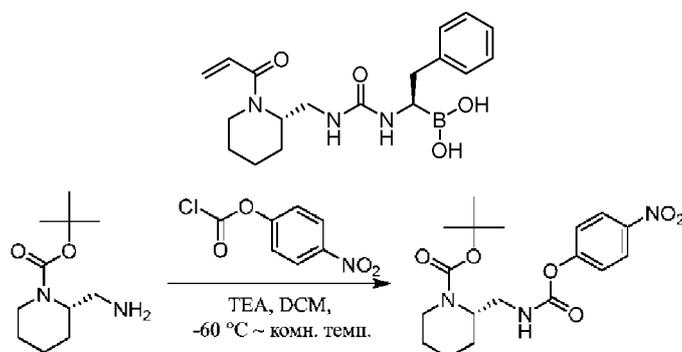
((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



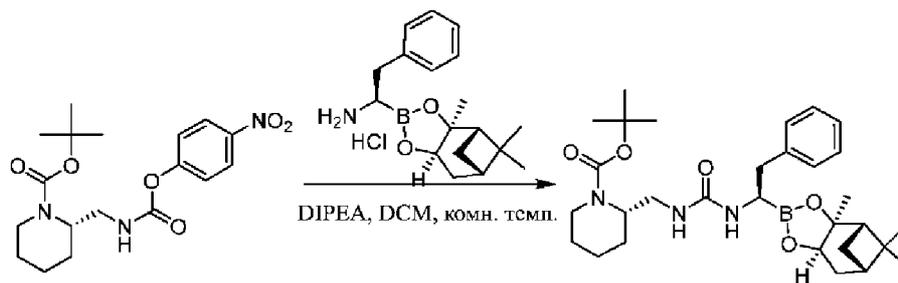
[0358] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 35, заменяя трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС m/z : 499 [M+1].

Пример 38

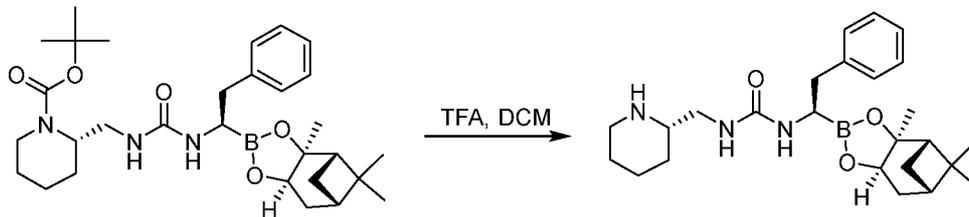
((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



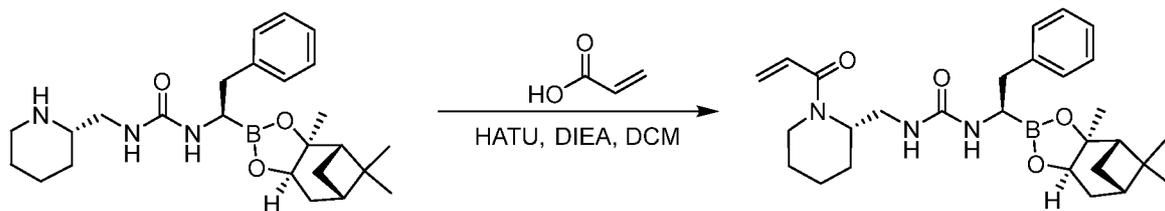
[0359] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,33 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). Добавляли ТЕА (472 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) и 4-нитрофенил хлорформиат (939 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и затем перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). Неочищенный продукт очищали на колонке С18 смесью вода : АСН (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 790 мг (89%) трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



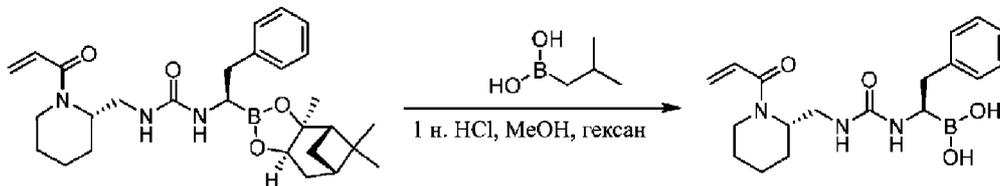
[0360] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,95 ммоль, 1,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1,33 г, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1,53 г, 11,84 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке C18 смесью вода : ACN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 440 мг (21%) трет-бутил-(2S)-2-[[(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.



[0361] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата (440 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (4 мл), дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке C18 смесью вода : ACN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 320 мг (89%) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0²,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину в виде твердого вещества желтого цвета.



[0362] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину (160 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.), проп-2-еновую кислоту (39,4 мг, 0,55 ммоль, 1,50 экв.), HATU (208 мг, 0,55 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (141 мг, 1,09 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 40,0% ACN до 72,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 30 мг (17%) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[[2S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-2-ил]метил]мочевину в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.

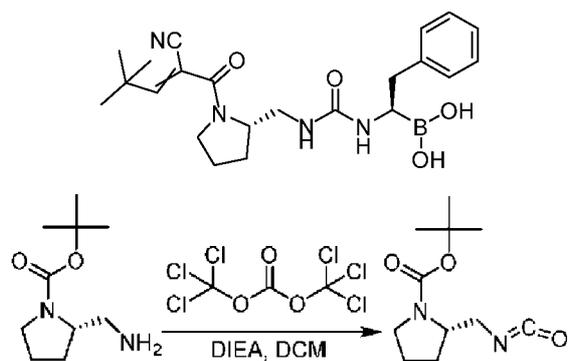


[0363] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[[2S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-2-ил]метил]мочевину (30 мг, 0,06 ммоль, 1,00 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (18,6 мг, 0,18 ммоль, 3,00 экв.), хлороводород (1 н.) (0,3 мл), метанол (1,5 мл), гексан (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5,0% ACN до 35,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 11,7 мг (54%) ((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-

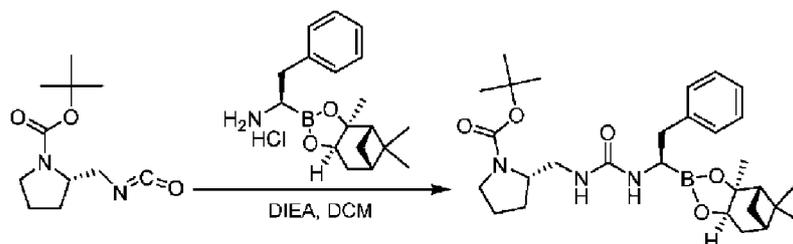
фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z : 360 [M+1].

Пример 39

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

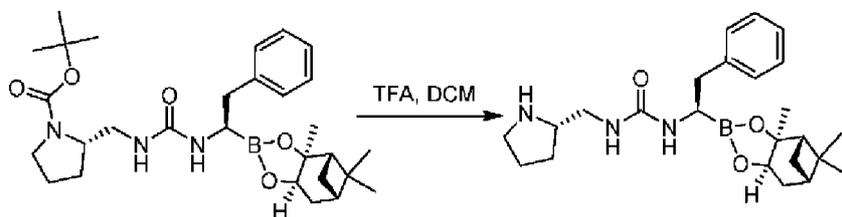


[0364] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали дитрихлорметилкарбонат (1 г, 3,37 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (30 мл), DIEA (1,289 г, 9,97 ммоль, 2,00 экв.). Затем добавляли трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (2,94 г, 14,68 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,13 г (неочищенного) трет-бутил-(2S)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

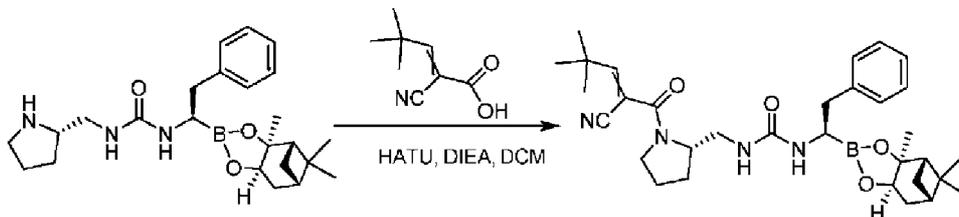


[0365] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1,507 г, 4,49 ммоль, 0,90 экв.), дихлорметан (20 мл), DIEA (1,16 г, 8,98 ммоль, 1,80 экв.). Затем добавляли трет-бутил-(2S)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилат (1,13 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 градусах C. Затем реакцию гасили путем добавления солевого раствора (50 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл) и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку C18 с обращенной фазой с H₂O : CH₃CN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 1,8 г (69%) трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-

[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

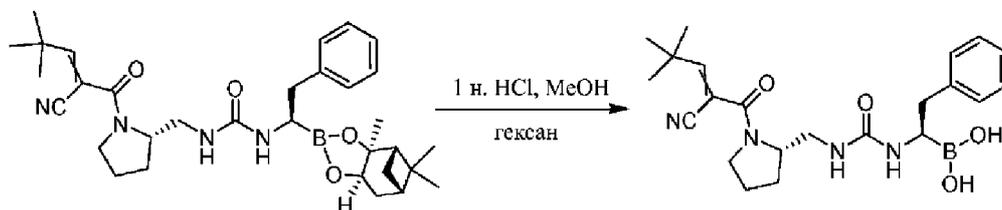


[0366] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 1,90 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (22 мл), трифторуксусную кислоту (8,3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,8 г (неочищенной) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]-декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пирролидин-2-илметил]мочевины в виде твердого вещества желтого цвета.



[0367] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пирролидин-2-илметил]мочевину (400 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), DIEA (303 мг, 2,34 ммоль, 2,49 экв.), 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (172 мг, 1,12 ммоль, 1,19 экв.), HATU (429 мг, 1,13 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1–2 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления солевого раствора (100 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 70,0% ACN до 72,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. После лиофилизации получали 0,13 г (25%) 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-

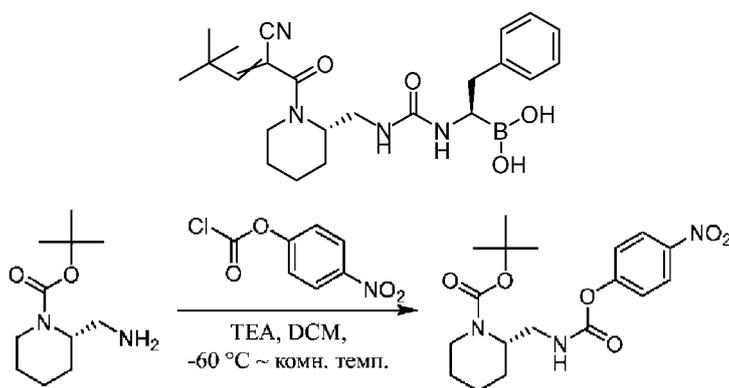
триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета.



[0368] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-[[*(2S)*-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден) ацетил]пирролидин-2-ил]метил]-1-[[*(1R)*-2-фенил-1-[[*(1S,2S,6R,8S)*]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]мочевину (150 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (82,6 мг, 0,81 ммоль, 3,00 экв.), 1 н. хлороводород (5,3 мл, 20,00 экв.), гексан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Из полученного раствора удаляли гексан, затем к оставшемуся раствору добавляли воду (10 мл) и лиофилизировали. После лиофилизации неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU (HPLC-10)): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 22,0% ACN до 47,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 54,3 мг (48%) ((*R*)-1-(3-(((*S*)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС *m/z*: 409 [M-17].

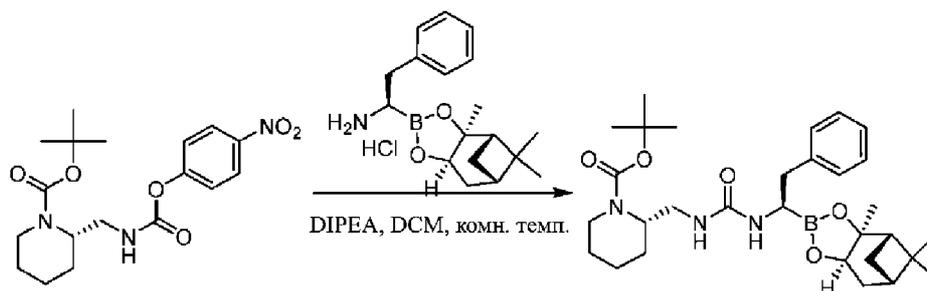
Пример 40

((*R*)-1-(3-(((*S*)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

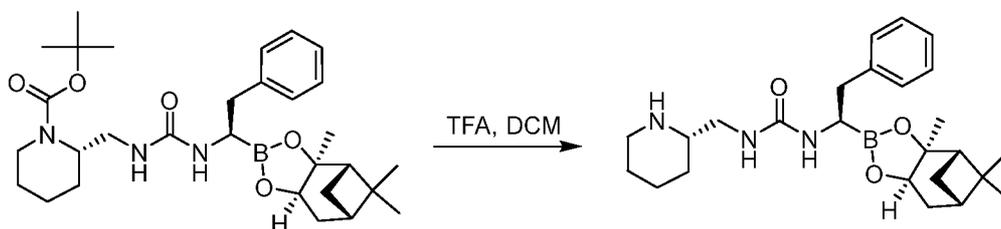


[0369] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2*S*)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,33 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл).

Добавляли TEA (472 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) и 4-нитрофенил хлорформат (939 мг, 4,66 ммоль, 2,00 экв.) при -60 °С. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и затем перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). Неочищенный продукт очищали на колонке С18 смесью вода : АСN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 790 мг (89%) трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

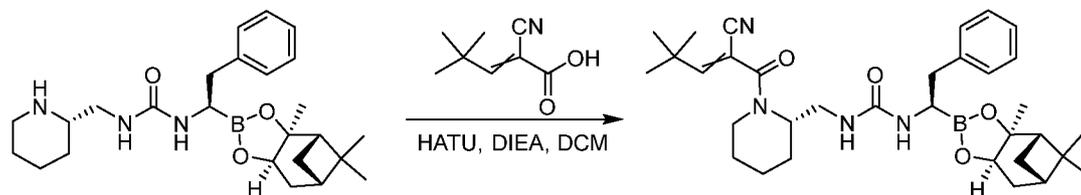


[0370] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[4-нитрофеноксикарбонил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,95 ммоль, 1,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1,33 г, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (1,53 г, 11,84 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл) и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке С18 смесью вода : АСN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 440 мг (21%) трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

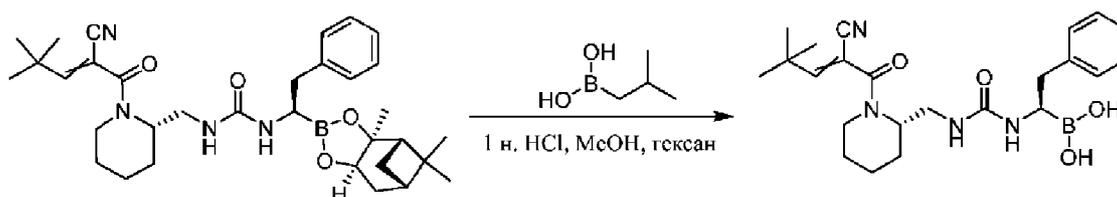


[0371] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (440 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (4 мл), дихлорметан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в

течение 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке C18 смесью вода : ACN (20% – 100% в течение 30 мин). В итоге получали 320 мг (89%) 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину в виде твердого вещества желтого цвета.



[0372] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[(2S)-пиперидин-2-илметил]мочевину (150 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.), 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (78,4 мг, 0,51 ммоль, 1,50 экв.), HATU (195 мг, 0,51 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (132 мг, 1,02 ммоль, 3,00 экв.), дихлорметан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 67,0% ACN до 77,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 40 мг (20%) 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.

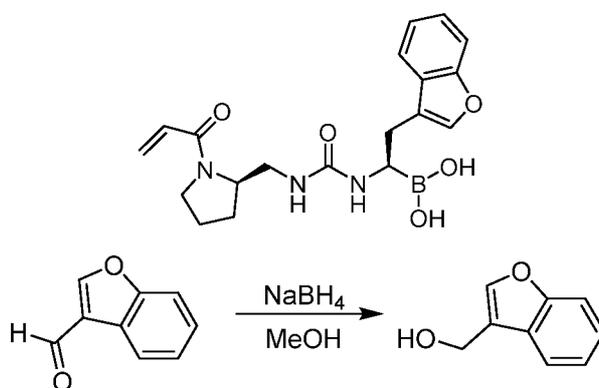


[0373] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 3-[[[(2S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевину (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (21,3 мг, 0,21 ммоль, 3,00 экв.), хлороводород (1 н.) (0,4 мл), метанол (2 мл), гексан (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

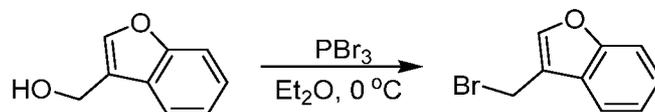
очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (HPLC-SHIMADZU): колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 25,0% ACN до 45,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 20,6 мг (67%) ((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 441 [M+1].

Пример 41

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновая кислота

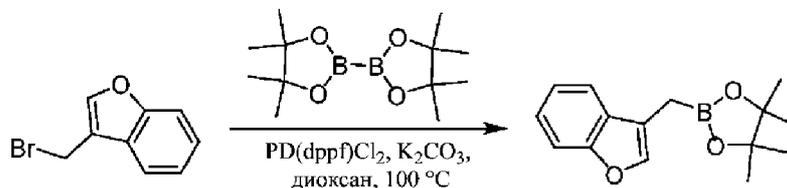


[0374] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-бензофуран-3-карбальдегид (5 г, 34,21 ммоль, 1,00 экв.), метанол (50 мл). Затем добавляли NaBH₄ (1,96 г, 51,81 ммоль, 1,50 экв.) несколькими частями. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли DCM (100 мл). Полученную смесь промывали NH₄Cl (1 × 50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с PE : EA (60 : 40). В итоге получали 4,8 г (95%) 1-бензофуран-3-илметанола в виде твердого вещества белого цвета.

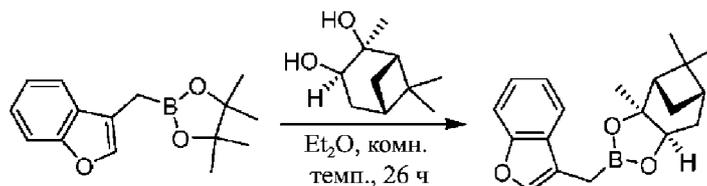


[0375] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-бензофуран-3-илметанол (1 г, 6,75 ммоль, 1,00 экв.), простой эфир (10 мл). Затем по каплям добавляли PBr₃ (730 мг, 2,70 ммоль, 0,40 экв.) с перемешиванием при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0 °C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода : лед. Полученный раствор экстрагировали простым эфиром (3 × 50 мл), органические слои объединяли и

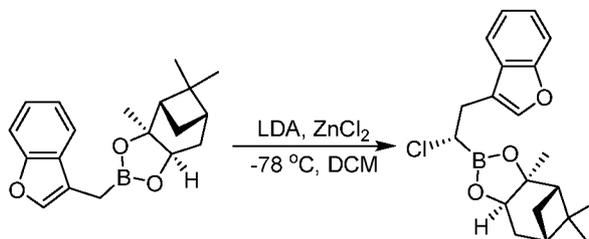
высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,3 г (неочищенного) 3-(бромметил)-1-бензофурана в виде бесцветного масла.



[0376] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-(бромметил)-1-бензофуран (1,3 г, 6,16 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (13 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,88 г, 7,40 ммоль, 1,21 экв.), карбонат калия (2,55 г, 18,48 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (450 мг, 0,62 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с РЕ : ЕА (100 : 0 – 97 : 3). В итоге получали 490 мг (31%) 2-(1-бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого масла.

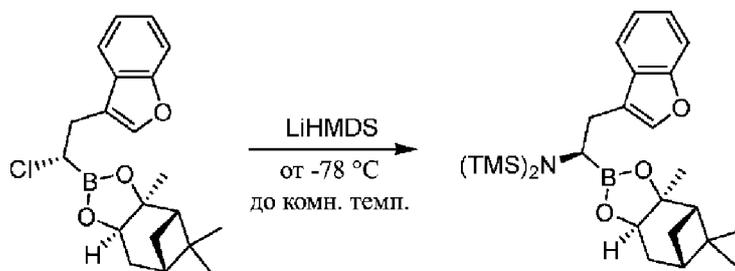


[0377] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 2-(1-бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (490 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.) в простом эфире (5 мл), (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2,3-диол (420 мг, 2,47 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (3 : 97). В итоге получали 200 мг (34%) (1S,2S,6R,8S)-4-(1-бензофуран-3-илметил)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде желтого масла.



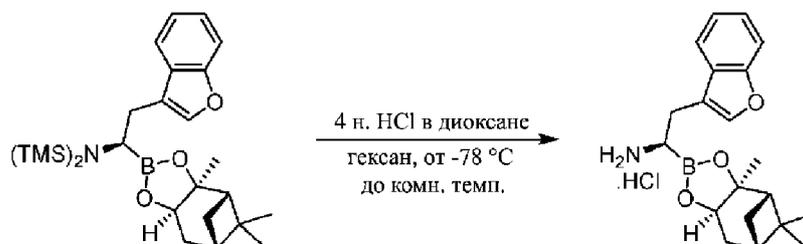
[0378] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор дихлорметана (617 мг, 7,26 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (4 мл). Затем по каплям добавляли LDA (1,6 мл, 1,30 экв.) с перемешиванием при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин. при -

78 °С. К ней по каплям добавляли раствор (1S,2S,6R,8S)-4-(1-бензофуран-3-илметил)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декана (750 мг, 2,42 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) с перемешиванием при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78 °С. К смеси по каплям добавляли ZnCl₂ (5 мл, 1,00 экв., 0,5 н.) с перемешиванием при -78 °С. Готовую реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще на 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (20 мл). Полученный раствор экстрагировали простым эфиром (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (3 : 97). В итоге получали 600 мг (69%) (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декана в виде желтого масла.



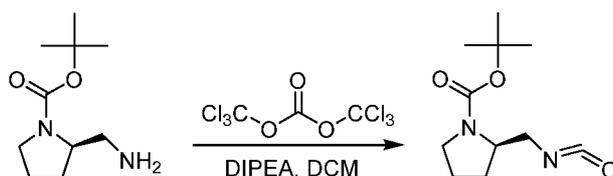
[0379] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан (600 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (6 мл). Затем по каплям добавляли LiHMDS (2 мл, 1,20 экв.) с перемешиванием при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в н-гексане (5 мл). Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 480 мг (59%)

[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин в виде желтого масла.

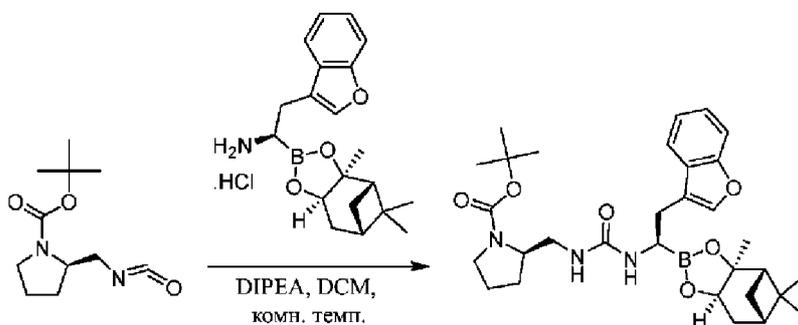


[0380] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор [(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-

[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин (480 мг, 0,99 ммоль, 1,00 экв.) в н-гексане (10 мл). Затем добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,85 мл, 3,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Твердые вещества собирали фильтрованием. В итоге получали 230 мг (62%) (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

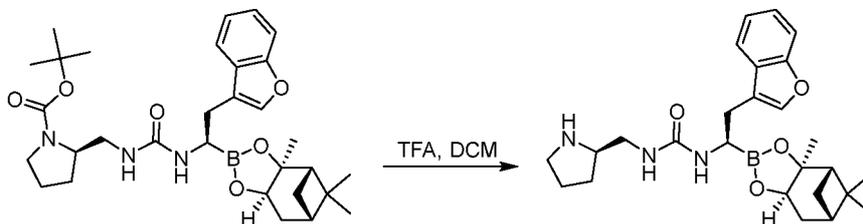


[0381] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (33 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1 мл), DIEA (14 мг, 0,11 ммоль, 2,00 экв.). Затем добавляли дитрихлорметилкарбонат (49 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 37 мг (неочищенного) трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

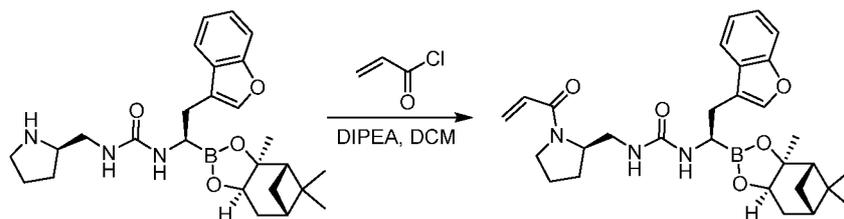


[0382] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилат (37 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1 мл), (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (62 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (43 мг, 0,33 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл). Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 5 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 93 мг (неочищенного) трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-

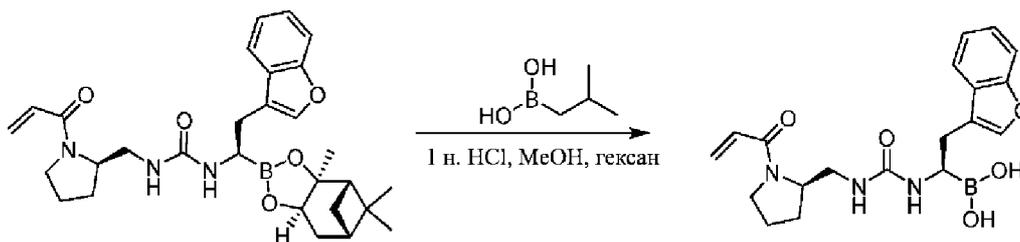
3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



[0383] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-([[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (93 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (2 мл), трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 77 мг (неочищенной) 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевины в виде коричневого масла.



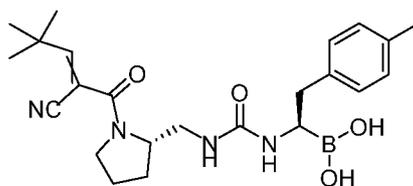
[0384] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевины (77 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (1 мл), TEA (51 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.), проп-2-еноил хлорид (18 мг, 0,20 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл). Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 50,0% ACN до 62,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 50 мг (58%) 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-3-[[2R)-1-(проп-2-еноил)пирролидин-2-ил]метил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.



[0385] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 3-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-1-[[2(R)-1-(проп-2-еноил)пирролидин-2-ил]метил]мочевины (50 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол : гексан (1,5 : 1,5 мл), 1 н. HCl (1,9 мл, 20,00 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (30 мг, 0,29 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5% ACN до 53% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 22,0 мг (59%) ((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 368 [M-17].

Пример 42

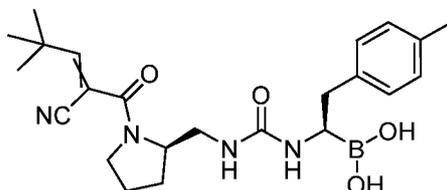
((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновая кислота



[0386] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 38, заменяя (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС m/z: 423 [M-17].

Пример 43

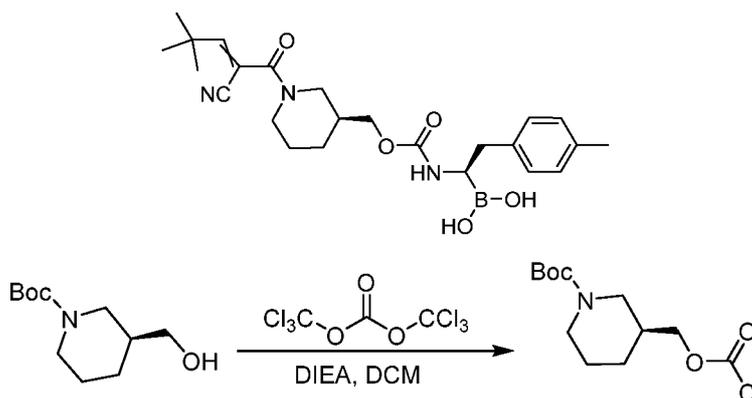
((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновая кислота



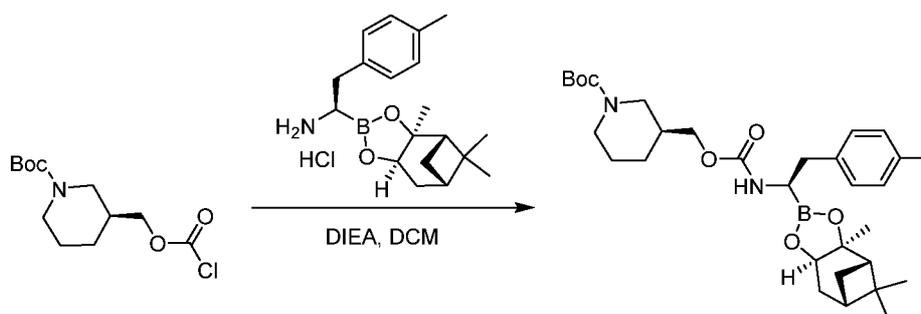
[0387] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 41, заменяя трет-бутил-(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилатом. ЖХ-МС m/z: 423 [M-17].

Пример 44

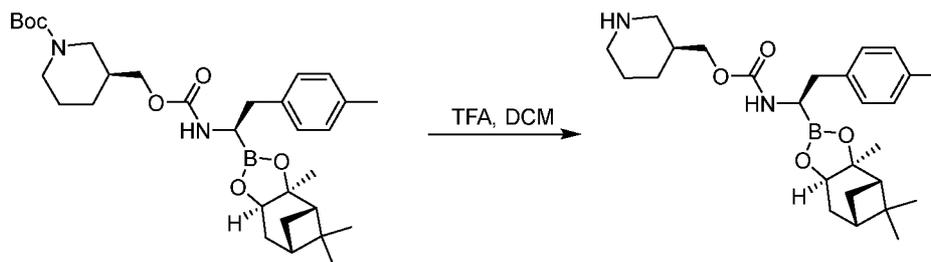
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновая кислота



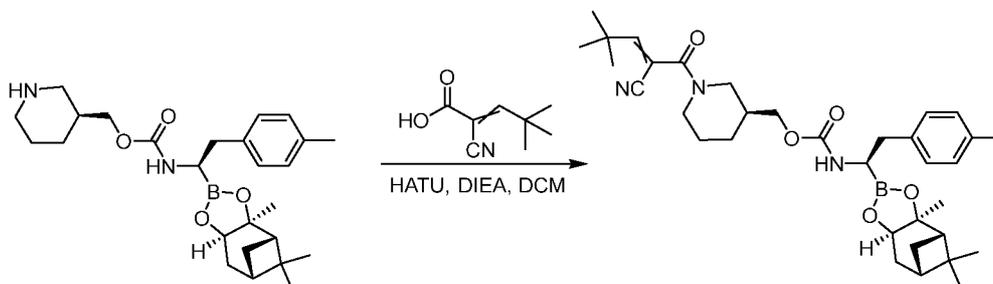
[0388] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил) пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (4 мл), DIEA (896 мг, 6,93 ммоль, 3,00 экв.). Затем добавляли дитрихлорметилкарбонат (341 мг, 1,15 ммоль, 0,50 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 645 мг (неочищенного) трет-бутил-(3S)-3-[[хлоркарбонил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



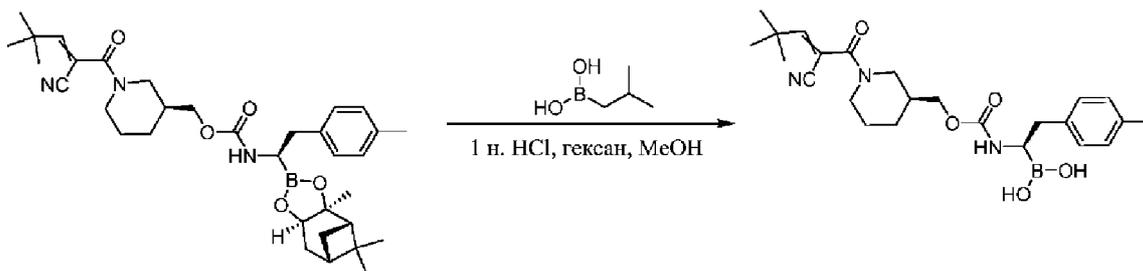
[0389] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (690 мг, 1,97 ммоль, 0,85 экв.), дихлорметан (3 мл), DIEA (537 мг, 4,16 ммоль, 1,80 экв.). Затем добавляли трет-бутил-(3S)-3-[(хлоркарбонил)окси] метилпиперидин-1-карбоксилат (645 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (100 мл). Полученную смесь промывали насыщ. соевым раствором (3 × 100 мл). Полученные органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (99 : 1) с повышением до H₂O : CH₃CN (1 : 99); детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 740 мг (57%) трет-бутил-(3S)-3-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



[0390] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(3S)-3-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,72 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 328 мг (неочищенного) (3S)-пиперидин-3-илметил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



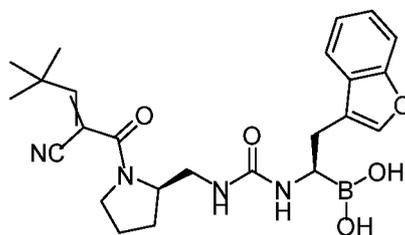
[0391] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (3S)-пиперидин-3-илметил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (328 мг, 0,72 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (8 мл), 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (165 мг, 1,08 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (278 мг, 2,15 ммоль, 3,00 экв.), HATU (821 мг, 2,16 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли 100 мл DCM. Полученную смесь промывали насыщ. соевым раствором (3 × 100 мл). Полученные органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 74,0% ACN до 77,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 290 мг (68%) [(3S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пиперидин-3-ил]метил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.



[0392] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [(3S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пиперидин-3-ил]метил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (170 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.), метанол (12 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (88,98 мг, 0,87 ммоль, 3,00 экв.), гексан (12 мл), 1 н. хлороводород (5,7 мл, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали гексаном (3 × 5 мл). Метаноловый слой разбавляли водой (5 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 40,0% ACN до 53,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 36,1 мг (27%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 438 [M-17].

Пример 45

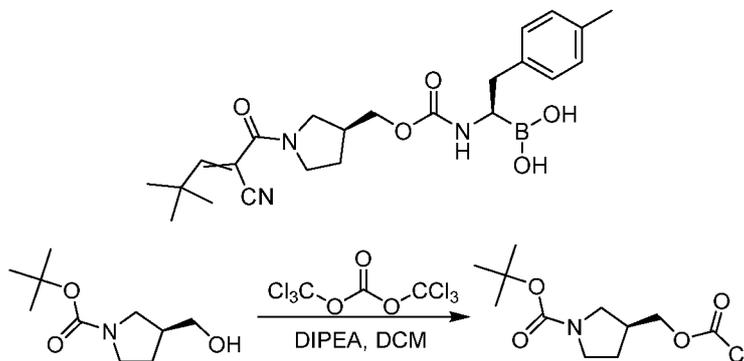
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновая кислота



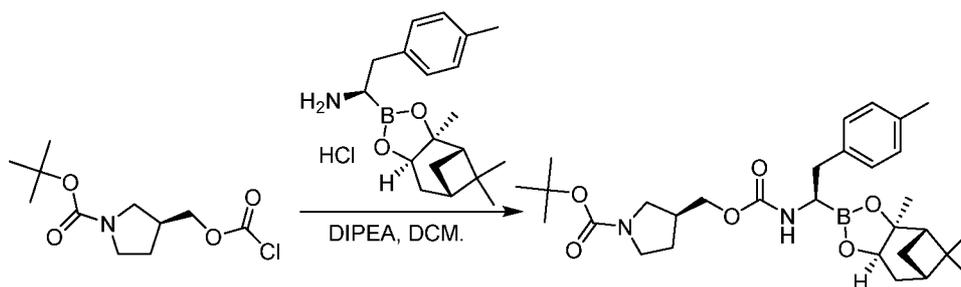
[0393] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 42, заменяя трет-бутил-(2S)-2-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлоридом. ЖХ-МС m/z: 449 [M-17].

Пример 46

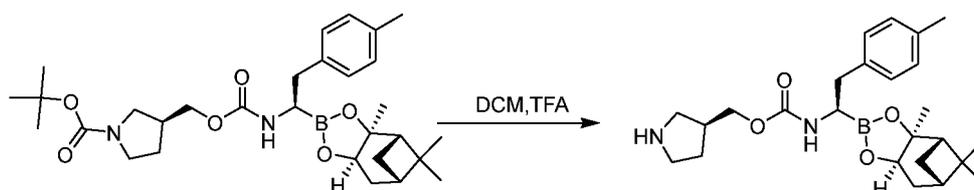
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновая кислота



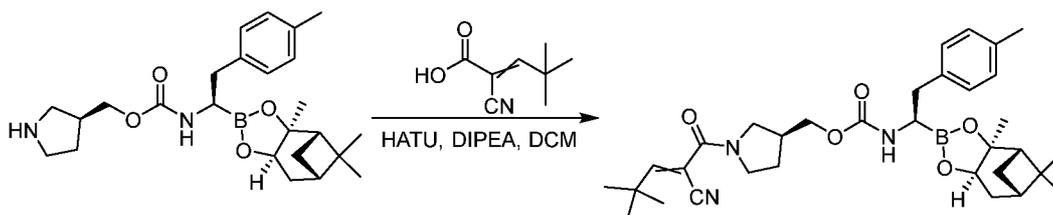
[0394] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,99 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (8 мл), дитрихлорметил карбонат (150 мг, 0,51 ммоль, 0,50 экв.), DIEA (390 мг, 3,02 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2,5 ч при 0 °С. Полученный раствор использовали непосредственно на следующем этапе.



[0395] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-[[хлоркарбонил]окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.), DCM (8 мл), (1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (280 мг, 0,80 ммоль, 0,85 экв.), DIPEA (116 мг, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза: CH₃CN : H₂O (1 : 99) с повышением до CH₃CN : H₂O (99 : 1) в течение 100 мин; детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 350 мг (68%) трет-бутил-(3S)-3-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



[0396] В круглодонную колбу объемом 50 мл продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-[[[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]пирролидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (17 мл), трифторуксусную кислоту (1,7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 270 мг (неочищенного) (3S)-пирролидин-3-илметил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбата в виде твердого вещества желтого цвета.



[0397] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (3S)-пирролидин-3-илметил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (270 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (15 мл), 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (140 мг, 0,91 ммоль, 1,50 экв.), HATU (695 мг, 1,83 ммоль, 3,00 экв.), DIPEA (236 мг, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 60,0% ACN до 95,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 170 мг (48%) [(3S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пирролидин-3-ил]метил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.

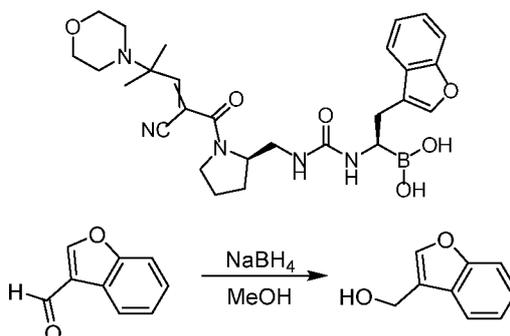


[0398] Во флакон объемом 40 мл, продуваемый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали [(3S)-1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пирролидин-3-ил]метил-N-[(1R)-2-(4-метилфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (170 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), смесь метанол : гексан : 1 н. HCl (3 : 3 : 2 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (90 мг, 0,88 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали гексаном (3 × 10 мл). Метаноловый слой разбавляли H₂O (17 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 ×

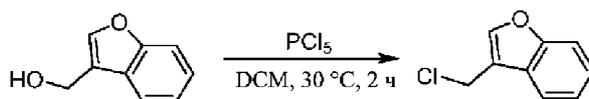
150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 32,0% ACN до 52,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 55,8 мг (43%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 424 [M-17].

Пример 47

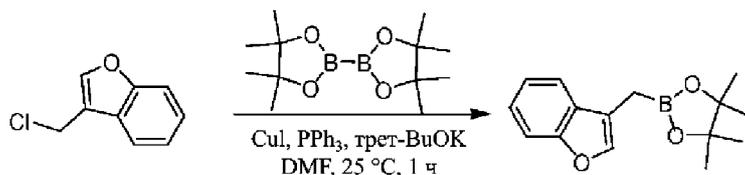
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновая кислота



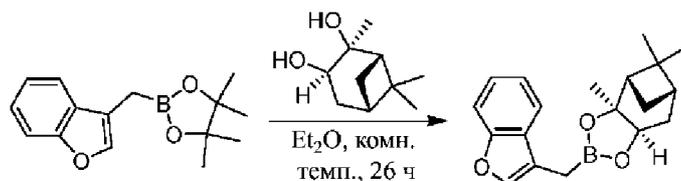
[0399] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1-бензофуран-3-карбальдегид (5 г, 34,21 ммоль, 1,00 экв.), метанол (50 мл). Затем добавляли NaBH_4 (1,96 г, 51,81 ммоль, 1,50 экв.) несколькими частями. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли DCM (100 мл). Полученную смесь промывали NH_4Cl (1 × 50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с PE : EA (60 : 40). В итоге получали 4,8 г (95%) 1-бензофуран-3-илметанола в виде твердого вещества белого цвета.



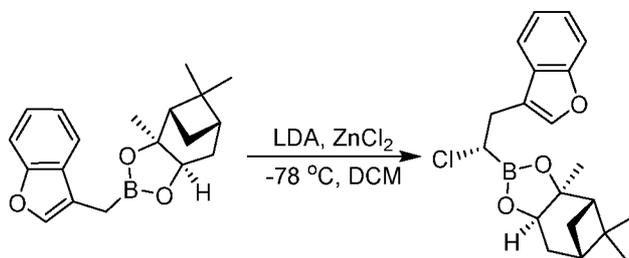
[0400] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-бензофуран-3-илметанол (2 г, 13,50 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (40 мл), PCl_5 (3,65 г, 17,53 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при $30\text{ }^\circ\text{C}$. Полученную смесь промывали хлоридом натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 100). В итоге получали 1,76 г (78%) 3-(хлорметил)-1-бензофурана в виде желтого масла.



[0401] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-(хлорметил)-1-бензофуран (2 г, 12,00 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформаид (64 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,352 г, 13,20 ммоль, 1,10 экв.), CuI (228 мг, 1,20 ммоль, 0,10 экв.), PPh₃ (314 мг, 1,20 ммоль, 0,10 экв.). Затем добавляли (трет-бутокси)литий (1,532 г, 19,14 ммоль, 1,60 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Затем реакционную смесь гасили путем добавления смеси вода : лед (200 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку с PE (100%). В итоге получали 1,54 г (50%) 2-(1-бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде желтого масла.

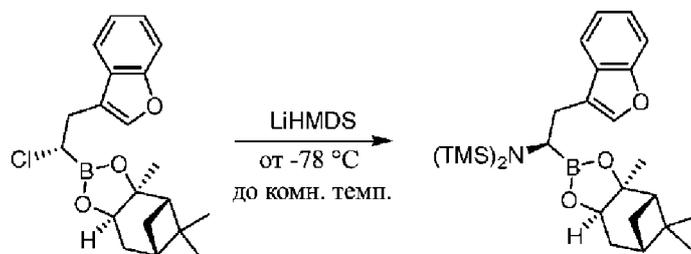


[0402] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 2-(1-бензофуран-3-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (490 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.) в простом эфире (5 мл), (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-триметилбикакло[3.1.1]гептан-2,3-диол (420 мг, 2,47 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (3 : 97). В итоге получали 200 мг (34%) (1*S*,2*S*,6*R*,8*S*)-4-(1-бензофуран-3-илметил)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде желтого масла.

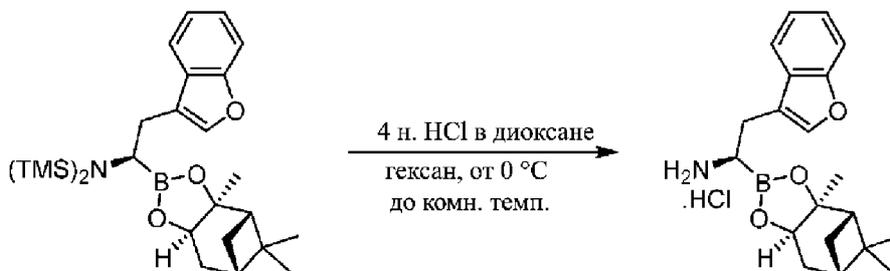


[0403] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор дихлорметана (617 мг, 7,26 ммоль, 3,00 экв.) в тетрагидрофуране (4 мл). Затем по каплям добавляли LDA (1,6 мл, 1,30 экв.) с перемешиванием при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин. при -

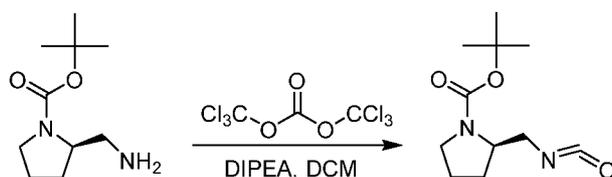
78 °С. К ней по каплям добавляли раствор (1S,2S,6R,8S)-4-(1-бензофуран-3-илметил)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декана (750 мг, 2,42 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) с перемешиванием при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78 °С. К смеси по каплям добавляли ZnCl₂ (5 мл, 1,00 экв., 0,5 н.) с перемешиванием при -78 °С. Готовую реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. Полученный раствор оставляли для протекания реакции при перемешивании еще на 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Затем реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (20 мл). Полученный раствор экстрагировали простым эфиром (3 × 20 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (3 : 97). В итоге получали 600 мг (69%) (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декана в виде желтого масла.



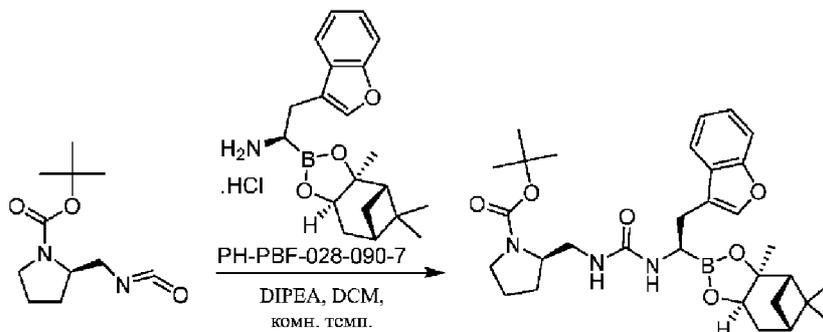
[0404] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-хлорэтил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан (600 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (6 мл). Затем по каплям добавляли LiHMDS (2 мл, 1,20 экв.) с перемешиванием при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в н-гексане (5 мл). Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 480 мг (59%) [(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин в виде желтого масла.



[0405] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор [(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин (480 мг, 0,99 ммоль, 1,00 экв.) в н-гексане (10 мл). Затем добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,85 мл, 3,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Твердые вещества собирали фильтрованием. В итоге получали 230 мг (62%) (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

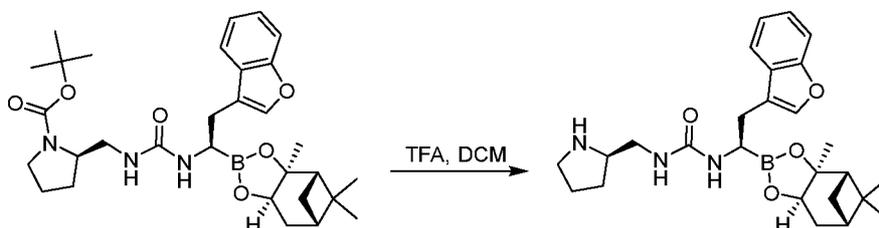


[0406] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (33 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1 мл), DIEA (14 мг, 0,11 ммоль, 2,00 экв.). Затем добавляли дитрихлорметилкарбонат (49 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 37 мг (неочищенного) трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

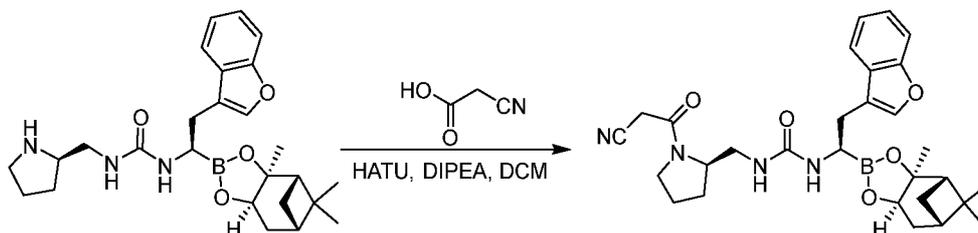


[0407] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-(изоцианатометил)пирролидин-1-карбоксилат (37 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1 мл), (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (62 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (43 мг, 0,33 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (2 мл). Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 5 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 93 мг

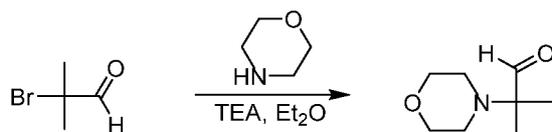
(неочищенного) трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.



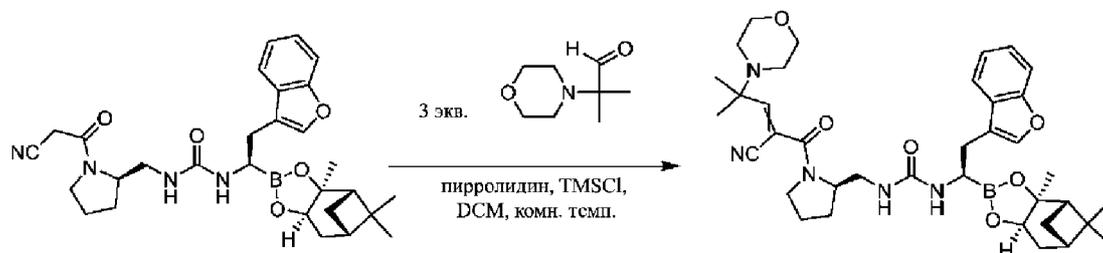
[0408] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил]амино)метил]пирролидин-1-карбоксилат (93 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (2 мл), трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 77 мг (неочищенной) 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевины в виде коричневого масла.



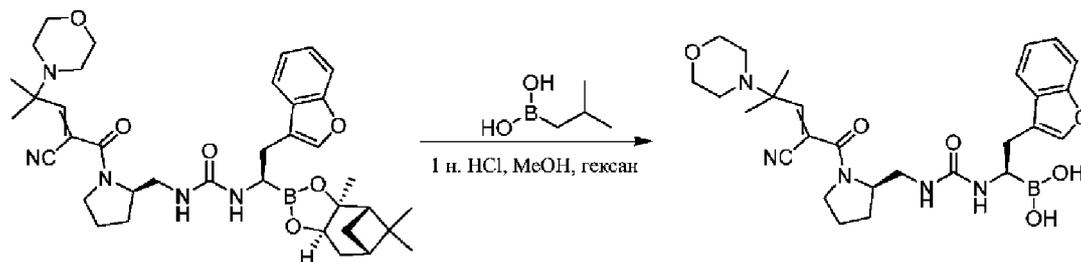
[0409] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 3-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-1-[(2R)-пирролидин-2-илметил]мочевины (510 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (мл), DIPEA (425 мг, 3,29 ммоль, 3,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (141 мг, 1,66 ммоль, 1,50 экв.), HATU (625 мг, 1,64 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (80 : 20). В итоге получали 570 мг (98%) 3-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-1-[[[(2R)-1-(2-цианоацетил)пирролидин-2-ил]метил]мочевины в виде твердого вещества желтого цвета.



[0410] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-2-метилпропаналь (1 г, 6,62 ммоль, 1,00 экв.), простой эфир (5 мл), морфолин (2,04 г, 23,42 ммоль, 3,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С на бане из льда и соли. Полученный раствор разбавляли H₂O (5 мл). Полученный раствор экстрагировали простым эфиром (3 × 10 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 0,228 г (22%) 2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропаналь в виде грязно-белого масла.



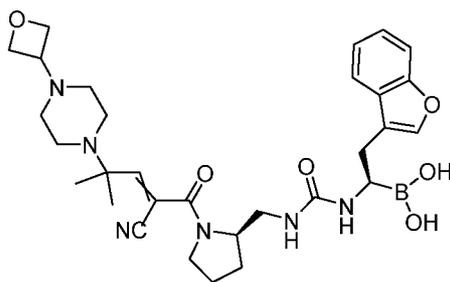
[0411] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[[2(R)-1-(2-цианоацетил)пирролидин-2-ил]метил]мочевины (130 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (5 мл), 2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропаналь (115 мг, 0,73 ммоль, 3,00 экв.), пирролидин (88 мг, 1,24 ммоль, 5,00 экв.), триметилхлорсилан (TMSCl) (132 мг, 1,22 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 2 мл воды. Полученный раствор разбавляли 10 мл DCM. Полученную смесь промывали солевым раствором (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 53% ACN до 59% в течение 10 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 80 мг (49%) 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-3-[[2(R)-1-[2-циано-2-[2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропилиден]ацетил]пирролидин-2-ил]метил]мочевины в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.



[0412] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 1-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]-3-[[2-(R)-1-[2-циано-2-[2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропилиден]ацетил]пирролидин-2-ил]метил]мочевины (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол : н-гексан (5 : 5 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (46 мг, 0,45 ммоль, 3,00 экв.), 1 н. HCl (3 мл, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5,0% ACN до 23,0% в течение 1 мин, до 47,0% в течение 6 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 62,1 мг (76%) ((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 520 [M-17].

Пример 48

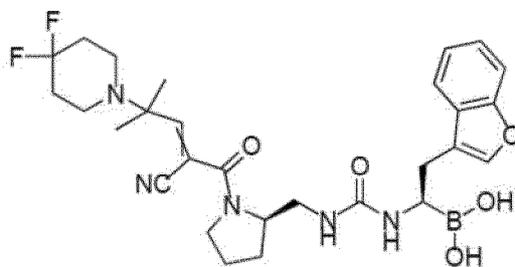
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновая кислота



[0413] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 46, заменяя морфолин 4-(оксетан-3-ил)пиперазином. ЖХ-МС m/z: 575 [M-17].

Пример 49

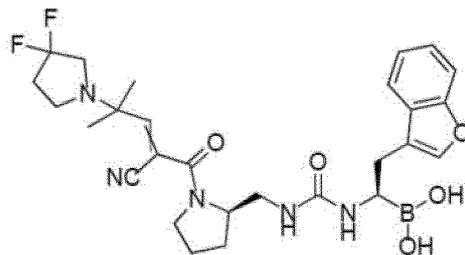
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновая кислота



[0414] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 46, заменяя морфолин 3,3-дифторпиперидином. ЖХ-МС m/z: 554 [M-17].

Пример 50

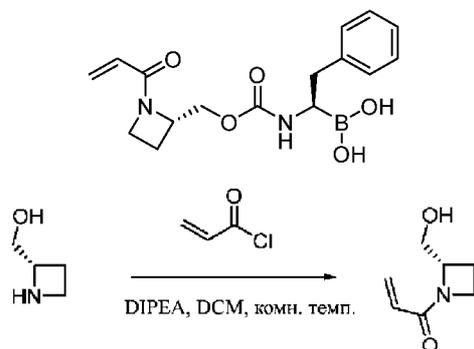
((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновая кислота



[0415] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 46, заменяя морфолин 2,2-дифторпирролидином. ЖХ-МС m/z: 540 [M-17].

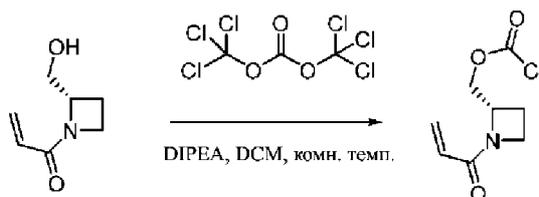
Пример 51

((R)-1-((((S)-1-акрилолазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

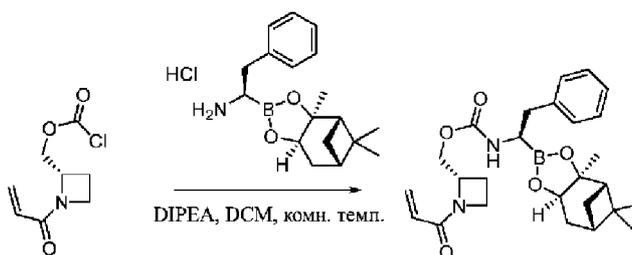


[0416] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор [(2S)-азетидин-2-ил]метанол (204 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и затем N,N-диизопропилэтиламин (0,62 мл, 3,51 ммоль, 1,50 экв.). К смеси добавляли акрилоил хлорид

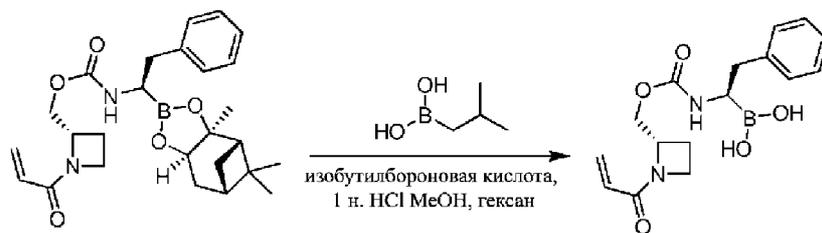
(0,19 мл, 2,34 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 330 мг (99%) 1-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она. ЖХ-МС m/z: 142 [M+1].



[0417] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 1-[(2S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (330,00 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,62 мл, 3,51 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (20 мл). К этой смеси медленно добавляли бис(трихлорметил) карбонат (693,68 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Затем реакцию сразу же использовали на этапе 3.



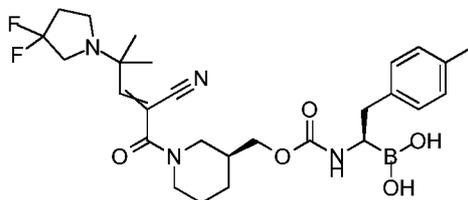
[0418] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида (320,00 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (0,25 мл, 1,43 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (20 мл). К этой смеси медленно добавляли смесь [(2S)-1-проп-2-еноилазетидин-2-ил]метил карбонохлоридата (388,22 мг, 1,91 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь обработали DCM (2 × 50 мл) и водой (50 мл), затем органический слой высушивали MgSO₄. Неочищенный продукт анализировали препаративной ВЭЖХ (Shimadzu HPLC). Собранные фракции замораживали и лиофилизировали с получением 175 мг (40%) ((S)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета.

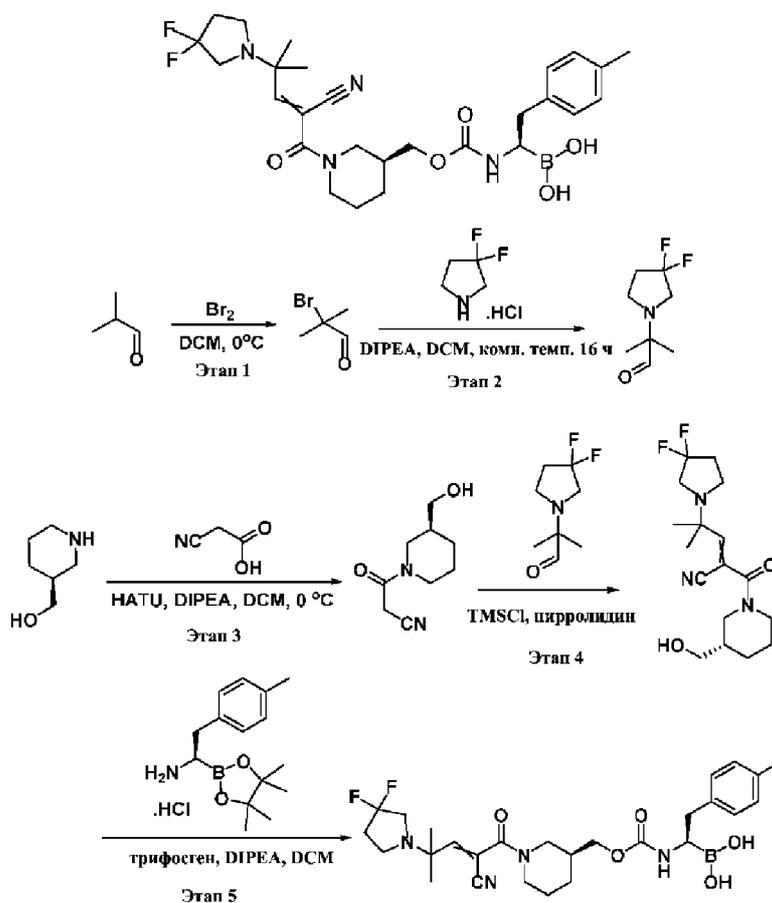


[0419] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор ((S)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (170 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в смеси метанол : гексан (1,5 : 1,5 мл), 1 н. HCl (1 мл, 20,00 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (16 мг, 0,16 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали, метаноловый слой очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Собранные фракции замораживали и лиофилизировали с получением 51 мг (42%) ((R)-1-(((S)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 645 [2 × M-18].

Пример 52

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновая кислота





[0420] К перемешиваемому раствору изобутиральдегида (4,04 г, 56 ммоль) в DCM (150 мл) при 0 °С по каплям добавляли Br₂ (6,28 г, 39,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин, затем промывали последовательно водой (45 мл), насыщенным водн. NaHCO₃ (45 мл) и соевым раствором (45 мл). После сушки над Na₂SO₄ органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-бром-2-метилпропанала в виде 6 г бесцветной жидкости, которую использовали на следующем этапе.

[0421] К смеси 2-бром-2-метилпропанала (3,5 г неочищенный), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (2,0 г, 13,9 ммоль) в DCM (70 мл) по каплям добавляли DIPEA (5,4 г, 41,8 ммоль) при 0 °С. Полученной смеси давали прогреться до комн. темп. и перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали досуха. Остаток перемешивали в EtOAc (40 мл) в течение 5 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 0% – 20% EtOAc в гексанах с получением 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропанала в виде бесцветного твердого вещества (1,4 г, 57%).

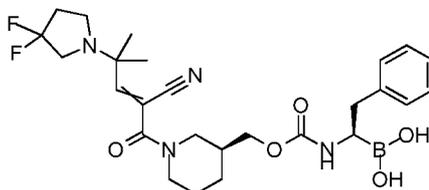
[0422] К смеси 2-цианоксусной кислоты (1,7 г, 20 ммоль), (S)-пиперидин-3-илметанола (2,3 г, 20 ммоль) и DIPEA (5,17 г, 40 ммоль) в DCM (200 мл) частями добавляли NATU (7,6 г, 20 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 мин, затем концентрировали досуха. Остаток перемешивали в EtOAc (80 мл) в течение 5 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 0% – 100% EtOAc в гексанах с получением 1,75 г чистого и 1,8 г 75-процентной чистоты (S)-3-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила.

[0423] К раствору (S)-3-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (1,15 г, 6,21 ммоль), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя (1,1 г, 6,21 ммоль) и пирролидина (1,77 г, 24,5 ммоль) в DCM (25 мл) на бане с водой и льдом по каплям добавляли хлор(триметил)силан (1,35 г, 12,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч, затем промывали солевым раствором (5 мл). DCM-слой высушивали над Na₂SO₄, концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 0% – 100% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения, (S)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (475 мг), и другого продукта, (S)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метил-2-(3-((триметилсилилокси)метил)пиперидин-1-карбонил)пент-2-еннитрила, в виде бесцветного масла (510 мг).

[0424] Бис(трихлорметил) карбонат (178 мг, 0,6 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор (S)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (215 мг, 0,63 ммоль) и DIPEA (488 мг, 3,77 ммоль) в DCM (4 мл) при -15 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре ниже 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-п-толилэтанамина гидрохлорида (160 мг, 0,54 ммоль) и DIPEA (244 мг, 1,9 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (133,4 мг, выход 39%). ЖХ-МС m/z: 547 [M+1].

Пример 53

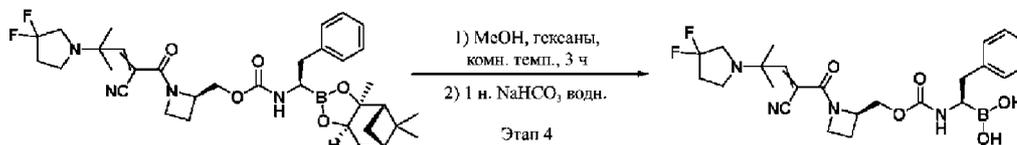
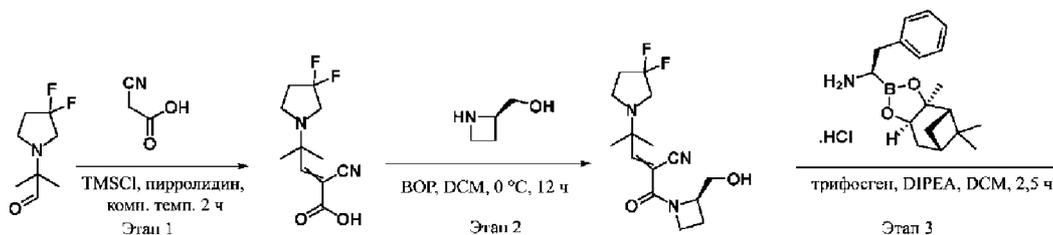
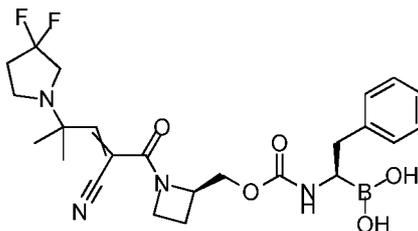
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0425] Указанное в заголовке соединение получали как в примере 52, заменяя (R)-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(п-толил)этанамин гидрохлорид (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амина гидрохлоридом. ЖХ-МС m/z: 515 [M-17].

Пример 54

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0426] К раствору 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя (2,3 г, 12,98 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (1,10 г, 12,98 ммоль) и пирролидина (7,39 г, 103,84 ммоль) в DCM (30 мл) на бане с водой и льдом по каплям добавляли хлор(триметил)силан (6,58 мл, 51,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем

концентрировали в вакууме. Перед экстракцией DCM (3 × 50 мл) pH смеси доводили до 5–6 при помощи KHSO₄ (водн.). Органические слои объединяли, затем промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (800 мг, 25,24%).

[0427] К смеси 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты (292 мг, 1,2 ммоль), (R)-азетидин-2-илметанола (104,16 мг, 1,2 ммоль) и DIPEA (463,55 мг, 3,59 ммоль) в DCM (10 мл) частями добавляли BOP (528,77 мг, 1,2 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, затем концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 0% – 100% EtOAc в гексанах с получением (R)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила в виде бесцветного масла (182 мг, 48,67%).

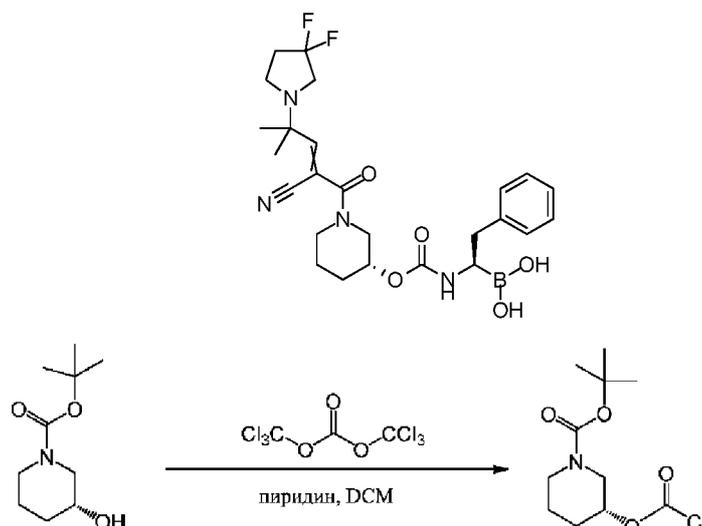
[0428] Бис(трихлорметил) карбонат (155,13 мг, 0,52 ммоль) в DCM (1,5 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор (R)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (182 мг, 0,58 ммоль) и DIPEA (375,34 мг, 2,90 ммоль) в DCM (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этанамин гидрохлорида (152,11 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA (175,70 мг, 1,36 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (70 мг, 24,31%).

[0429] К раствору ((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (70 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилборную кислоту (33,52 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 3 ч и предположительного завершения реакции по данным ТСХ, перед тем как отбрасывать гексановый слой, pH смеси доводили до 7 при помощи NaHCO₃ (водн.). Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали на силикагелевой колонке (элюент/метанол) с получением ((R)-1-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-

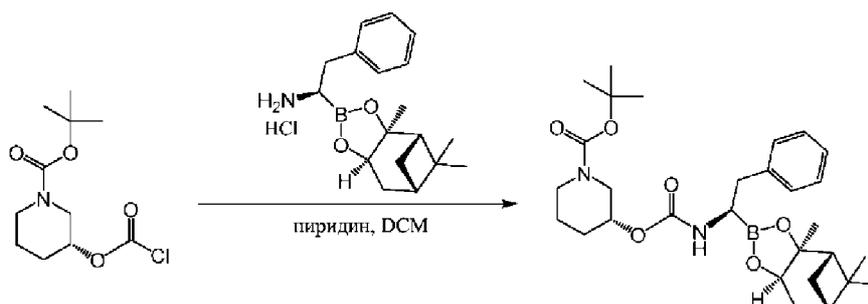
метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (13,5 мг, 25,47%). ЖХ-МС m/z: 487 [M-17].

Пример 55

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

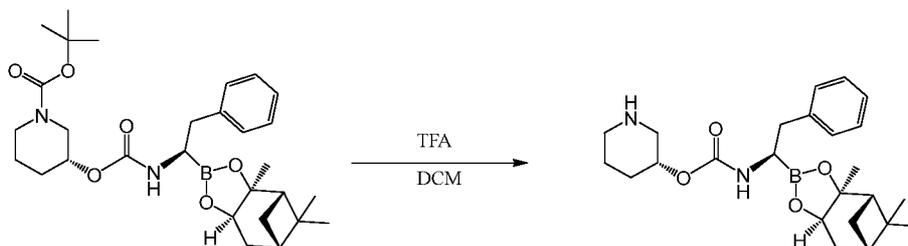


[0430] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,48 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл), пиридин (737 мг, 9,32 ммоль, 3,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (737 мг, 2,48 ммоль, 0,50 экв.) в дихлорметане (10 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующем этапе.

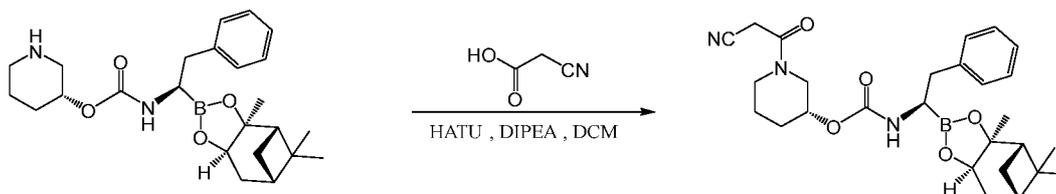


[0431] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (750 мг, 2,23 ммоль, 0,90 экв.), дихлорметан (18 мл), пиридин (0,6 мл, 3,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-(3R)-3-[(хлоркарбонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (655 мг, 2,48 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (15 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали

в течение 1 в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 100 мл) и хлоридом натрия (насыщ., 1 × 100 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN (ацетонитрил) : вода (5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 0,3884 г (30%) трет-бутил-(3R)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

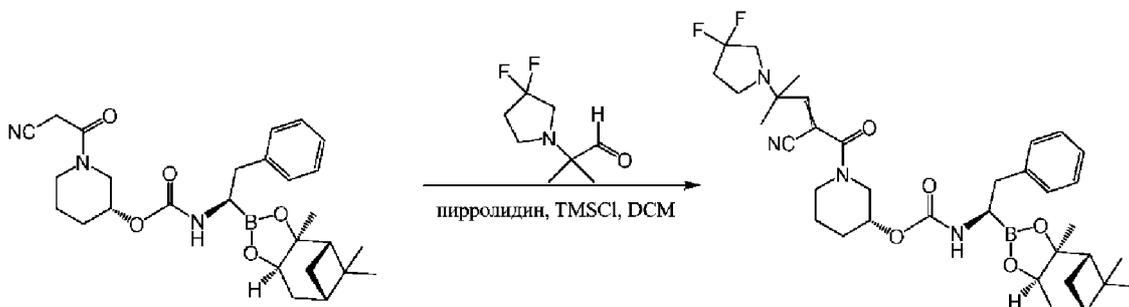


[0432] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(3R)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилат (450 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 364 мг (неочищенного) (3R)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

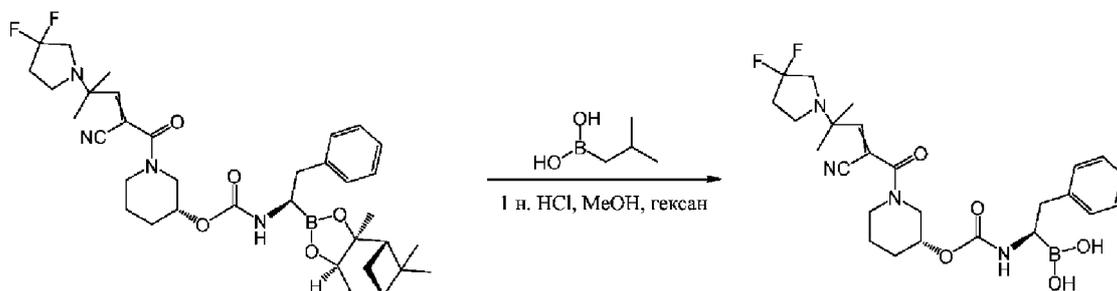


[0433] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3R)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (364 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), DIPEA (0,45 мл, 3,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (72 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.), HATU (486 мг, 1,28 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали 1 × 50 мл воды и 1 × 50 мл хлорида натрия (водн.). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : вода

(5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 150 мг (36%) (3R)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



[0434] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3R)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (150 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (5 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (161,9 мг, 0,91 ммоль, 3,00 экв.), пирролидин (0,156 мл, 5,00 экв.), TMSCl (0,168 мл, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь промывали 1 × 100 мл хлорида натрия (водн.). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 60,0% ACN до 90,0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 83 мг (41,83%) (3R)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета после лиофилизации.

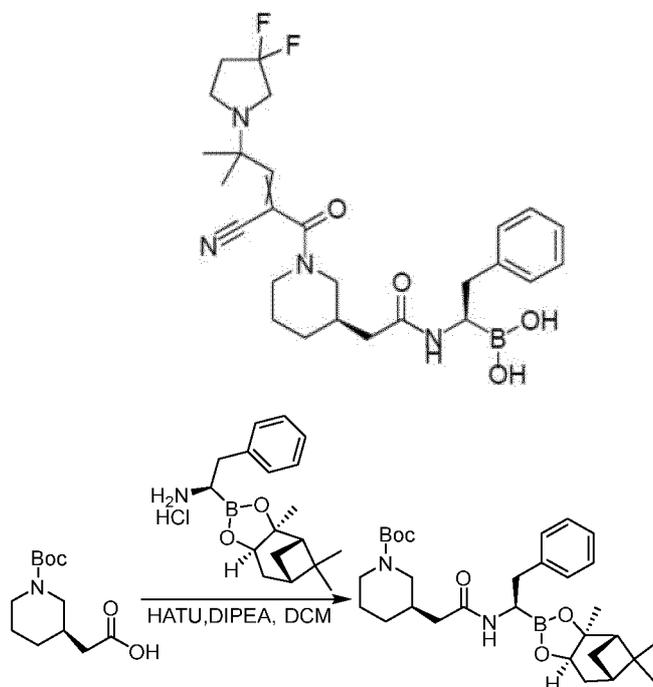


[0435] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (3R)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (83 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.), метанол (6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (40 мг,

0,39 ммоль, 3,00 экв.), гексан (6 мл), 1 н. хлороводород (2,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловую фазу высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 28,0% ACN до 39,0% в течение 10 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 25,3 мг (38%) ((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета также после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 501 [M-17].

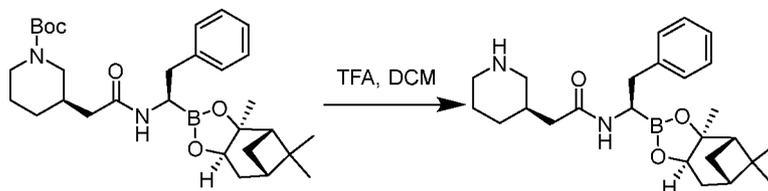
Пример 56

((R)-1-(2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетиламино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

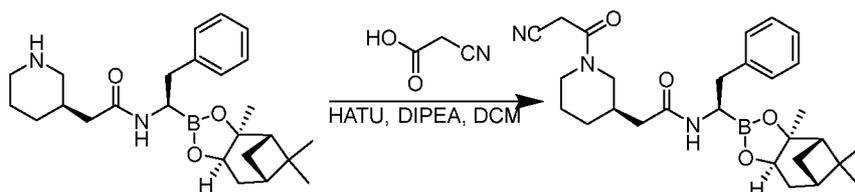


[0436] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-3-ил]уксусную кислоту (300 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), HATU (703,26 мг, 1,85 ммоль, 1,500 экв.), DIPEA (478 мг, 3,70 ммоль, 3,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (414 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали H₂O (1 × 20 мл) и солевым раствором (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (24 : 1) в

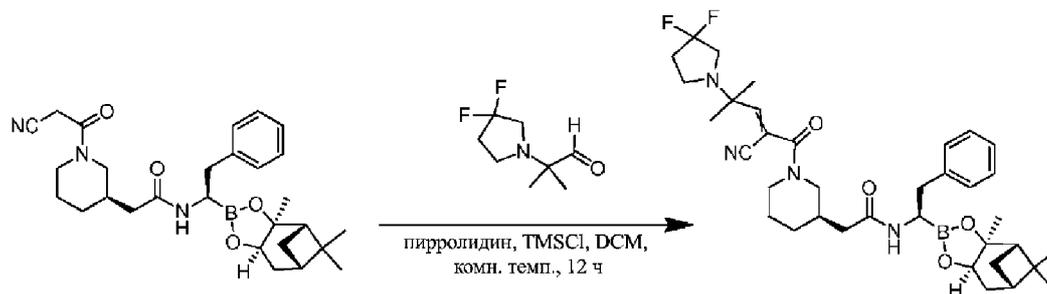
течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 440 мг (68,0%) трет-бутил-(R)-3-(2-оксо-2-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.



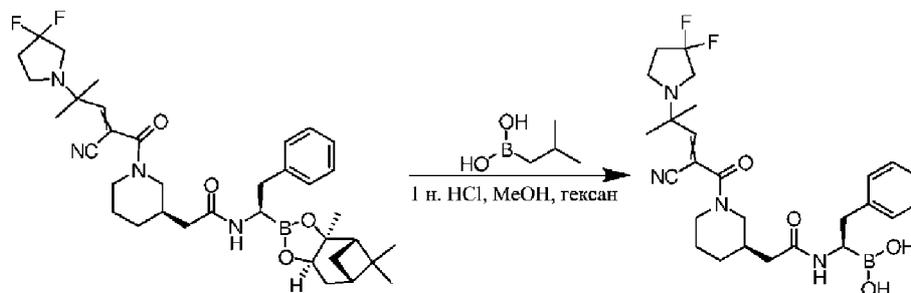
[0437] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(3R)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил)карбамоил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (257 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 200 мг (96,2%) N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(3R)-пиперидин-3-ил]ацетамида в виде коричневого масла.



[0438] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(3R)-пиперидин-3-ил]ацетамид (194 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), DIEA (177,4 мг, 1,37 ммоль, 3,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (38 мг, 0,45 ммоль, 0,98 экв.), HATU (261 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (30 : 70) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 180 мг (80,13%) 2-[(3R)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0439] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(3R)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (260 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), DCM (8 мл, 0,35 ммоль), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (280,9 мг, 1,59 ммоль, 3,00 экв.), пирролидин (187,9 мг, 2,64 ммоль, 4,99 экв.), хлортриметилсилан (287,1 мг, 2,64 ммоль, 4,99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали солевым раствором (1 × 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 50% фазы В до 80% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 140 мг (40,67%) 2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамида в виде твердого вещества белого цвета.

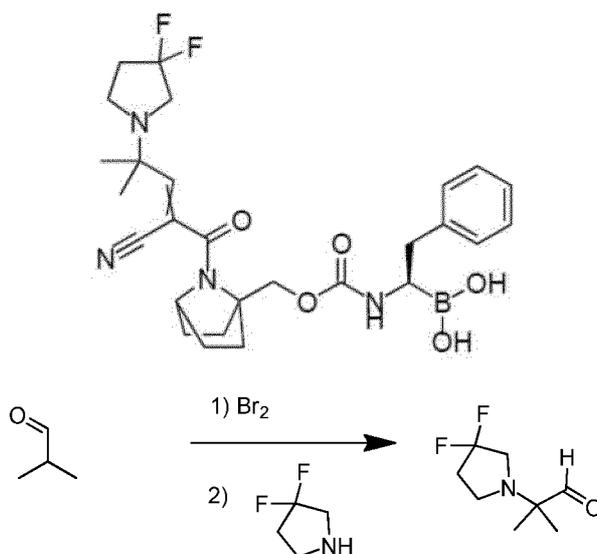


[0440] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамид (120 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), MeOH (4 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (56,4 мг, 0,55 ммоль, 3,00 экв.), гексан (4 мл) и 1 н. HCl (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Atlantis HILIC OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм;

подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 65% фазы В до 95% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 49,5 мг (51,9%) ((R)-1-(2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетиламино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 499 [M-17].

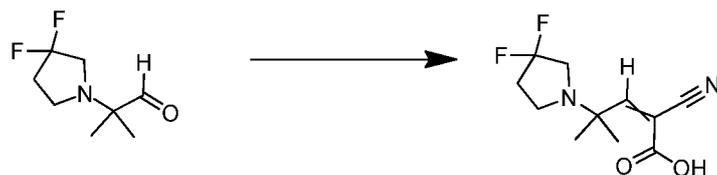
Пример 57

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

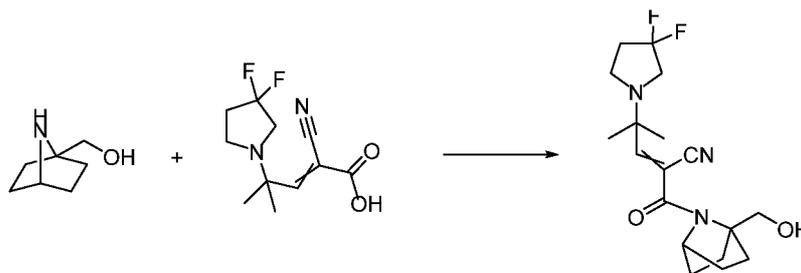


[0441] К раствору изобутиральдегида (4,04 г, 56 ммоль) в DCM (150 мл) при 0 °С по каплям добавляли Br_2 (6,28 г, 39,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин, затем промывали последовательно водой (45 мл), насыщенным водн. NaHCO_3 (45 мл) и соевым раствором (45 мл). После сушки над Na_2SO_4 органическую фазу концентрировали в вакууме с получением 6 г 2-бром-2-метилпропаналя в виде бесцветной жидкости, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

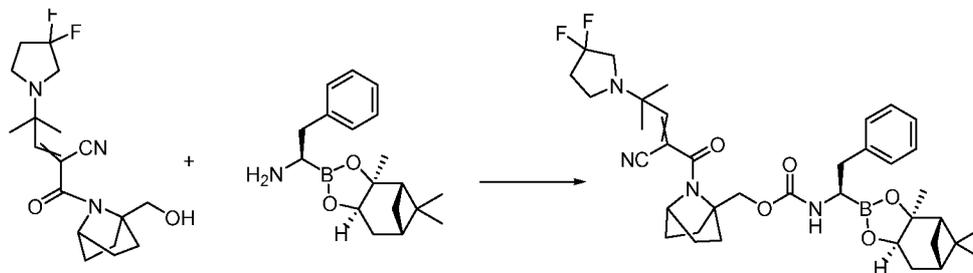
[0442] К смеси части 2-бром-2-метилпропаналя (3,5 г), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (2,0 г, 13,9 ммоль) в DCM (70 мл) по каплям добавляли DIPEA (5,4 г, 41,8 ммоль) при 0 °С. Полученной смеси давали прогреться до комн. темп. и перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали досуха. Остаток перемешивали в EtOAc (40 мл) в течение 5 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя в виде бесцветного твердого вещества (1,4 г).



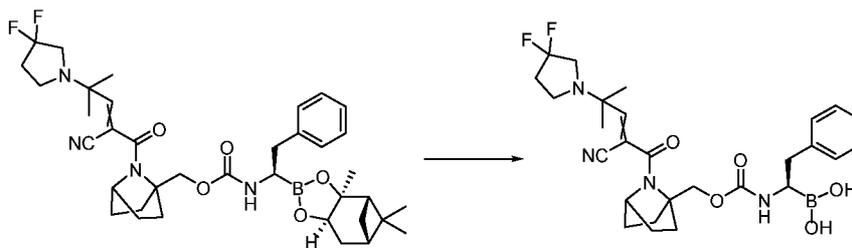
[0443] К раствору 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя (2,3 г, 12,98 ммоль), 2-цианоксусной кислоты (1,10 г, 12,98 ммоль) и пирролидина (7,39 г, 103,8 ммоль) в DCM (30 мл) на бане с водой и льдом по каплям добавляли хлор(триметил)силан (6,58 мл, 51,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Перед экстракцией DCM (3 × 50 мл) pH смеси доводили до 5–6 при помощи NaHSO₄ (водн). Органические слои объединяли, затем промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 800 мг 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.



[0444] К смеси 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты (300 мг, 1,23 ммоль), 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-илметанола (156,2 мг, 1,23 ммоль) и DIPEA (952,5 мг, 7,37 ммоль) в DCM (10 мл) частями добавляли BOP (543,3 мг, 1,23 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, затем концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 0% – 100% EtOAc в гексанах с получением 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил в виде бесцветного масла (170 мг, 39,2%).



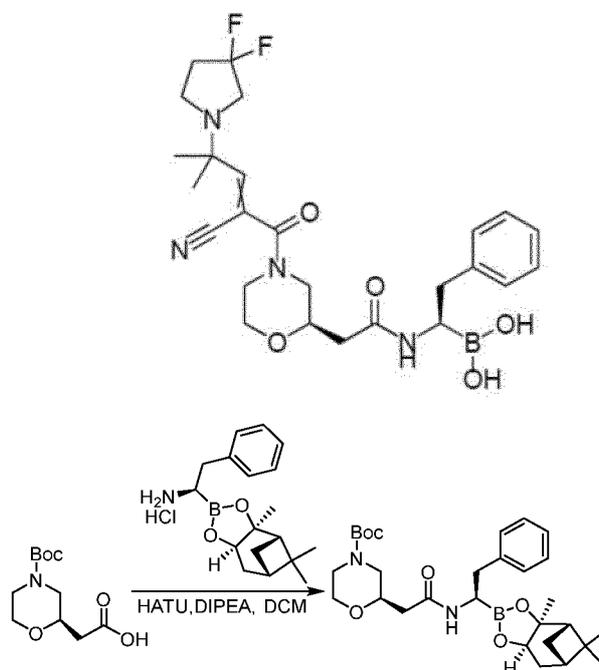
[0445] Бис(трихлорметил) карбонат (142,75 мг, 0,48 ммоль) в DCM (1,5 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (170 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (373,0 мг, 2,89 ммоль) в DCM (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этанамин гидрохлорида (161,4 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (186,5 мг, 1,44 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 400 мг (7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.



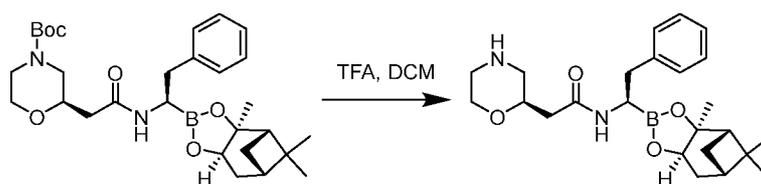
[0446] К раствору (7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (400 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли гексаны (3 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилборную кислоту (180,3 мг, 1,77 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 3 ч, перед тем отбрасывать гексановый слой, pH смеси довели до 7 при помощи NaHCO₃ (водн). Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (R)-1-(((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (4 мг). ЖХ-МС m/z: 567 [M+23].

Пример 58

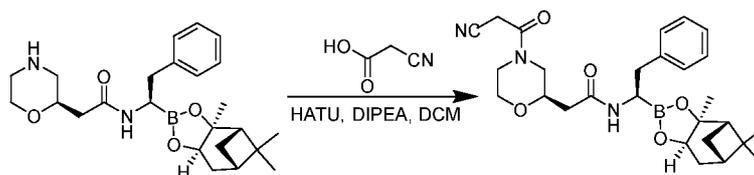
((R)-1-(2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетило)-2-фенилэтил)бороновая кислота



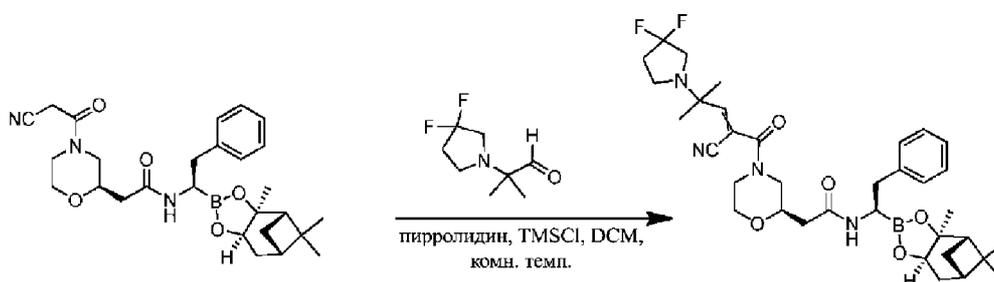
[0447] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]морфолин-2-ил]уксусную кислоту (300 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.), HATU (698,0 мг, 1,84 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл), DIPEA (474,5 мг, 3,67 ммоль, 3,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (410,8 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и солевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (97 : 3) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 500 мг (77,6%) трет-бутил-(2R)-2-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил)карбамоил]метил)морфолин-4-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0448] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]метил)морфолин-4-карбоксилат (538 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), DCM (15 мл), TFA (3 мл, 40,39 ммоль, 39,524 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 420 мг (96,40%) 2-[(2R)-морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде коричневого масла.

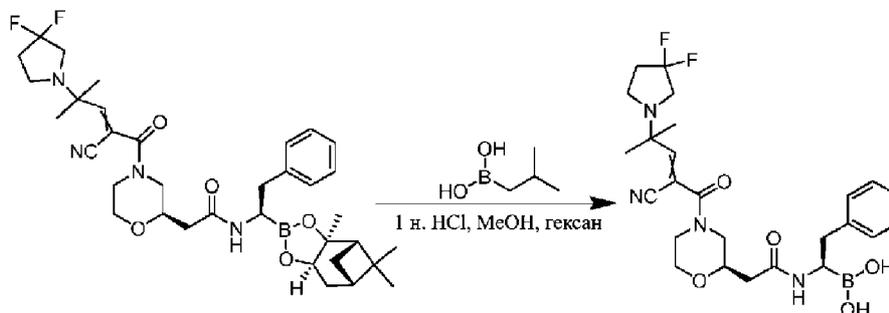


[0449] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(2R)-морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (435,7 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл, 157,3 ммоль, 153,9 экв.), DIEA (396,3 мг, 3,07 ммоль, 3,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (87 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), HATU (583 мг, 1,53 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (70 : 30) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 450 мг (89,2%) 2-[(2R)-4-(2-цианоацетил)морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0450] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(2R)-4-(2-цианоацетил)морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (260 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (280,2 мг, 1,58 ммоль, 3,00 экв.), пирролидин

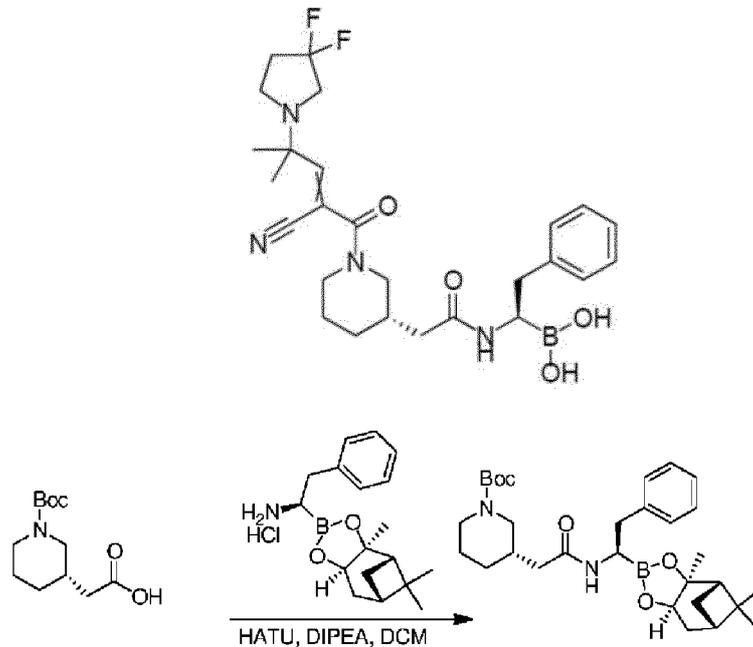
(187,43 мг, 2,64 ммоль, 5,001 экв.), хлортриметилсилан (286,3 мг, 2,64 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали соевым раствором (50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 50% фазы В до 80% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 120 мг 2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамида в виде твердого вещества белого цвета.



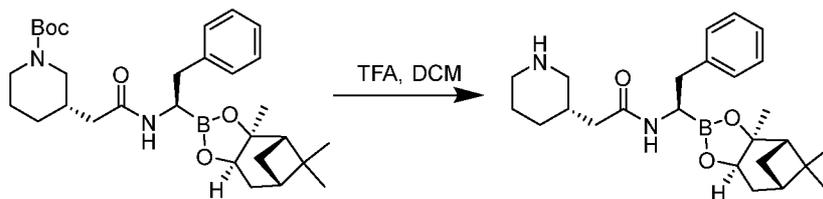
[0451] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамид (120 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), MeOH (4 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (56,2 мг, 0,55 ммоль, 2,998 экв.), гексан (4 мл), 1 н. HCl (3,7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 25% фазы В до 45% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 36,6 мг (38,40%) ((R)-1-(2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 501 [M-17].

Пример 59

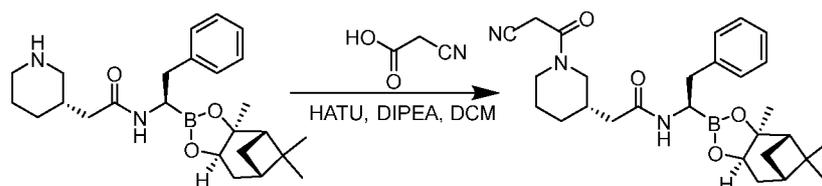
((R)-1-(2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетида)-2-фенилэтил)бороновая кислота



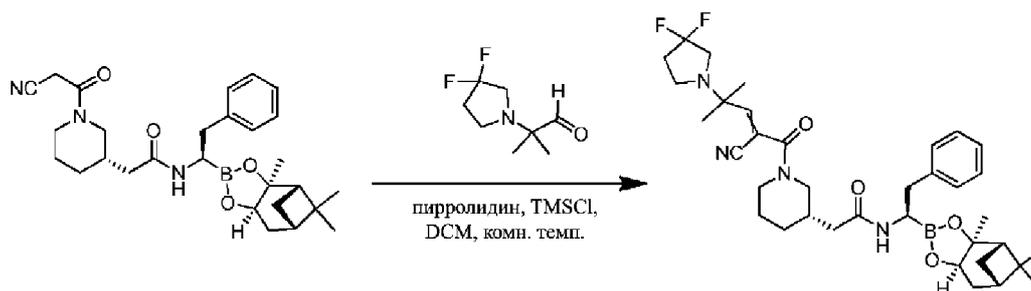
[0452] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(3S)-1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-3-ил]уксусную кислоту (300 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), HATU (703 мг, 1,85 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл), DIPEA (478,7 мг, 3,70 ммоль, 3,00 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (413,9 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 20 мл) и соевым раствором (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 600 мг (92,8%) трет-бутил-(3S)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0453] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(3S)-3-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]метил)пиперидин-1-карбоксилат (645 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), DCM (15 мл), TFA (3,0 мл, 26,3 ммоль, 32,8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 520 мг (99,6%) N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(3S)-пиперидин-3-ил]ацетамида в виде коричневого масла.

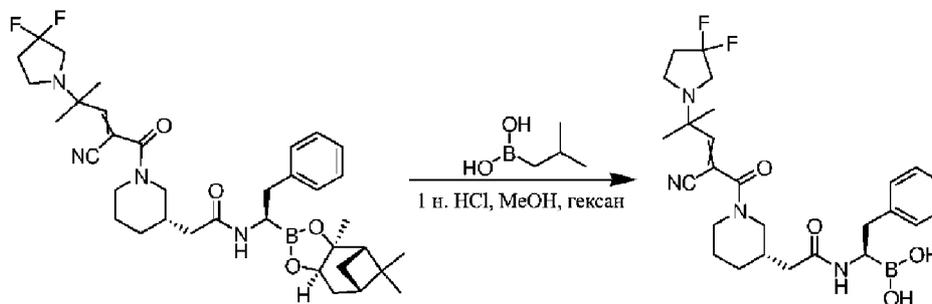


[0454] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-[(3S)-пиперидин-3-ил]ацетамид (520 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), DCM (15 мл), DIEA (476,8 мг, 3,69 ммоль, 3,01 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (104,6 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.), HATU (701 мг, 1,84 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (70 : 30) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 530 мг (88,0%) 2-[(3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0455] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (256 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл, 157,30 ммоль), 2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-2-метилпропаналь (276,6 мг, 1,56 ммоль, 2,99 экв.),

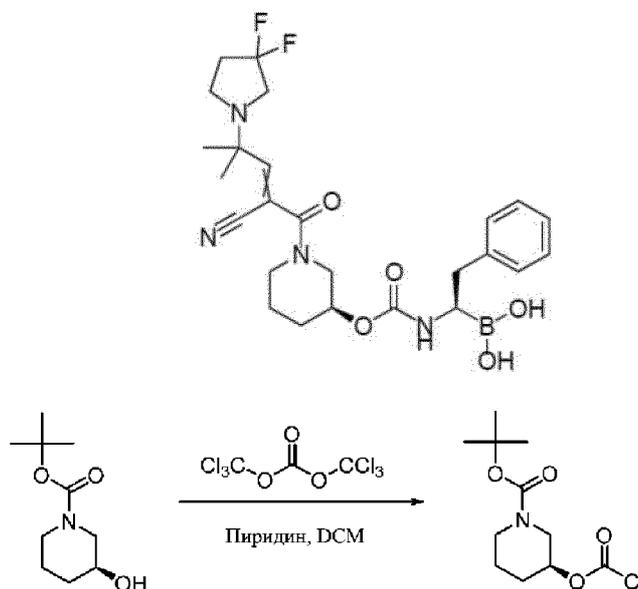
пирролидин (185,0 мг, 2,60 ммоль, 4,99 экв.), хлортриметилсилан (282,6 мг, 2,60 ммоль, 4,99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 50% фазы В до 80% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 131 мг (38,6%) 2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамида в виде твердого вещества белого цвета.



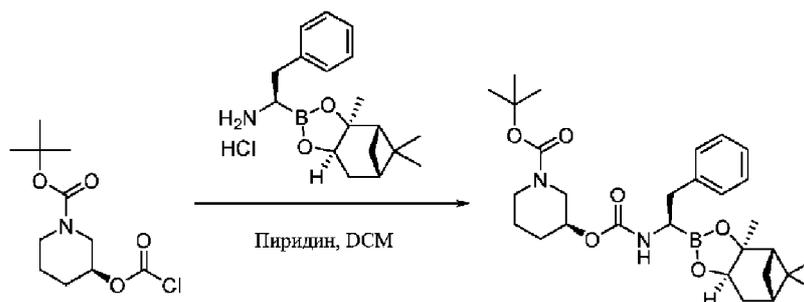
[0456] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)ацетамид (140 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), MeOH (5 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (65,7 мг, 0,65 ммоль, 2,99 экв.), гексан (5 мл), 1 н. HCl (4,3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 25% фазы В до 45% в течение 8 мин); детектор: УФ. В итоге получали 38,4 мг (51,9%) ((R)-1-(2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетида)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 517 [M+1].

Пример 60

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

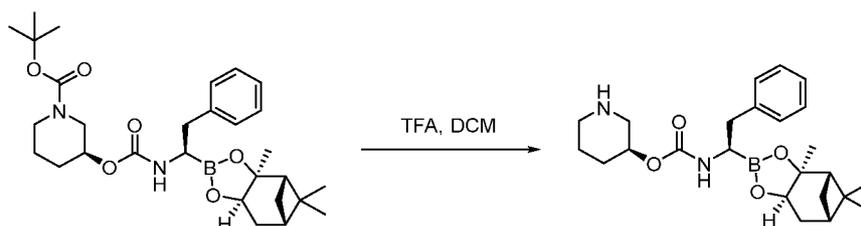


[0457] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,98 ммоль, 1 экв.), DCM (12 мл) и пиридин (708 мг, 8,95 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (442 мг, 1,49 ммоль, 0,50 экв.) в DCM (6 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и использовали непосредственно на следующем этапе.

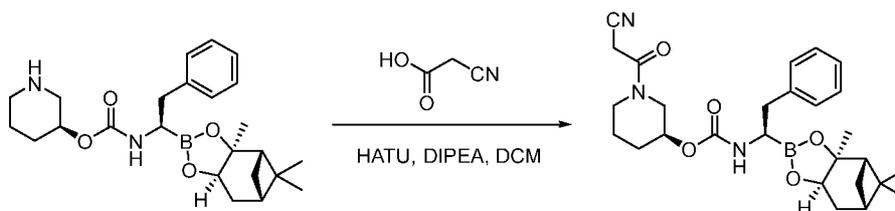


[0458] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этан-1-амин гидрохлорид (300 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.), DCM (24 мл) и пиридин (707 мг, 8,94 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. Добавляли суспензию трет-бутил-(3S)-3-[(хлоркарбонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (786 мг, 2,98 ммоль, 3,33 экв.) в DCM (18 мл). Полученную смесь перемешивали в

течение ночи при комн. темп. Полученную смесь промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 400 мг (85,01%) трет-бутил-(3S)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

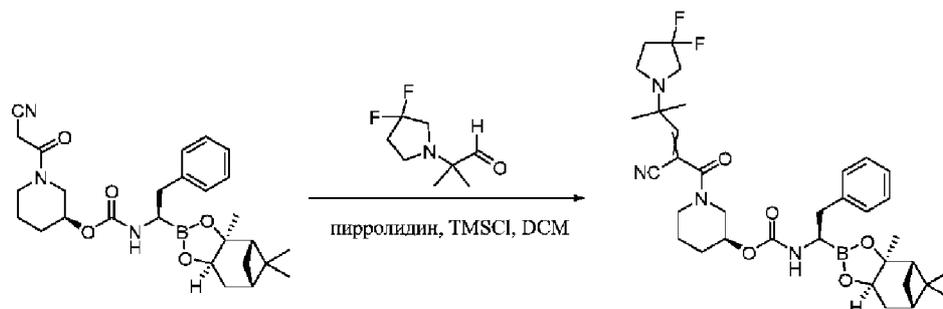


[0459] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(3S)-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.), DCM (6 мл) и TFA (1,2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 243 мг (неочищенного) (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла, который использовали непосредственно на следующем этапе.

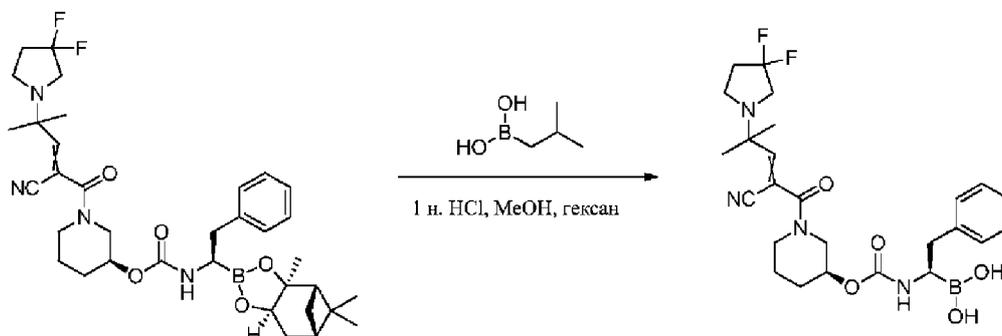


[0460] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (243 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.), DCM (6 мл), DIPEA (222 мг, 1,72 ммоль, 3,0 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (73 мг, 0,86 ммоль, 1,5 экв.), HATU (327 мг, 0,86 ммоль, 1,51 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (60 мл) и промывали солевым раствором (60 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18;

подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 230 мг (81,8%) (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета.



[0461] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (280 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (302 мг, 1,70 ммоль, 3,0 экв.), пирролидин (202 мг, 2,84 ммоль, 5,0 экв.), DCM (28 мл), хлортриметилсилан (308 мг, 2,83 ммоль, 5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали соевым раствором (30 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 140 мг (37,8%) (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета.

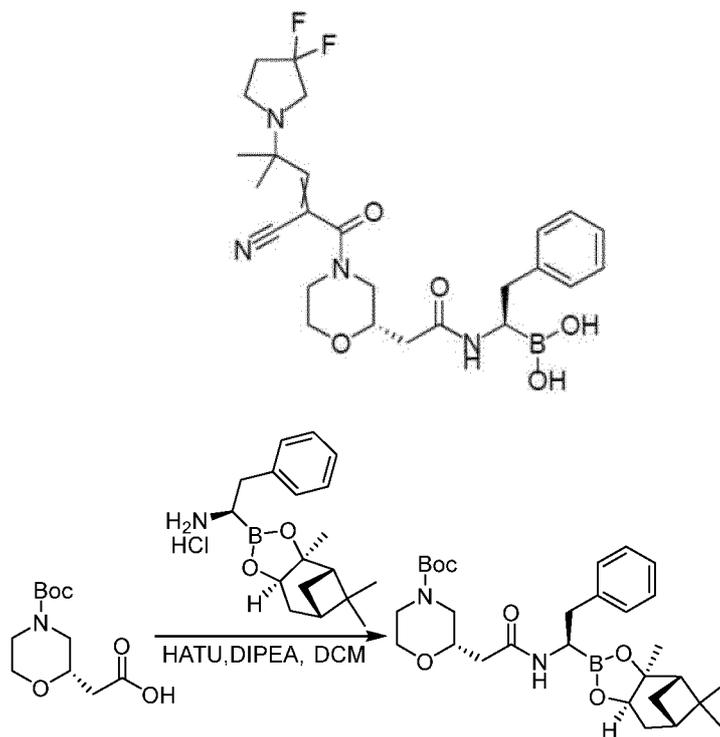


[0462] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-

[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (120 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (57 мг, 0,56 ммоль, 3 экв.), MeOH (6 мл), гексан (6 мл), 1 н. HCl (3,7 мл, 3,70 ммоль, 20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Два слоя разделяли. Метаноловый слой разбавляли 20 мл воды и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: от 60% В до 85% В в течение 8 мин; 220 нм; Время удерж.: 7 мин. В итоге получали 44,0 мг (46,16%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации. ЖХ-МС m/z: 519 [M+1], 501 [M-17].

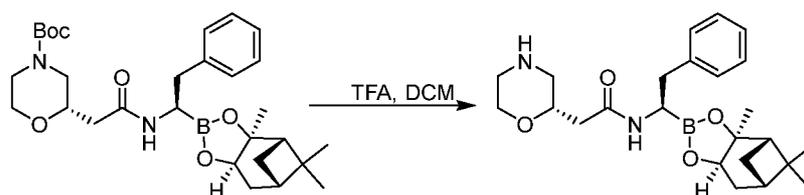
Пример 61

((R)-1-(2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетида)-2-фенилэтил)бороновая кислота

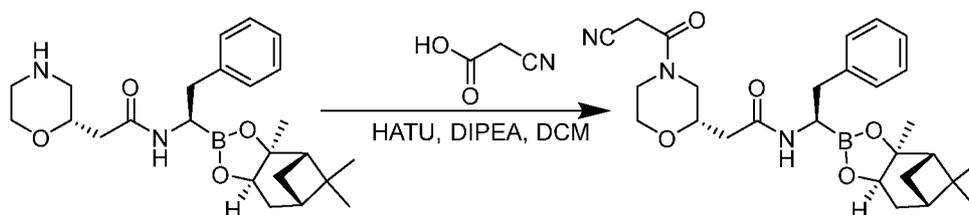


[0463] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(2S)-4-[(трет-бутокси)карбонил]морфолин-2-ил]уксусную кислоту (260 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), HATU (604,9 мг, 1,59 ммоль, 1,501 экв.), DCM (10 мл), DIPEA (411,27 мг, 3,18 ммоль, 3,002 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (356,0 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при

комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: АСN : Н₂O (5 : 95) с повышением до АСN : Н₂O (92 : 8) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 471,7 мг (84,5%) трет-бутил-(2S)-2-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]метил)морфолин-4-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

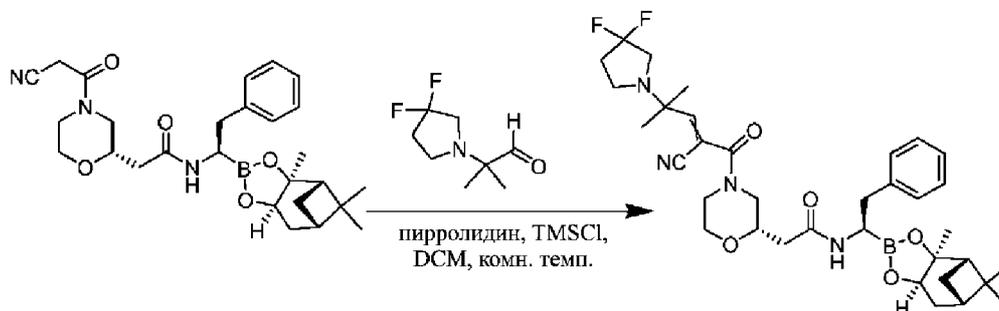


[0464] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(2S)-2-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]метил)морфолин-4-карбоксилат (285 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 220 мг (95,32%) 2-[(2S)-морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде коричневого масла.

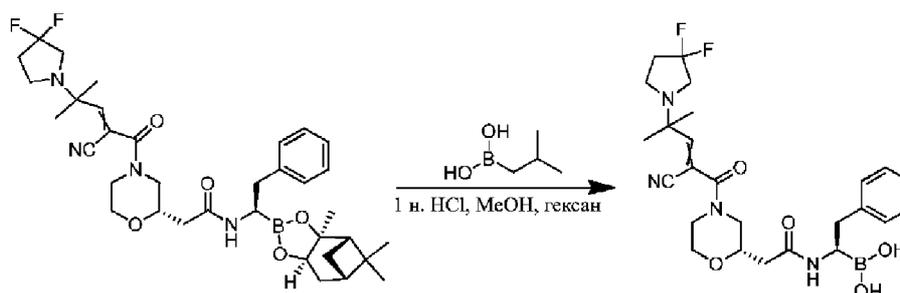


[0465] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-[(2S)-морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (230 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), DIEA (209,7 мг, 1,62 ммоль, 3,01 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (46,0 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.), HATU (308,4 мг, 0,81 ммоль, 1,504 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и соевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: АСN : Н₂O (5 : 95) с повышением до АСN : Н₂O (62 : 38) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 220 мг (82,6%) 2-[(2S)-4-(2-цианоацетил)морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-

[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0466] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[(2S)-4-(2-цианоацетил)морфолин-2-ил]-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]ацетамид (267 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (287,3 мг, 1,62 ммоль, 2,99 экв.), пирролидин (192 мг, 2,70 ммоль, 4,99 экв.), хлортриметилсилан (293 мг, 2,70 ммоль, 4,99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл) и солевым раствором (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 45% фазы В до 75% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 121,36 мг (34,4%) 2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил]ацетамида в виде твердого вещества белого цвета.

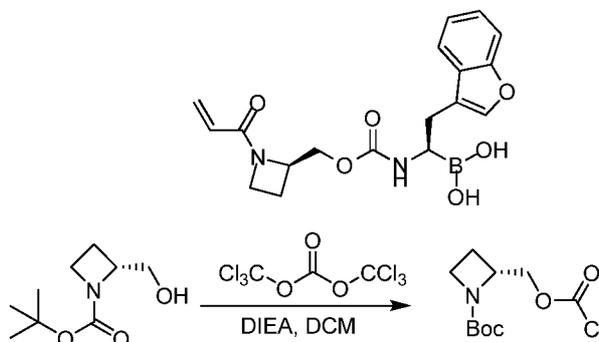


[0467] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)-N-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил]ацетамид (100 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), MeOH (4 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (46,8 мг, 0,46 ммоль, 2,996 экв.), гексан (4 мл), 1 н. HCl (4 мл). Полученный раствор перемешивали

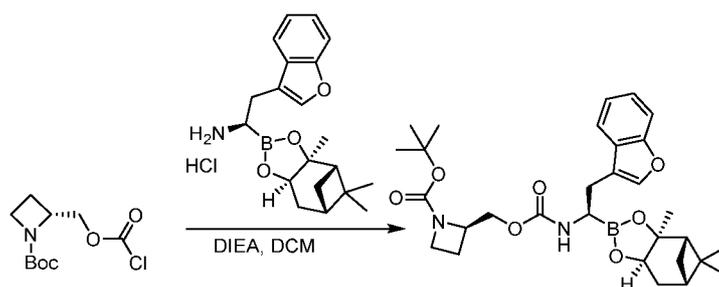
в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 30% фазы В до 60% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 43,81 мг (55,15%) ((R)-1-(2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетиламино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 501[M-17].

Пример 62

((R)-1-((((R)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновая кислота

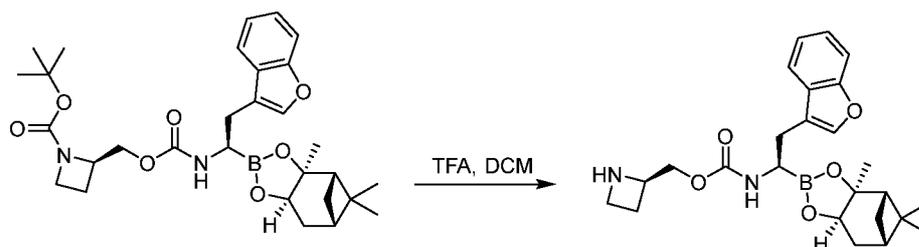


[0468] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (400 мг, 2,14 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (9,2 мл), DIEA (828 мг, 6,41 ммоль, 3,00 экв.). Затем добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (316 мг, 1,06 ммоль, 0,50 экв.) в дихлорметане (4 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь использовали непосредственно в следующем этапе.

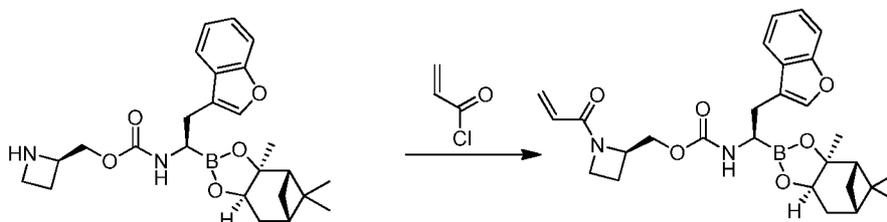


[0469] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (684 мг, 1,82 ммоль, 0,85 экв.), дихлорметан (17,6 мл), DIEA (828 мг, 6,41 ммоль, 3,00 экв.). Затем добавляли трет-бутил-(2R)-2-[[[(хлоркарбонил)окси]метил]азетидин-1-карбоксилат (533 мг, 2,13 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали солевым раствором (50 мл). Полученный раствор

экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 10). В итоге получали 700 мг (59%) трет-бутил-(2R)-2-([[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)метил]азетидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

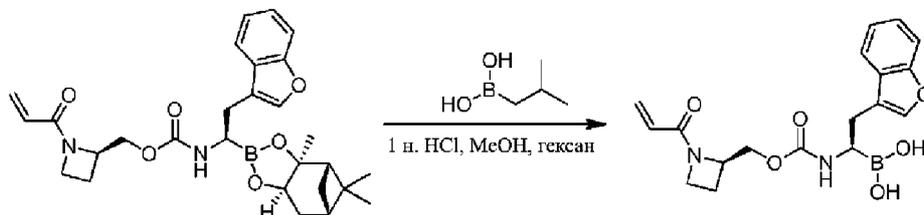


[0470] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-([[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)метил]азетидин-1-карбоксилат (700 мг, 1,27 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (14 мл), трифторуксусную кислоту (2,8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 573 мг (2R)-азетидин-2-илметил-N-([[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.



[0471] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (2R)-азетидин-2-илметил-N-([[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (573 мг, 1,27 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (14 мл), TEA (377 мг, 3,73 ммоль, 2,94 экв.), проп-2-еноил хлорид (137 мг, 1,51 ммоль, 1,19 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали соевым раствором (1 × 20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (1 × 30 мл), органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 45,0% ACN до 70,0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм.

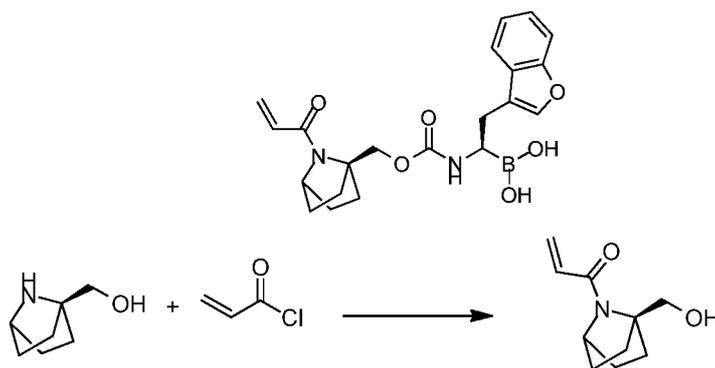
В итоге получали 150 мг (23%) [(2R)-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-ил] метил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



[0472] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [(2R)-1-(проп-2-еноил)азетидин-2-ил]метил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (130 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), метанол (6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (78 мг, 0,77 ммоль, 3,00 экв.), гексан (6 мл), 1 н. хлороводород (5 мл, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь промывали 3х гексаном (10 мл). Метаноловый слой разбавляли водой (12 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 10,0% ACN до 35,0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 40,1 мг (42%) ((R)-1-((((R)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 355[M-17].

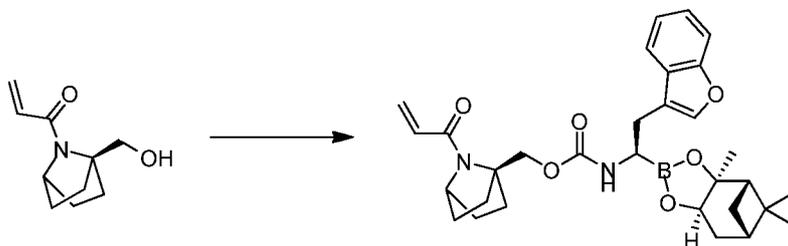
Пример 63

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновая кислота

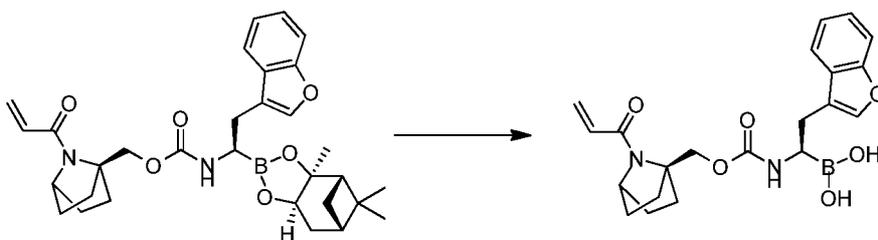


[0473] К смеси (7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанол (250 мг, 1,97 ммоль) в THF (5 мл) и насыщенном водн. NaHCO₃ (2 мл) по каплям добавляли акрилоилхлорид (178 мг, 1,97 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь

концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10–50% этилацетата в простом петролейном эфире с получением 210 мг 1-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она в виде бесцветного масла.



[0474] Бис(трихлорметил) карбонат (216 мг, 0,66 ммоль) в DCM (0,5 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (120 мг, 0,66 ммоль) и DIPEA (514 мг, 3,97 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (373 мг, 0,993 ммоль) и DIPEA (257 мг, 1,99 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 110 мг (7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде бесцветного твердого вещества.

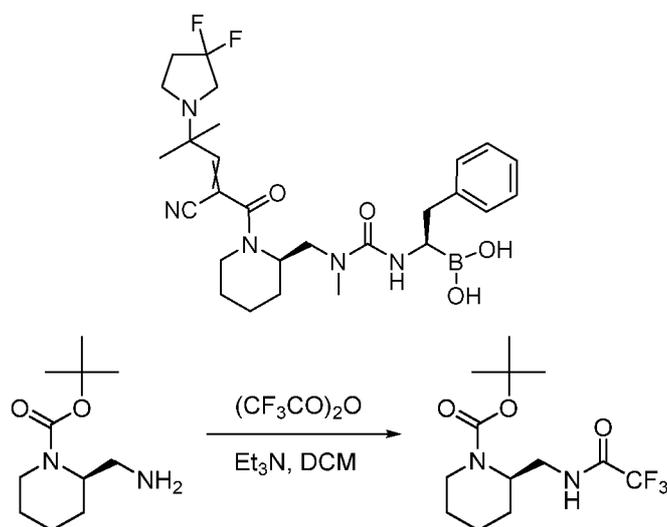


[0475] К раствору (7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (110 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилборную кислоту (62 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 3 ч и предположительного завершения реакции по данным ТСХ гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и водн. 1 н. NaHCO₃ (1 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали на гелевой колонке с получением 25 мг (R)-1-(((7-акрилоил-7-

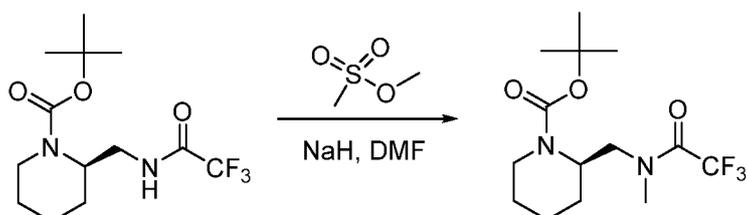
азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 435 [M+23].

Пример 64

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)-3-метилуреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота

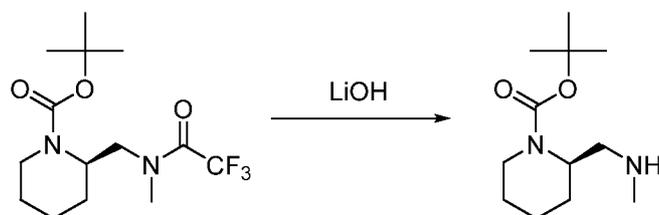


[0476] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 11,7 ммоль, 1 экв.), DCM (50 мл) и Et₃N (1,78 г, 17,6 ммоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли трифторацетил-2,2,2-трифторацетат (2,94 г, 14 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин. Полученный раствор промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с чистым простым петролейным эфиром с повышением до этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). В итоге получали 3,20 г трет-бутил-(2R)-2-[(трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

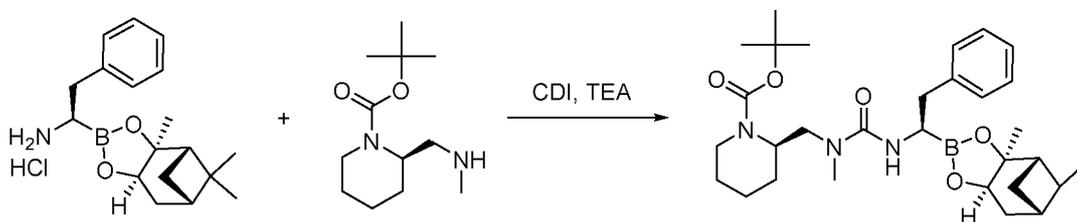


[0477] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-

[(трифторацетиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (3,20 г, 10,31 ммоль, 1,0 экв.) и DMF (32 мл). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. Добавляли 60-процентный NaH в масле (454 мг, 11,35 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли метилметансульфонат (1,37 г, 12,44 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение еще 2 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. раствора гидрокарбоната натрия (64 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с чистым простым петролевым эфиром с повышением до этилацетат : простой петролевым эфир (1 : 3). В итоге получали 2,5 г (75%) трет-бутил-(2R)-2-[(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

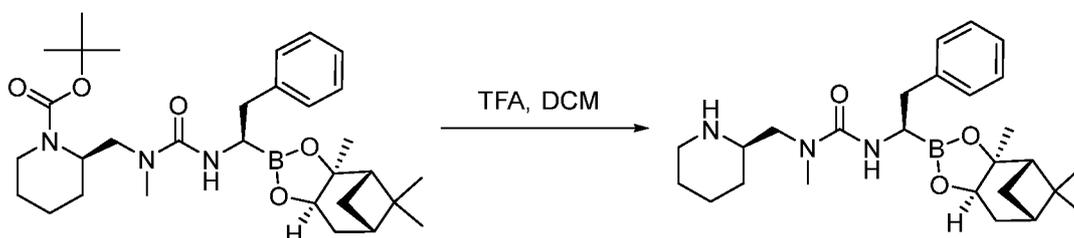


[0478] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[(2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 7,7 ммоль, 1 экв.) и MeOH (25 мл). Смесь перемешивали и добавляли раствор LiOH·H₂O (971 мг, 23,1 ммоль, 3 экв.) в воде (23 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (60 мл) и воде (60 мл). Два слоя разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,50 г (85%) трет-бутил-(2R)-2-[(метиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

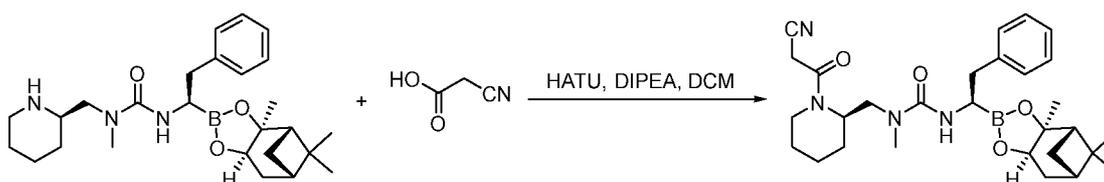


[0479] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (800 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.), ACN (16 мл), TEA (970 мг, 9,59 ммоль, 4 экв.) и карбонилдиимидазол (CDI) (1160 мг, 7,15 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при

комн. темп. и добавляли трет-бутил-(2R)-2-[(метиламино)метил]пиперидин-1-карбоксилат (282 мг, 1,2 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение еще 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (60 мл) и промывали соевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 900 мг (68%) трет-бутил-(2R)-2-[[метил-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]]декан-4-ил)этил)карбамоил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

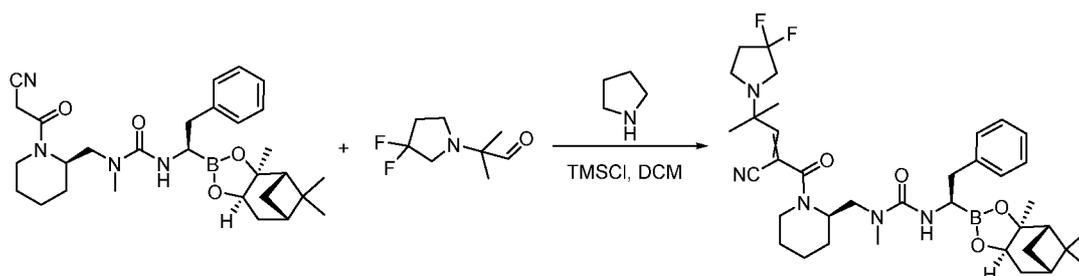


[0480] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(2R)-2-[[метил-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]]декан-4-ил)этил)карбамоил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (590 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.), DCM (12 мл) и TFA (2,4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 483 мг (99%) 3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пиперидин-2-илметил]мочевины в виде желтого масла.



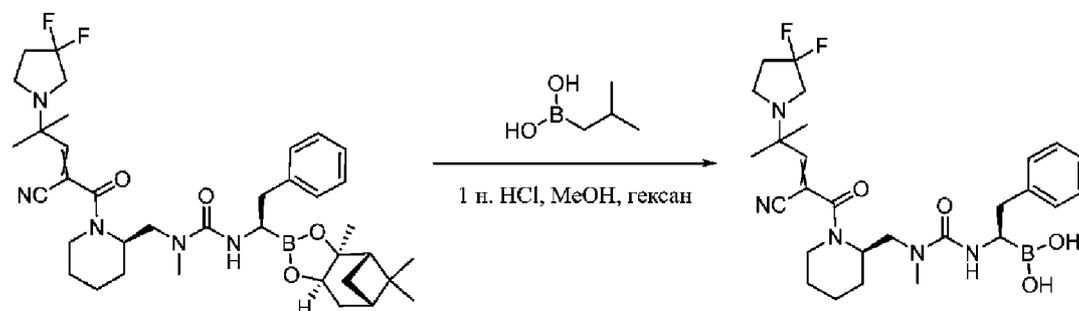
[0481] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]]декан-4-ил]этил]-3-[(2R)-пиперидин-2-илметил]мочевину (483 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.), DCM (12 мл), 2-цианоуксусную кислоту (136 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.), HATU (608 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (413 мг, 3,2 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (50 мл) и промывали соевым раствором (2 × 40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка:

силикагелевая С18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 430 мг (78%) 3-[[2-(2-цианоацетил)пиперидин-2-ил]метил]-3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0482] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 3-[[2-(2-цианоацетил)пиперидин-2-ил]метил]-3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевину (380 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.), DCM (19 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (388 мг, 2,2 ммоль, 3 экв.), пирролидин (260 мг, 3,66 ммоль, 5 экв.) и хлортриметилсилан (396 мг, 3,64 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (40 мл) и промывали солевым раствором (2 × 40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 200 мг (40%)

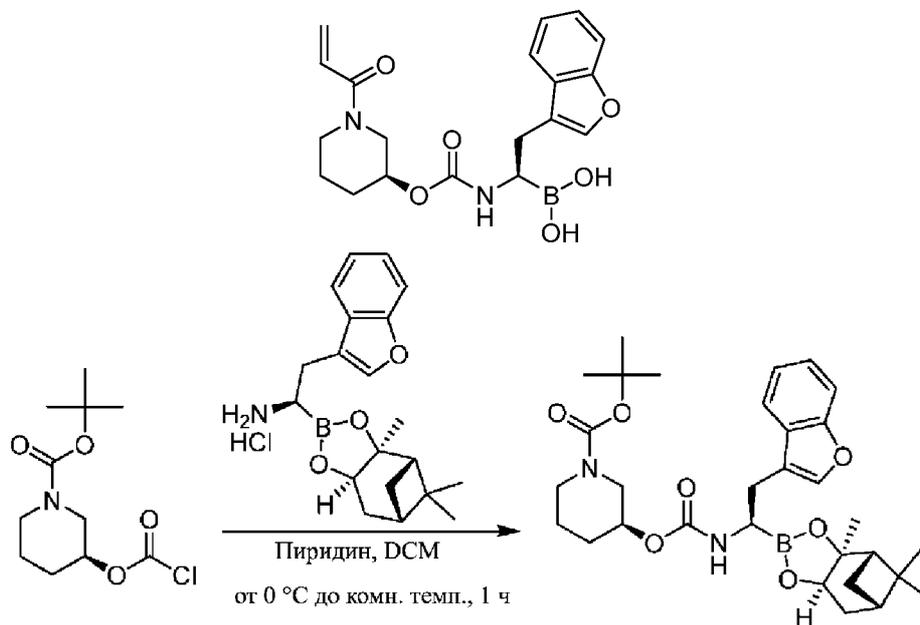
3-[[2-(2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]мочевины в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



[0483] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-[[[(2R)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-2-ил]метил]-3-метил-1-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]мочевину (200 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), (2-метилпропил)бороновую кислоту (90 мг, 0,88 ммоль, 3 экв.), MeOH (8 мл), гексан (8 мл) и 1 н. HCl (3 мл, 3,0 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали гексаном (2 × 20 мл). Водный слой высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: от 25% В до 45% В в течение 8 мин; 254 нм; Время удерж.: 7 мин. В результате получали 100 мг (63%) ((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)-3-метилуреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 528 [M-17].

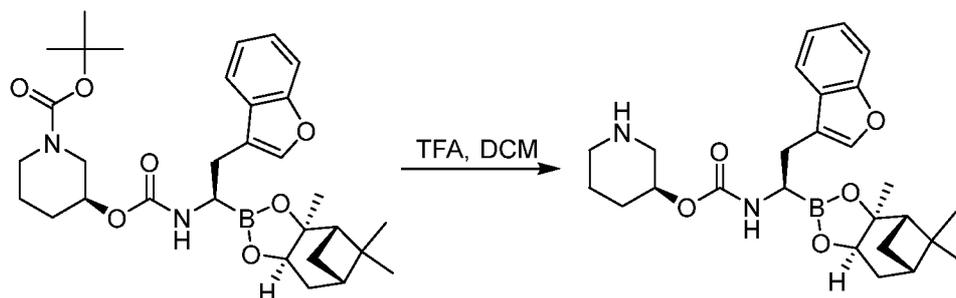
Пример 65

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновая кислота

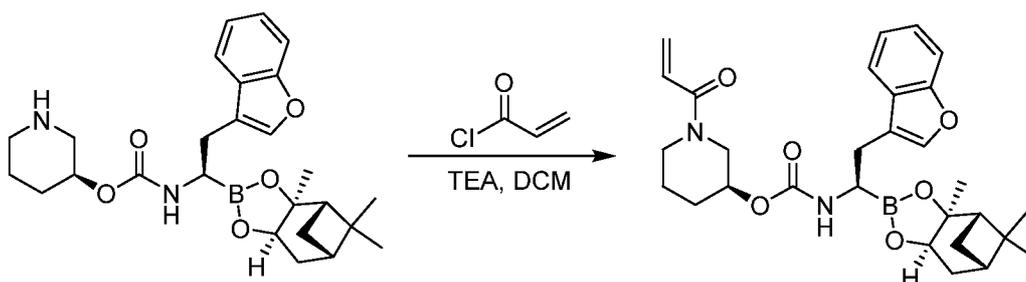


[0484] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор (1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида (793 мг, 2,11 ммоль, 0,85 экв.) в дихлорметане (16 мл) и пиридин (400 мг, 5,06 ммоль, 2 экв.). К этому раствору по каплям добавляли раствор трет-бутил-(3S)-3-

[(хлоркарбонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (654 мг, 2,48 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (12 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали соевым раствором (20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (20 : 80). В итоге получали 740 мг (53%) трет-бутил-(3S)-3-([(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

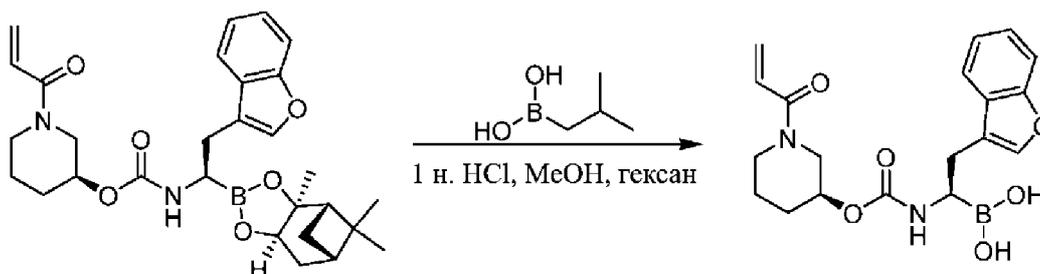


[0485] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор трет-бутил-(3S)-3-([(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусную кислоту (0,8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 164 мг неочищенного (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



[0486] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата (288 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл), TEA (187 мг, 1,85 ммоль, 3 экв.) и проп-2-еноил хлорид (67 мг, 0,74 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Полученный раствор

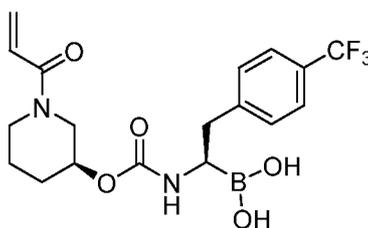
разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали соевым раствором (20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (50 : 50). В итоге получали 110 мг (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

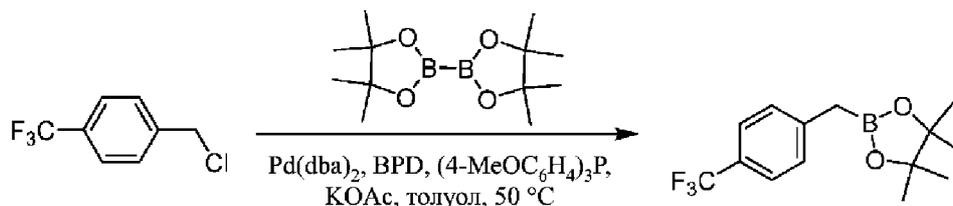


[0487] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамат (130 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), метанол (3 мл), гексан (3 мл), 1 н. HCl (3 мл) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (76 мг, 0,75 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 15,0% ACN до 35,0% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 30 мг (31%) ((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 386 [M-17], 409 [M+23].

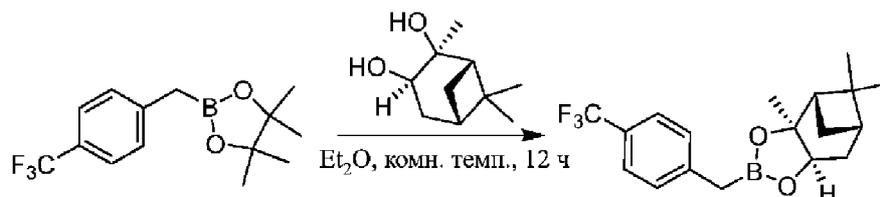
Пример 66

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновая кислота

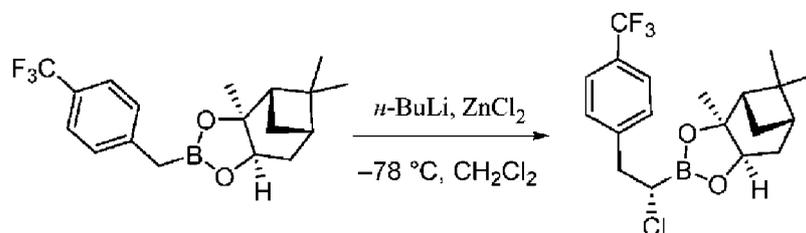




[0488] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали Pd(dba)₂ (264 мг, 0,46 ммоль, 0,03 экв.), (4-МеОС₆Н₄)₃Р (0,294 мл, 0,06 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,32 г, 17, ммоль, 1,1 экв.), КОАс (2,27 г, 23,13 ммоль, 1,5 экв.), толуол (90 мл) и 1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензол (3,0 г, 15,4 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при 50 °С. Твердые вещества фильтровали. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (0 : 100 – 3 : 97). В итоге получали 2,2 г (50%) 4,4,5,5-тетраметил-2-[[4-(трифторметил)фенил] метил]-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтой жидкости.

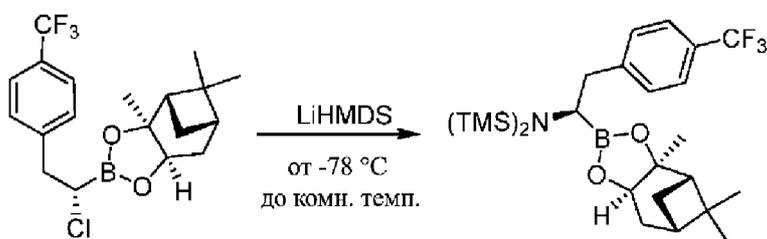


[0489] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4,4,5,5-тетраметил-2-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1,3,2-диоксаборолан (2,36 г, 8,25 ммоль, 1 экв.), Et₂O (30 мл) и (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбисцикло[3.1.1]гептан-2,3-диол (2,8 г, 16,5 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (0 : 100 – 3 : 97). В итоге получали 2,2 г (79%) (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде твердого вещества.

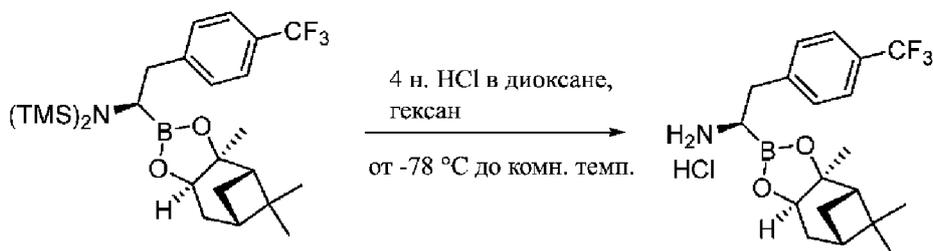


[0490] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали DCM (1,41 мл, 22,18 ммоль, 1,54 экв.), THF (20 мл). К этому раствору по каплям добавляли n-BuLi (2,5М в THF) (6,84 мл, 1,2 экв.) при -100 °С с

перемешиванием в течение 20 мин. К этой смеси по каплям добавляли раствор (1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана (4,82 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) с перемешиванием в течение 5 мин. К этой смеси по каплям добавляли ZnCl₂ (0,5M в THF, 22,8 мл, 0,8 экв.) при -78 °С. Полученный раствор оставляли для перемешивания в течение 16 ч в течение ночи при -78 °С и затем давали прогреться до комн. темп. Полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в гексане (100 мл). Полученную смесь промывали водн. раствором NH₄Cl (100 мл). Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 9). В итоге получали 4,8 г (87%) (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-1-хлор-2-[4-(трифторметил)фенил]этил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде светло-желтого масла.

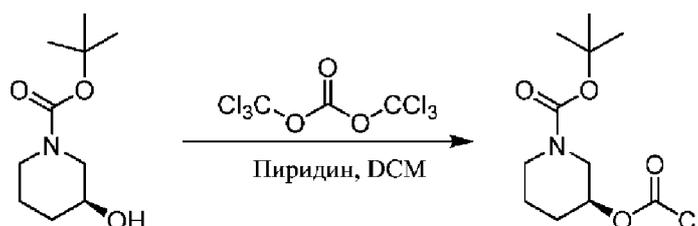


[0491] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-1-хлор-2-[4-(трифторметил)фенил]этил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан (4,8 г, 12,5 ммоль, 1 экв.) и THF (45 мл). К этой смеси добавляли LiHMDS (15 мл, 1M в THF, 1,2 экв.) при -78 °С. Полученный раствор сначала перемешивали в течение 16 ч при -78 °С и затем давали прогреться до комн. темп. Остаток растворяли в *n*-гексане (100 мл). Твердые вещества фильтровали. В итоге получали 6,0 г (94%) [(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин в виде твердого вещества желтого цвета.

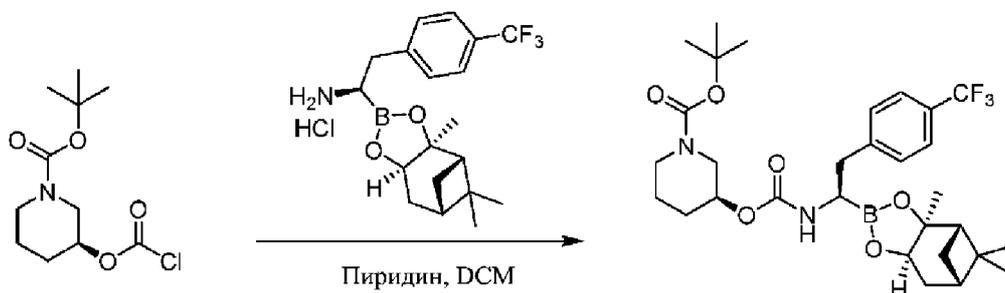


[0492] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали [(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин (6,0 г, 11,7 ммоль, 1 экв.). К этому раствору добавляли *n*-гексан

(100 мл). К этой смеси добавляли 4 н. HCl в диоксане (11,5 мл) при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при -78 °С с повышением до комн. темп. Твердые вещества собирали фильтрованием. В итоге получали 3,9 г (82%) (1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

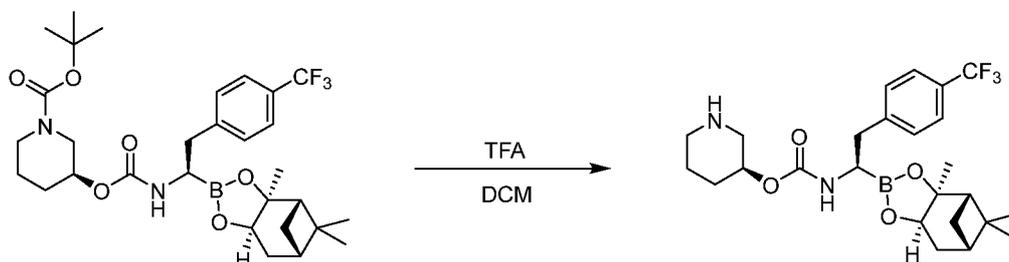


[0493] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 1 ммоль, 1 экв.). К этому твердому веществу добавляли DCM (2 мл), а затем пиридин (0,238 мл, 3 ммоль, 3 экв.). К этому раствору по каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (147,2 мг, 0,5 ммоль, 0,5 экв.) в DCM (4 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь использовали непосредственно в следующем этапе.

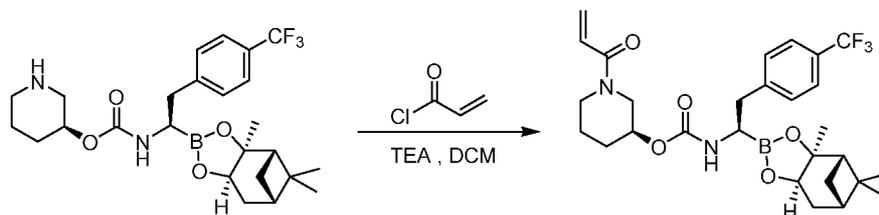


[0494] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (360 мг, 0,9 ммоль, 0,9 экв.), DCM (7 мл) и пиридин (0,238 мл). К этому раствору добавляли раствор трет-бутил-(3S)-3-[(хлоркарбонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (261 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в DCM (6 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C₁₈; подвижная фаза: ACN : вода (5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 330 мг (56%) трет-бутил-(3S)-3-[[[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-

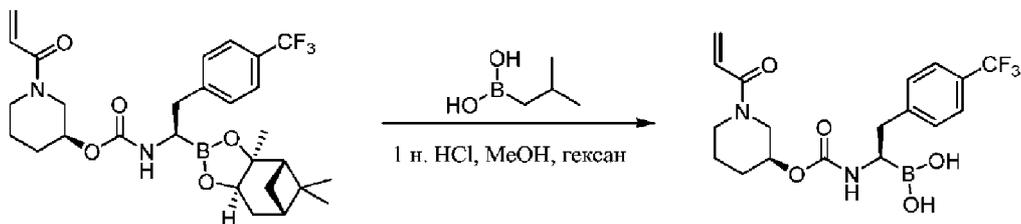
диока-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



[0495] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(3S)-3-(((1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диока-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 274 мг (99%) (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диока-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



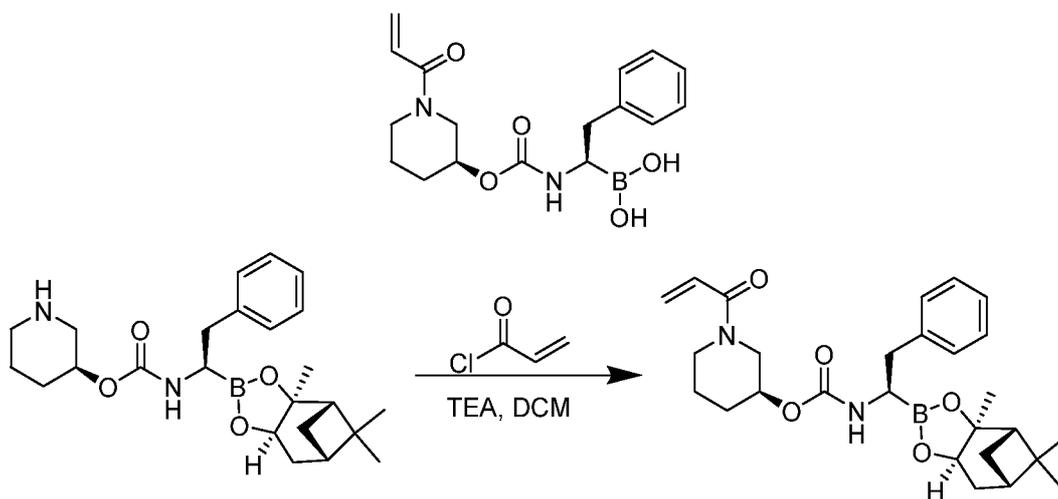
[0496] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диока-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамат (357 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), TEA (0,327 мл) и проп-2-еноил хлорид (0,095 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: ACN : вода (5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: УФ 220. В итоге получали 0,3 г (76%) (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диока-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



[0497] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (0,3 г, 0,55 ммоль, 1 экв.), MeOH (10 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (167 мг, 1,64 ммоль, 3 экв.), гексан (10 мл) и 1 н. HCl (10,9 мл, 20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 15% CH₃CN до 35% в течение 8 мин); детектор: 254 нм. В итоге получали 33,3 мг (15%) ((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 415 [M+1].

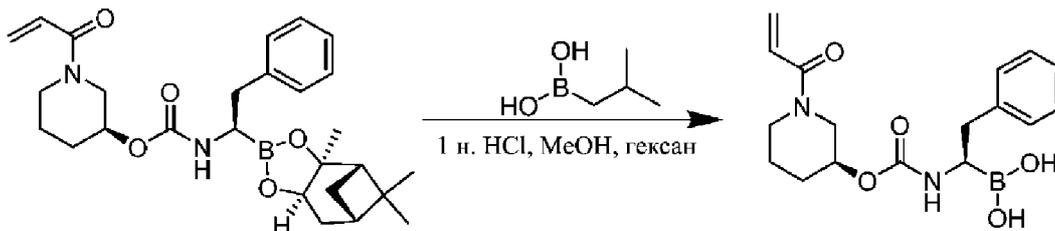
Пример 67

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0498] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (270 мг, 0,63 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), TEA (194,2 мг, 1,92 ммоль, 3 экв.) и проп-2-еноил хлорид (87,1 мг, 0,96 ммоль, 1,52 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл).

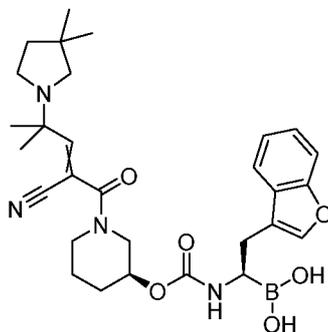
Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 221 мг (73%) (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета.

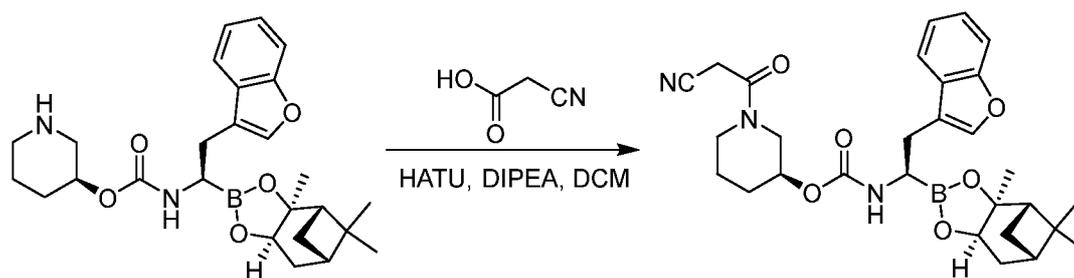


[0499] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (208 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.), MeOH (6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (132,9 мг, 1,30 ммоль, 3 экв.) и гексан (6 мл), 1 н. HCl (9 мл). Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 35,0% ACN до 59,0% в течение 7 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 57 мг (38%) ((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты. ЖХ-МС m/z: 369 [M+23].

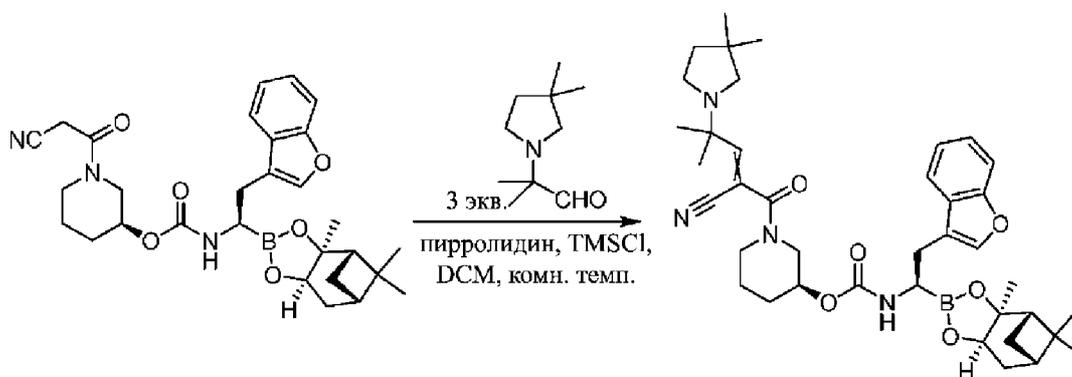
Пример 68

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновая кислота



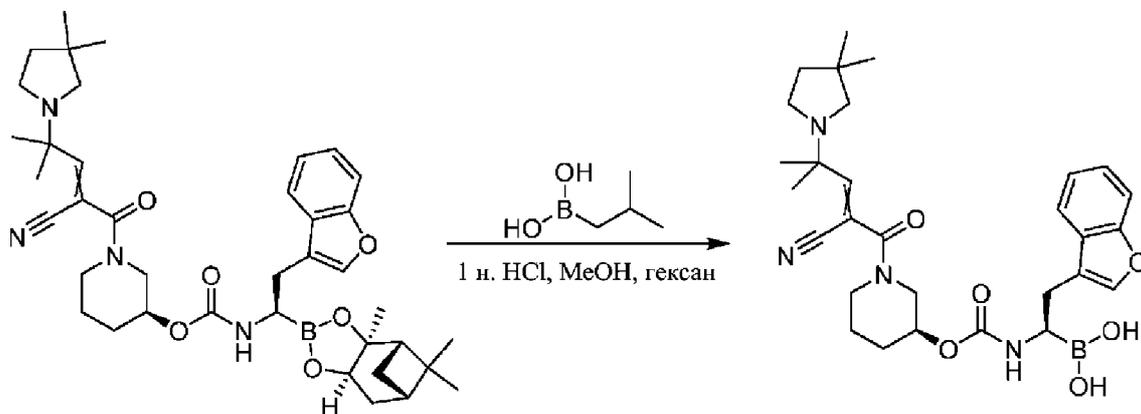


[0500] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата (164 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл), DIEA (136 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (45 мг, 0,53 ммоль, 1,5 экв.) и HATU (200 мг, 0,53 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали хлоридом натрия (10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (60 : 40). В итоге получали 100 мг (53%) (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



[0501] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата (190 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл), 2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (181 мг, 1 ммоль, 3 экв.), пирролидин (127 мг, 1,8 ммоль, 5 экв.) и TMSCl (194 мг, 1,8 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (70 : 30). В итоге получали 150 мг (62%) (3S)-1-[2-

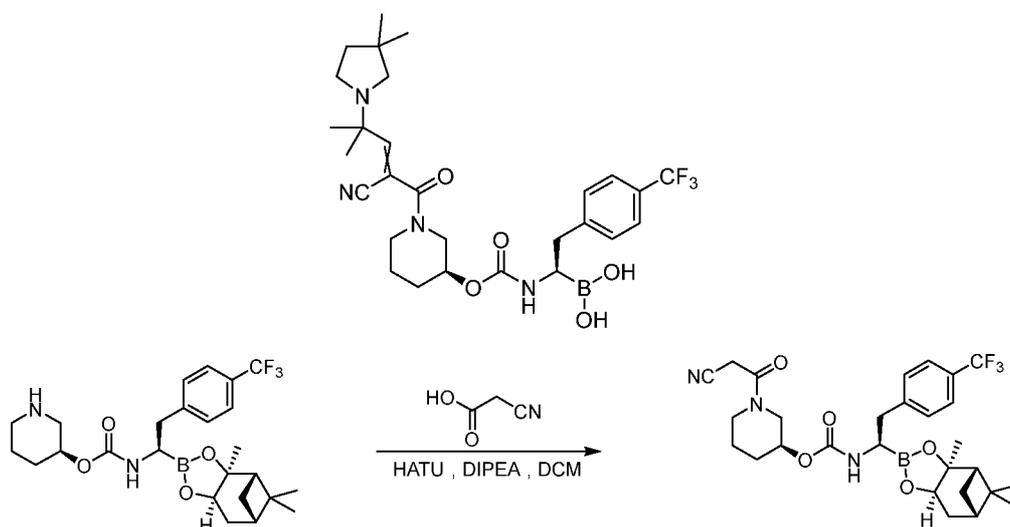
циано-2-[2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-2-метилпропилен]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



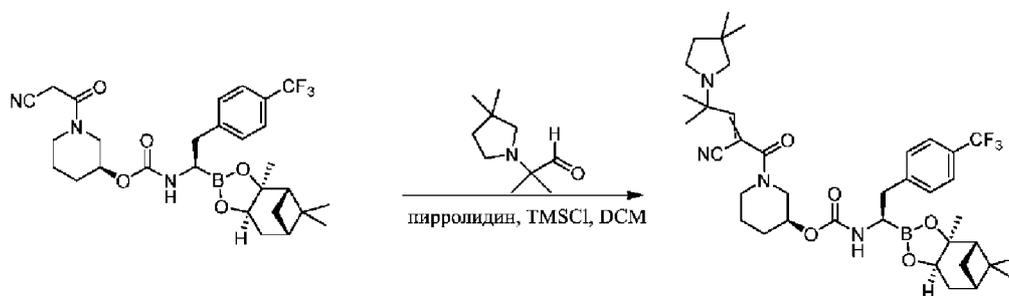
[0502] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-2-метилпропилен]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (140 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.), метанол (4 мл), гексан (4 мл), 1 н. HCl (4 мл) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (63 мг, 0,62 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD; 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 39% ACN до 63% в течение 4 мин); детектор: 254 нм. В итоге получали 26 мг (23%) ((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 551 [M+1].

Пример 69

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновая кислота

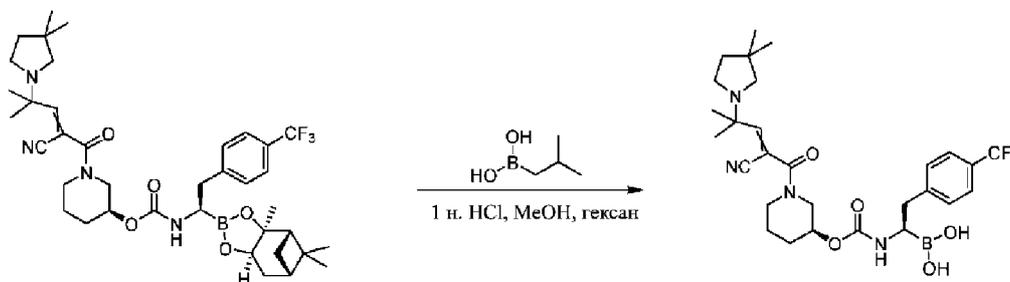


[0503] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (274 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), DIEA (0,29 мл, 3 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (71 мг, 0,83 ммоль, 1,5 экв.) и HATU (633 мг, 1,66 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (50 мл) и соевым раствором (100 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C₁₈; подвижная фаза: ACN : вода (5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 1 ч; детектор: 220 нм. В итоге получали 290 мг (93%) (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



[0504] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-

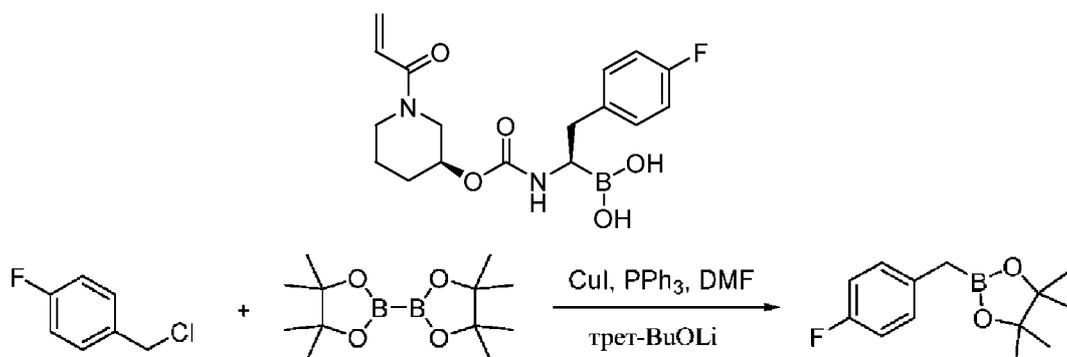
триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (290 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), 2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (262 мг, 1,55 ммоль, 3 экв.), пирролидин (0,212 мл, 5 экв.), TMSCl (0,223 мл, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали солевым раствором (2 × 100 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C₁₈; подвижная фаза: ACN : вода (5 : 95) с повышением до ACN : вода (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 205 мг (56%) (S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета.



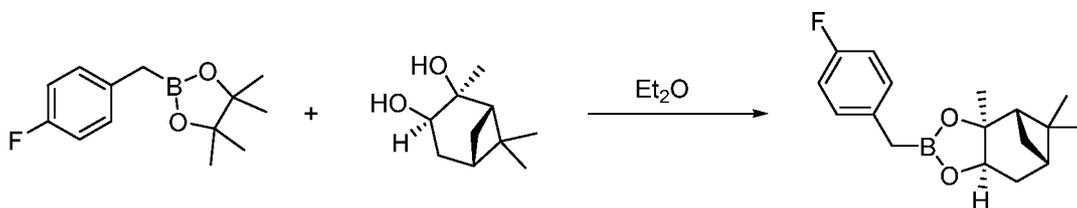
[0505] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат, (260 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), MeOH (8 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (112 мг, 1,1 ммоль, 3 экв.), гексан (8 мл) и 1 н. HCl (3,6 мл, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Метаноловую фазу высушивали в лиофилизаторе. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C₁₈ OBD; 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% TFA) и ACN (от 25% до 34% в течение 10 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 67 мг (32%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 579 [M+1].

Пример 70

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота

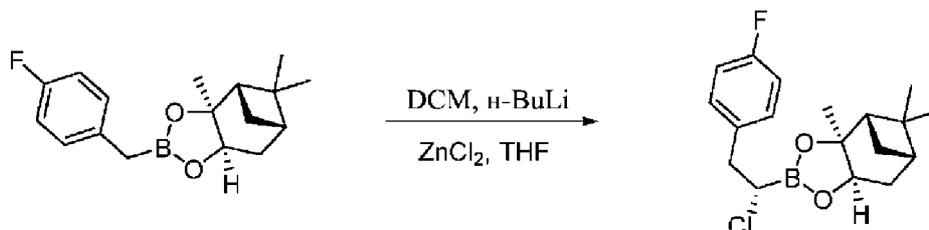


[0506] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-(хлорметил)-4-фторбензол (15 г, 103,75 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (29 г, 114,20 ммоль, 1,1 экв.), CuI (2 г, 10,4 ммоль, 0,1 экв.), PPh₃ (2,73 г, 10,4 ммоль, 0,1 экв.) и DMF (150 мл). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. К этой смеси по каплям добавляли (трет-бутокси)литий (13,3 г, 166 ммоль, 1,6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь разбавляли солевым раствором (225 мл) и этилацетатом (225 мл). Твердые вещества фильтровали. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с чистым простым петролейным эфиром с повышением до этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). В итоге получали 15,3 г (62%) 2-[(4-фторфенил)метил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла.

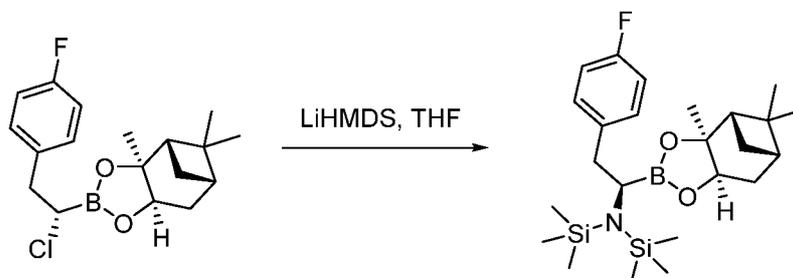


[0507] В круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-[(4-фторфенил)метил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (15,3 г, 64,8 ммоль, 1 экв.), (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2,3-диол (14,3 г, 84 ммоль, 1,3 экв.) и этоксиэтан (153 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали солевым раствором (160 мл). Водный

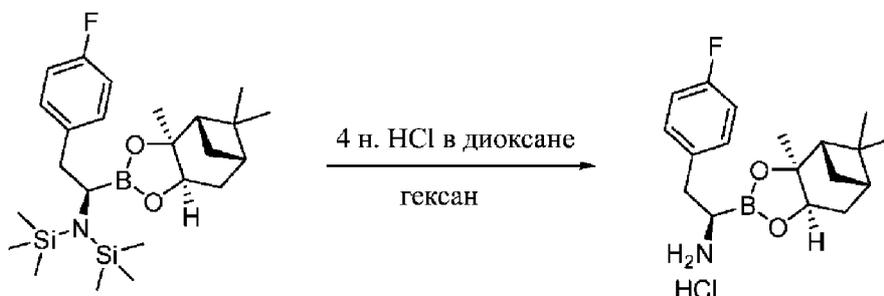
слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с чистым простым петролейным эфиром с повышением до этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). В итоге получали 16,7 г (89%) (1S,2S,6R,8S)-4-[(4-фторфенил)метил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде бесцветного масла.



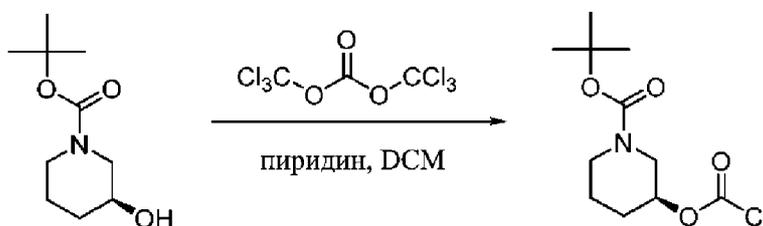
[0508] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали THF (110 мл) и DCM (7,60 г, 89,5 ммоль, 1,5 экв.). Раствор охлаждали до -100 °С. К полученному раствору по каплям добавляли n-BuLi (2,5М в гексане, 28 мл, 70 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при -100 °С. Раствор (1S,2S,6R,8S)-4-[(4-фторфенил)метил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана (16,7 г, 58 ммоль, 1 экв.) в THF (57 мл) по каплям добавляли к охлажденной смеси в течение 15 мин. Через 5 мин к охлажденной смеси по каплям добавляли ZnCl₂ (0,5М в THF, 105 мл, 52,5 ммоль, 0,9 экв.) в течение 10 минут. Полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и насыщенном водном растворе NH₄Cl (300 мл). Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с чистым простым петролейным эфиром с повышением до этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 3). В итоге получали 17,5 г (90%) (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-1-хлор-2-(4-фторфенил)этил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декана в виде бесцветного масла.



[0509] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1S,2S,6R,8S)-4-[(1S)-1-хлор-2-(4-фторфенил)этил]-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан (17,5 г, 52 ммоль, 1 экв.) и THF (175 мл). Раствор охлаждали до -78 °С. К полученной смеси по каплям добавляли раствор LiHMDS в THF (1,0M, 62,4 мл, 62,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученной смеси давали прогреться до комн. темп. и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли гексан (300 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Твердые вещества фильтровали. Остаток на фильтре промывали гексаном (150 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. В итоге получали 18,2 г (76%) [(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин в виде светло-желтого масла.

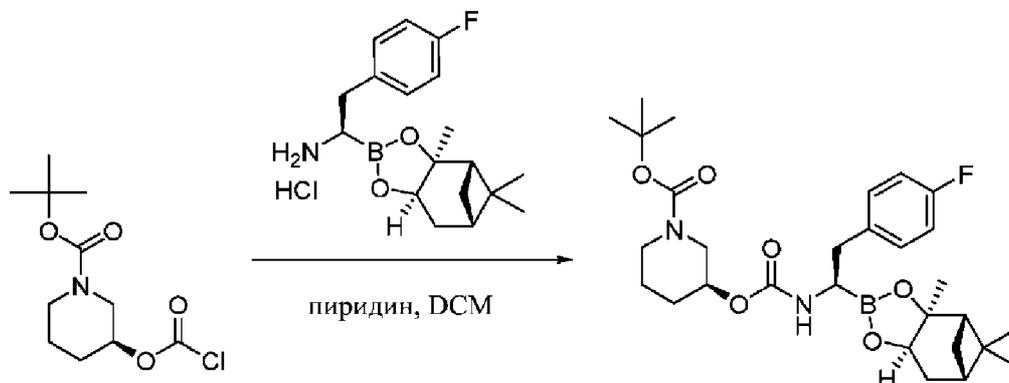


[0510] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали [(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]бис(триметилсилил)амин (18,2 г, 39,5 ммоль, 1 экв.) и гексан (182 мл). Смесь охлаждали до -78 °С. К полученной смеси по каплям добавляли 4 н. HCl в диоксане (29,7 мл, 119 ммоль, 3 экв.). Полученной смеси давали прогреться до комн. темп. и затем перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали гексаном (90 мл) и высушивали в вакууме. В итоге получали 11,7 г (84%) (1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

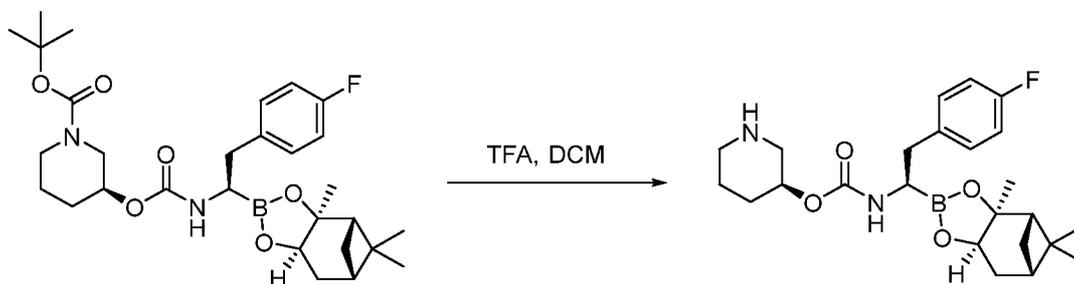


[0511] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 1 ммоль, 1 экв.), DCM (4 мл) и пиридин (236 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Смесь

перемешивали и охлаждали до 0 °С. К охлажденной смеси по каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (148 мг, 0,5 ммоль, 0,5 экв.) в DCM (2 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и использовали непосредственно на следующем этапе.

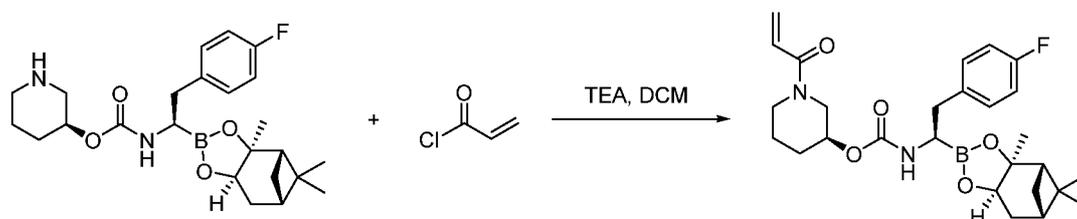


[0512] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (284 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.), DCM (4 мл) и пиридин (236 мг, 3 ммоль, 3,7 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. К охлажденной смеси добавляли суспензию трет-бутил-(3S)-3-[(хлоркарбонил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (262 мг, 1 ммоль, 1,24 экв.) в DCM. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Полученную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали солевым раствором (2 × 20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 50 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 250 мг (57%) трет-бутил-(3S)-3-([(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

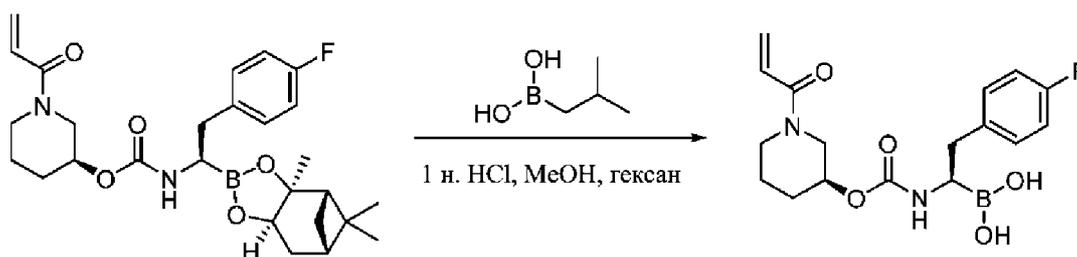


[0513] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-([(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси]пиперидин-1-

карбоксилат (250 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 204 мг (99%) (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



[0514] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (204 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл) и TEA (140 мг, 1,38 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. К этой охлажденной смеси по каплям добавляли проп-2-еноил хлорид (51 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Полученный раствор разбавляли DCM (30 мл) и промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 160 мг (70%) (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде бесцветного масла.

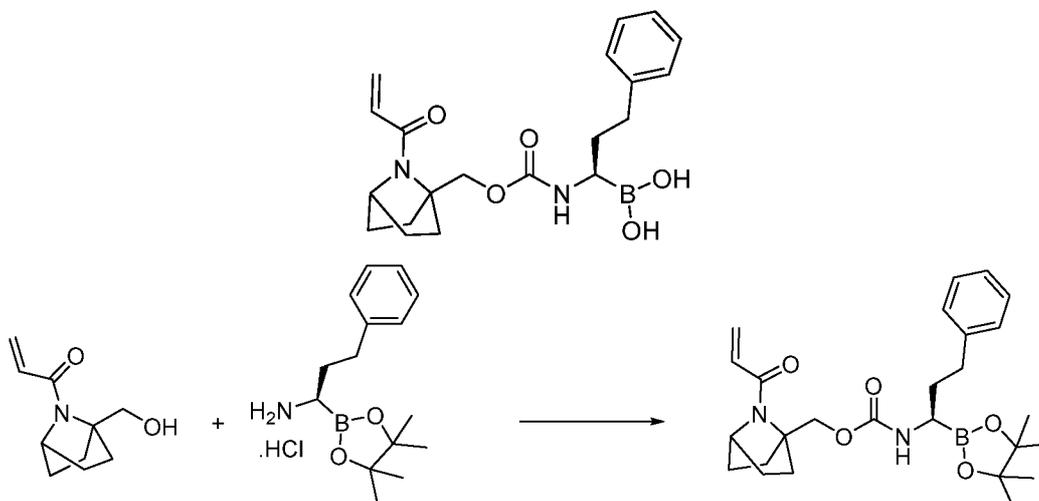


[0515] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (160 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), метанол (5 мл), гексан (5 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (99 мг, 1 ммоль, 3 экв.) и 1 н. HCl (3,2 мл, 3,2 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Два слоя разделяли. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали гексаном (2 ×

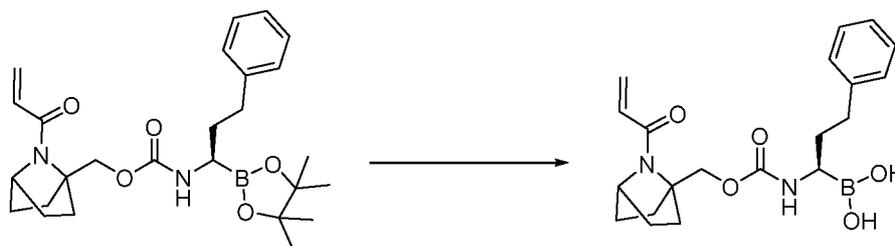
20 мл). Водный слой высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O); Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: от 14% В до 44% В в течение 8 мин; УФ 254 нм; Время удерж.: 5,62 мин. В результате получали 50 мг (43%) ((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 347 [M-17].

Пример 71

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновая кислота



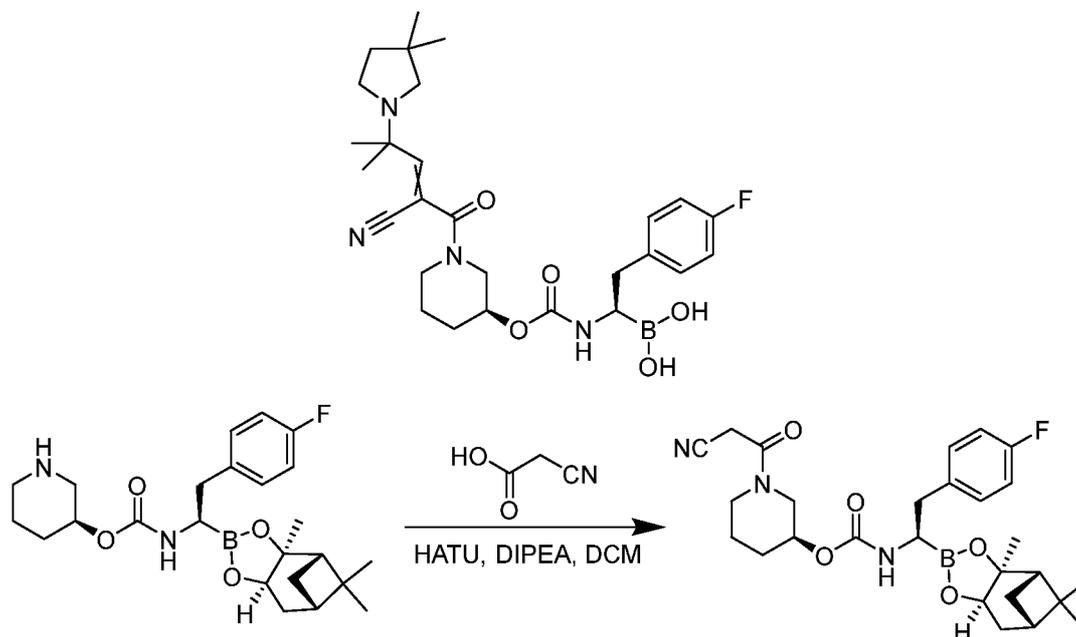
[0516] Бис(трихлорметил) карбонат (206 мг, 0,69 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропан-2-он-1-ол (140 мг, 0,77 ммоль) и DIPEA (599 мг, 4,63 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Эту полученную смесь по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-3-фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-амин гидрохлорида (345 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA (449 мг, 3,48 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл), затем соевым раствором (5 мл) и затем высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((1s,4S)-7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-3-фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, 28%).



[0517] К раствору ((1*s*,4*S*)-7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((*R*)-3-фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)карбамата (100 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гексаны (4 мл) и 1 н. HCl (2 мл), а затем изобутилборную кислоту (44 мг, 0,4 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и водн. 1 н. раствором NaHCO₃ (2 мл), а затем лиофилизировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (49 мг, 59%).

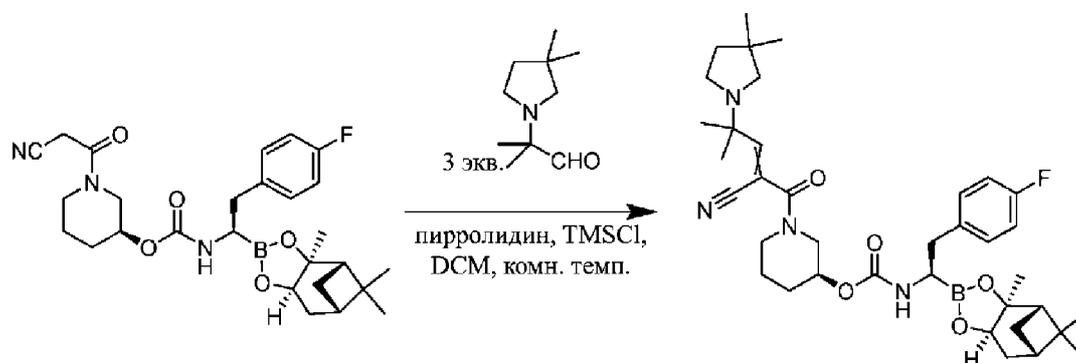
Пример 72

((*R*)-1-((((*S*)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота

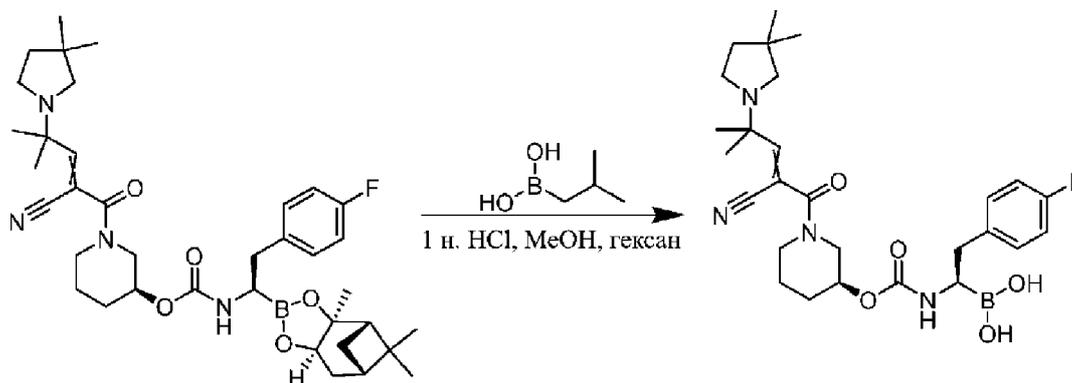


[0518] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (3*S*)-пиперидин-3-ил-N-[(1*R*)-2-(4-фторфенил)-1-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (240 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), DIPEA (214 мг, 1,65 ммоль, 3 экв.), 2-

цианоуксусную кислоту (47 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (314 мг, 0,83 ммоль, 1,5 экв.) в указанном порядке добавления. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: АСN : Н₂O (5 : 95) с повышением до АСN : Н₂O (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 250 мг (91%) (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.



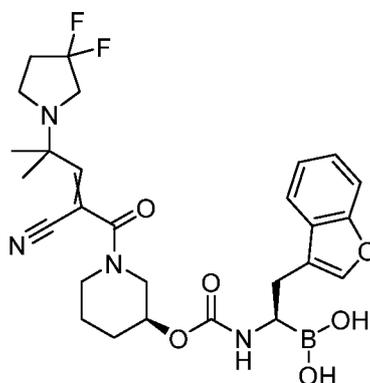
[0519] В круглодонную колбу объемом 25 мл помешали (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (245 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), 2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (243 мг, 1,44 ммоль, 3 экв.), пирролидин (170 мг, 2,4 ммоль, 5 экв.) и хлортриметилсилан (260 мг, 2,4 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая С18; подвижная фаза: АСN : Н₂O (5 : 95) с повышением до АСN : Н₂O (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 166 мг (52%) (S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

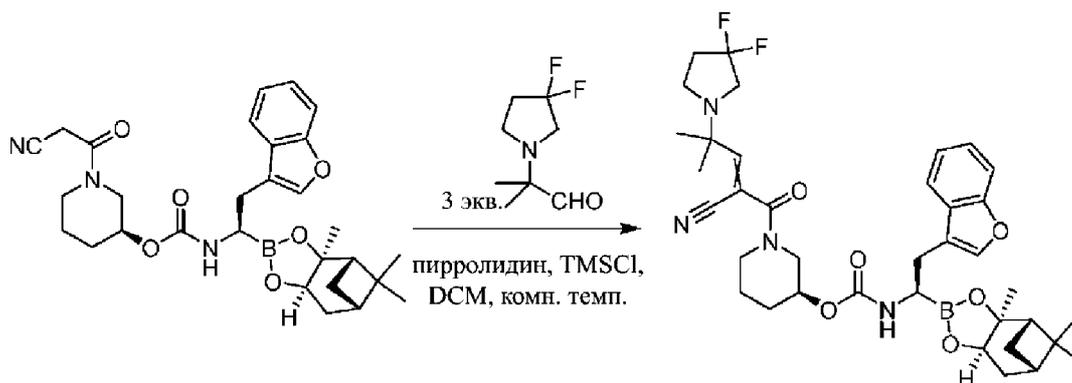


[0520] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (220 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.), MeOH (7 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (102 мг, 1 ммоль, 3 экв.), гексан (7 мл) и 1 н. HCl (7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Метаноловый слой разбавляли водой (25 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 33% фазы В до 63% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 92 мг (52%) ((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 529 [M+1].

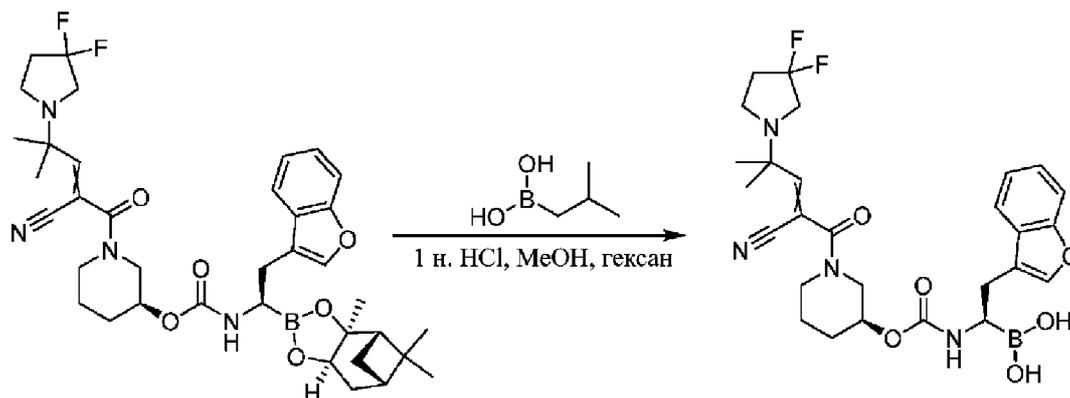
Пример 73

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновая кислота





[0521] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата (230 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (4 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (230 мг, 1,30 ммоль, 3 экв.), пирролидин (153 мг, 0,86 ммоль, 5 экв.) и TMSCl (234 мг, 2,15 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (30 : 70). В итоге получали 160 мг (54%) (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде бесцветного масла.

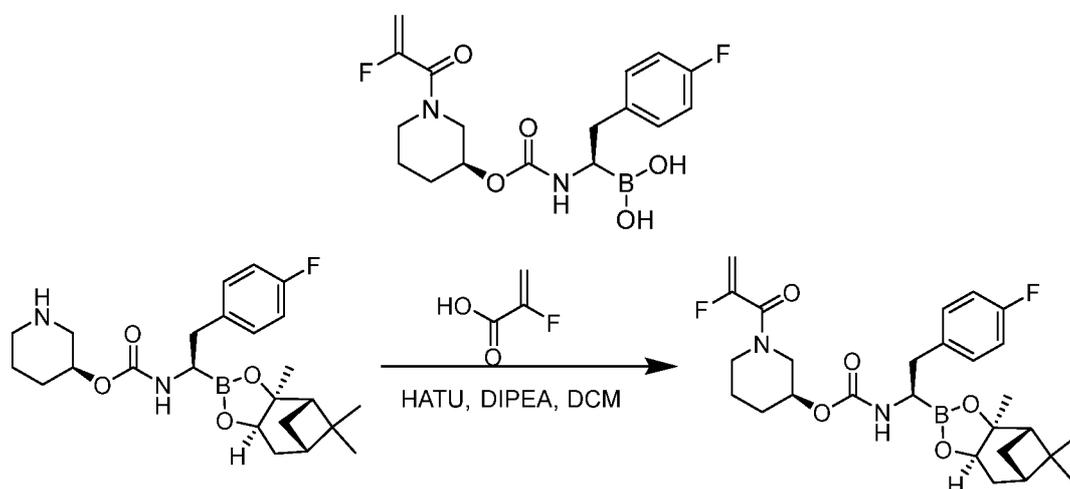


[0522] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(1-бензофуран-3-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (130 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.), MeOH (4 мл), гексан (4 мл), 1 н. HCl (4 мл) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (57,4 мг, 0,56 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали

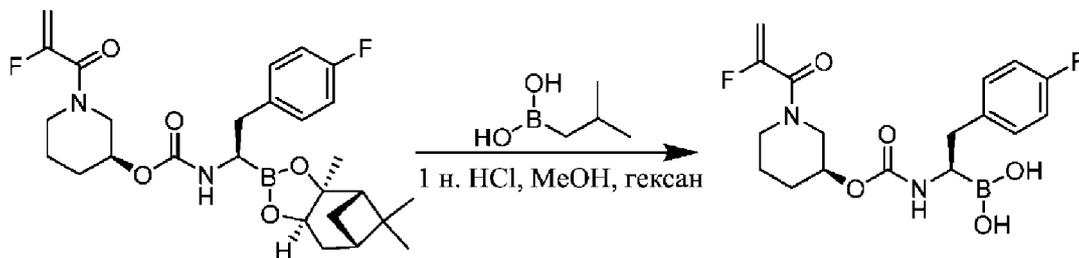
в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 34% CH₃CN до 64% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 59 мг (55%) ((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 559 [M+1].

Пример 74

((R)-1-((((S)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



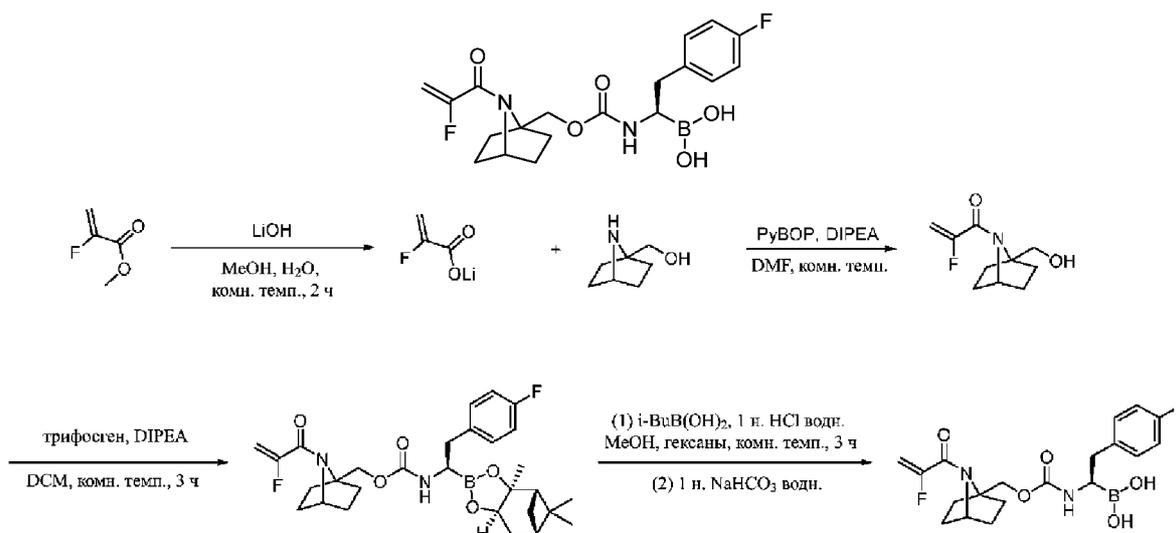
[0523] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (155 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), DIPEA (145,2 мг, 1,12 ммоль, 3,22 экв.), 2-фторпроп-2-еновую кислоту (32 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) и HATU (202,9 мг, 0,53 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 100) с повышением до ACN : H₂O (99 : 1) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 157 мг (87%) (3S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.



[0524] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (189,0 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), а затем MeOH (6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (112 мг, 1,10 ммоль, 3 экв.), гексан (6 мл) и 1 н. HCl (7,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Метаноловый слой разбавляли водой (25 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 15% фазы В до 45% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/220 нм. В итоге получали 52 мг (37%) ((R)-1-((((S)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 365 [M-17].

Пример 75

(R)-1-((((7-(2-фторакилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



[0525] К перемешиваемому раствору метил-2-фторакилат (1 г, 9,61 ммоль) в MeOH : H₂O = 10 : 1 (10 мл) добавляли LiOH (460,16 мг, 19,22 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь

перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-фторакрилата лития (1,05 г). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без очистки.

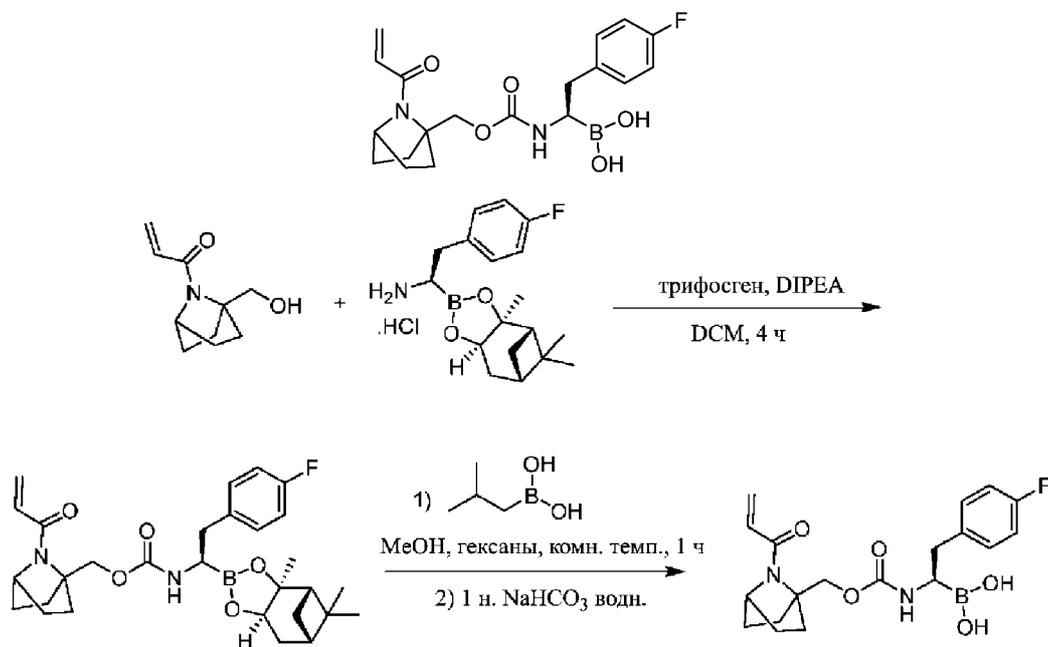
[0526] К смеси неочищенного 2-фторакрилата лития (215 мг), (7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанола (200 мг, 1,57 ммоль) и DIPEA (867 мг, 6,72 ммоль) добавляли CH_3CN (10 мл), а затем бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний гексафторфосфат (PyBOP) (1,17 г, 2,24 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10–50% этилацетата в простом петролейном эфире с получением 2-фтор-1-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (114 мг, 26%) в виде бесцветного масла.

[0527] Бис(трихлорметил) карбонат (170 мг, 0,572 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-фтор-1-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (114 мг, 0,572 ммоль) и DIPEA (222 мг, 1,72 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (202 мг, 0,572 ммоль) и DIPEA (222 мг, 1,72 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((1s,4S)-7-(2-фторакрилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (180 мг, 58%).

[0528] К раствору ((1s,4S)-7-(2-фторакрилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (180 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилбороновую кислоту (101,48 мг, 0,995 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 3 ч гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и водн. 1 н. NaHCO_3 (1 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка C8) с получением (R)-1-(((7-(2-фторакрилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (49 мг, 36%).

Пример 76

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



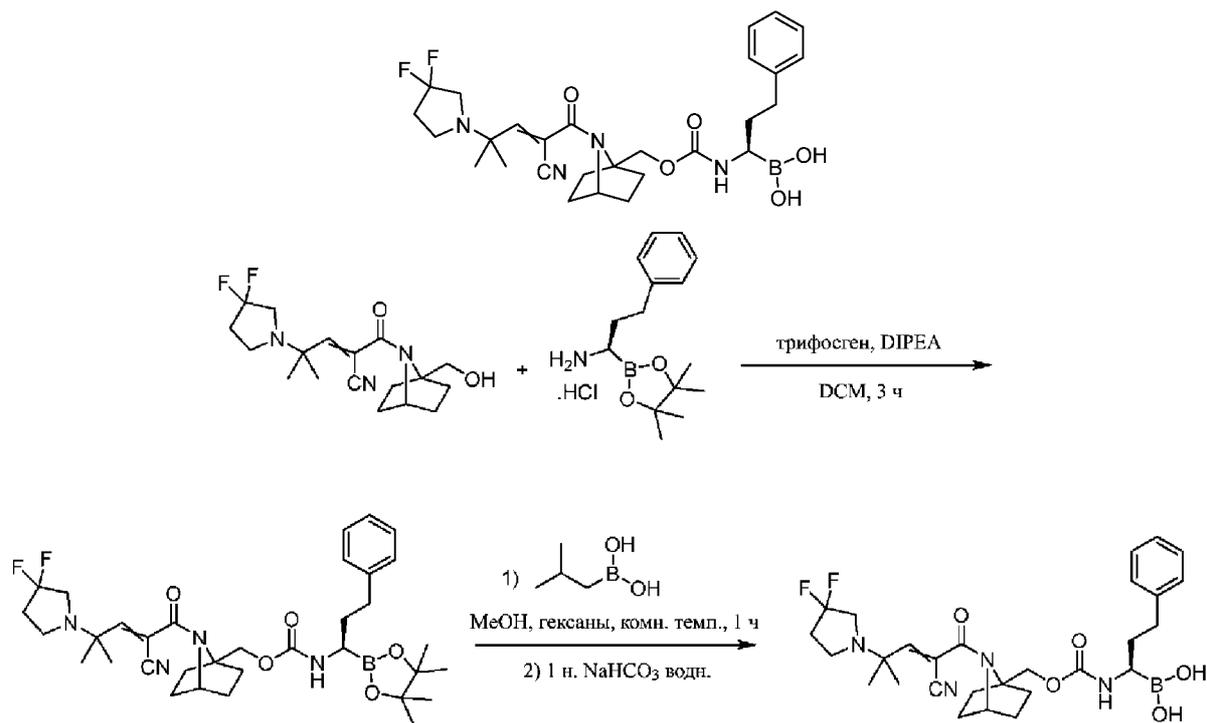
[0529] Бис(трихлорметил) карбонат (206 мг, 0,69 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (140 мг, 0,77 ммоль) и DIPEA (599 мг, 4,63 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (409 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA (449 мг, 3,48 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (150 мг, 36%).

[0530] К раствору (7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (150 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гексаны (4 мл) и 1 н. HCl (2 мл), а затем изобутилборную кислоту (44 мг, 0,4 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и 1 н.

водным раствором NaHCO_3 (2 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (62 мг, 55%).

Пример 77

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновая кислота



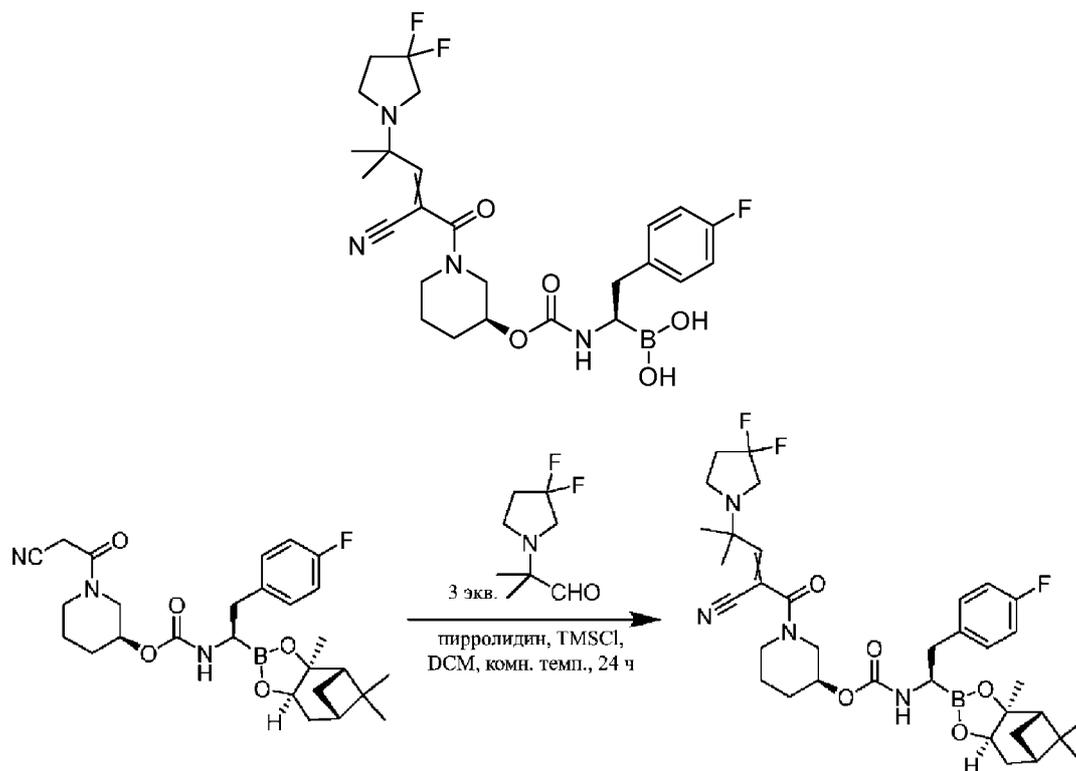
[0531] Бис(трихлорметил) карбонат (106 мг, 0,36 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (140 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (307 мг, 2,38 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-3-фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропан-1-амин гидрохлорида (177 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (230 мг, 1,78 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 и, наконец, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((1s,4s)-7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-3-

фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, 39%).

[0532] К раствору ((1*s*,4*S*)-7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((*R*)-3-фенил-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропил)карбамата (100 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гексаны (4 мл) и 1 н. HCl (2 мл), а затем изобутилборную кислоту (64 мг, 0,62 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) с последующим разбавлением 1 н. водным раствором NaHCO₃ (2 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (64 мг, 73%).

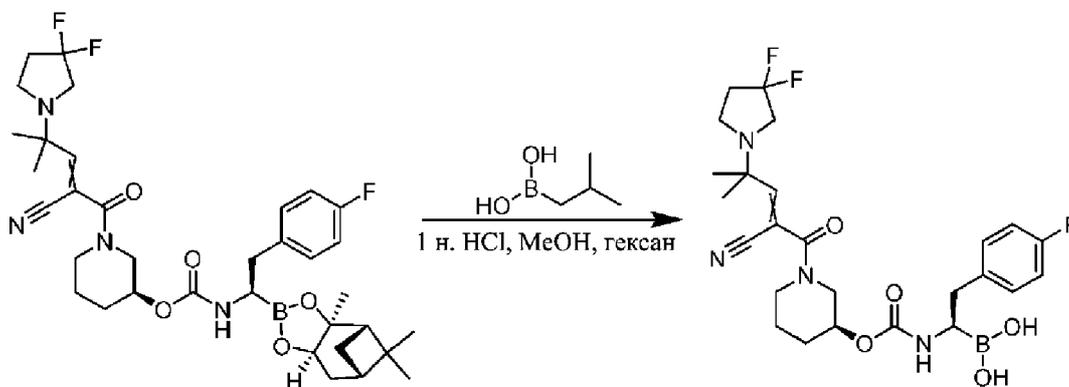
Пример 78

((*R*)-1-((((*S*)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



[0533] В круглодонную колбу объемом 25 мл помешали (3*S*)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-*N*-[(1*R*)-2-(4-фторфенил)-1-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этил]карбамат (200 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.), а затем

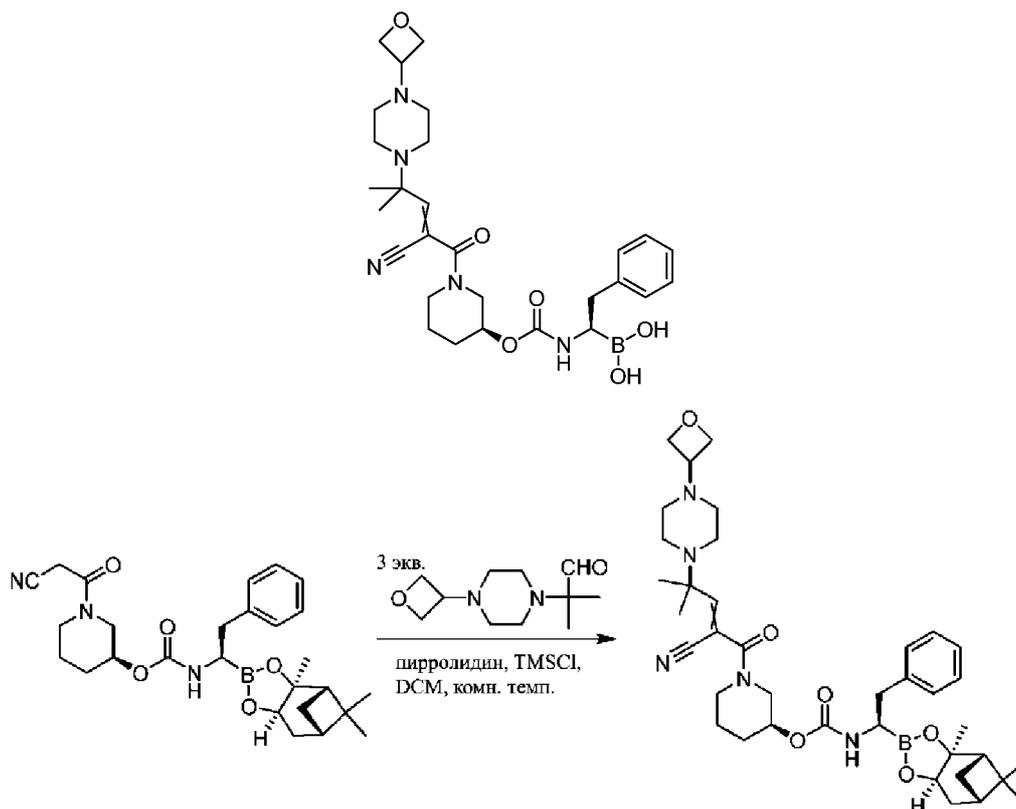
DCM (5 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (210 мг, 1,2 ммоль, 3 экв.), пирролидин (140 мг, 1,97 ммоль, 5 экв.) и хлортриметилсилан (210 мг, 1,93 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (100 : 0) в течение 60 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 170 мг (65%) (S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого масла.



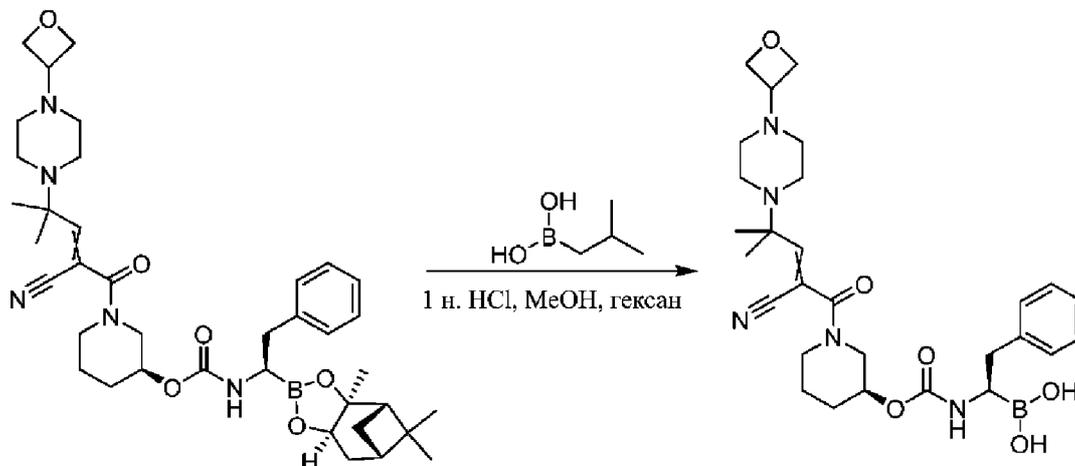
[0534] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (1327 мг, 1,98 ммоль, 1 экв.), MeOH (30 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (605 мг, 5,94 ммоль, 3 экв.), гексан (30 мл) и 1 н. HCl (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD; 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 34% фазы В до 40% в течение 13 мин; детектор: УФ 220/254 нм. В итоге получали 396 мг (37%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 519 [M-17].

Пример 79

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



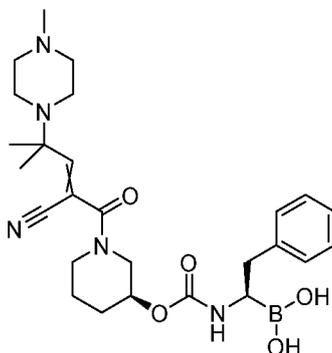
[0535] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата (300 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл), 2-метил-2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пропаналь (387 мг, 1,82 ммоль, 3 экв.), пирролидин (216 мг, 3,04 ммоль, 5 экв.) и TMSCl (330 мг, 3,04 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (5 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (99 : 1). В итоге получали 310 мг (74%) (3S)-1-(2-циано-2-[2-метил-2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пропилиден]ацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде бесцветного масла.

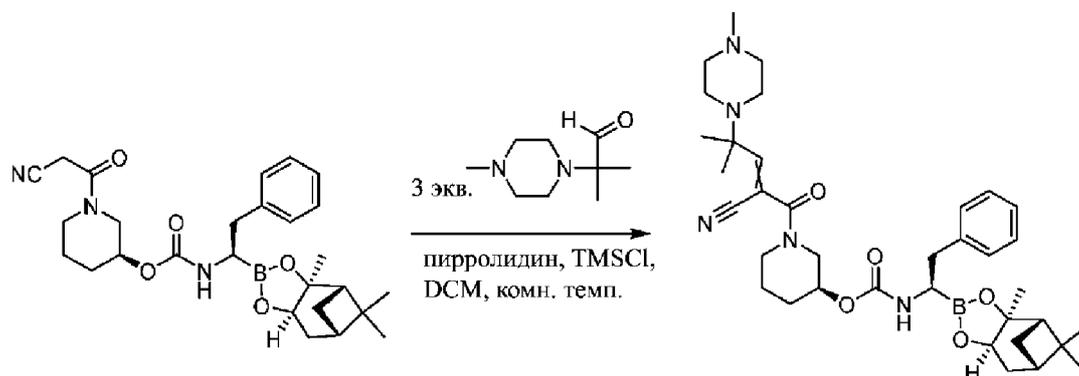


[0536] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-(2-циано-2-[2-метил-2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пропилиден]ацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (90 мг, 1 экв.), а затем MeOH (3 мл), гексан (3 мл), 1 н. HCl (3 мл, 20 экв.) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (67 мг, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метанол разбавляли водой (10 мл) и высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD; 5 мкм, 19 × 150 мм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 5% ACN до 95% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 16,3 мг ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 554 [M+1].

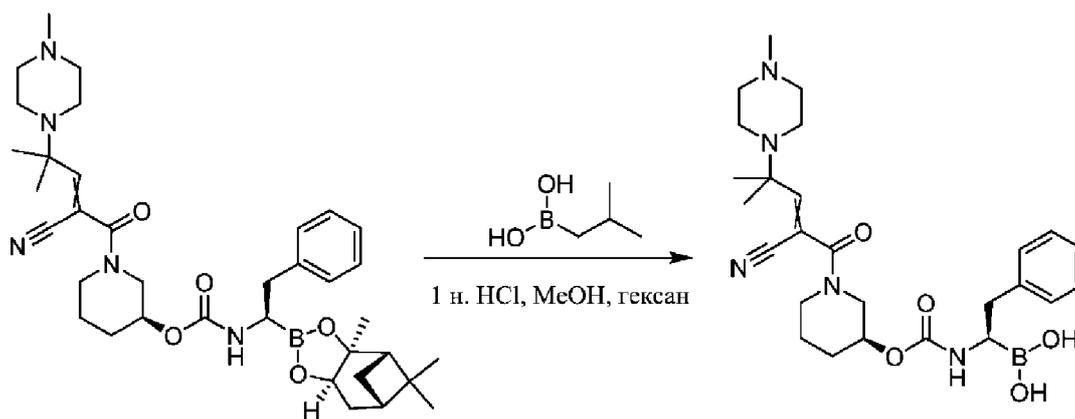
Пример 80

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота





[0537] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата (300 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл), а затем 2-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаналь (310 мг, 1,82 ммоль, 3 экв.), пирролидин (216 мг, 1,27 ммоль, 3 экв.) и TMSCl (330 мг, 3,04 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (5 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (10 : 1). В итоге получали 270 мг (69%) (3S)-1-[2-циано-2-[2-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропилен]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

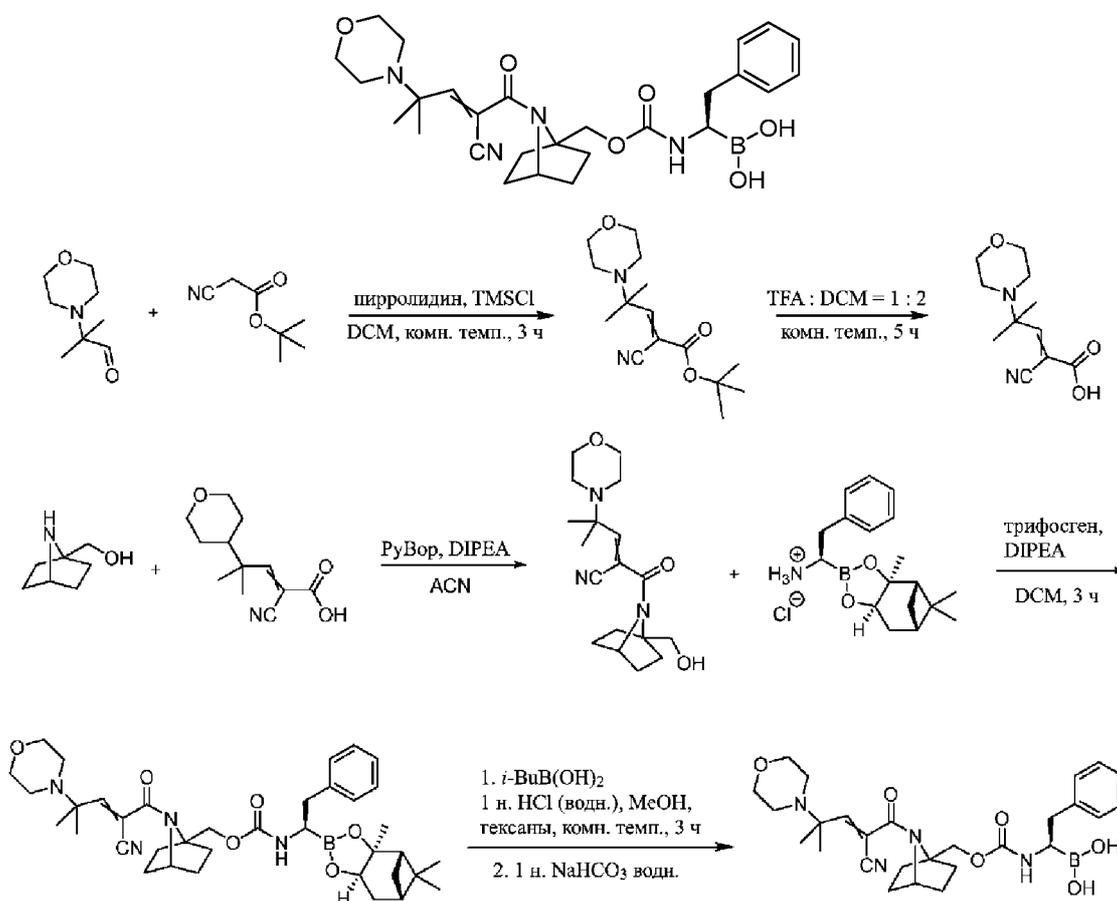


[0538] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-1-[2-циано-2-[2-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропилен]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (100 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), а затем MeOH (3 мл), гексан (3 мл), 1 н. HCl (3 мл) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (47,4 мг, 0,46 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн.

темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 15% CH₃CN до 35% в течение 8 мин); детектор: 220 нм. В итоге получали 32 мг (38%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 512 [M+1].

Пример 81

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0539] К раствору 2-метил-2-морфолинопропаналь (1,5 г, 9,5 ммоль), *tert*-бутил-2-цианоацетата (1,35 мг, 9,5 ммоль) и пирролидина (2,7 г, 38 ммоль) в DCM (40 мл) на бане с водой и льдом по каплям добавляли хлор(триметил)силан (2 г, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и затем промывали солевым раствором (5 мл). DCM-слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле и градиентом 0–100% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноата в виде желтого масла (2 г, 75%).

[0540] *Трет*-бутил-2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноат (2 г, 7,1 ммоль) растворяли в круглодонной колбе в DCM (30 мл), а затем в TFA (15 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч и затем концентрировали с получением соединения 2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еновой кислоты в качестве соли TFA в виде желтого масла (700 мг, 32%).

[0541] К смеси 2-циано-4-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пент-2-еновой кислоты (577 мг, неочищенная), ((1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанола (229 мг, 1,8 ммоль) и DIPEA (696 мг, 5,3 ммоль) в ACN (12 мл) добавляли PyBOP (1,11 г, 2,14 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10–50% этилацетата в простом петролейном эфире с получением 2-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрила (300 мг, 50%) в виде бесцветного масла.

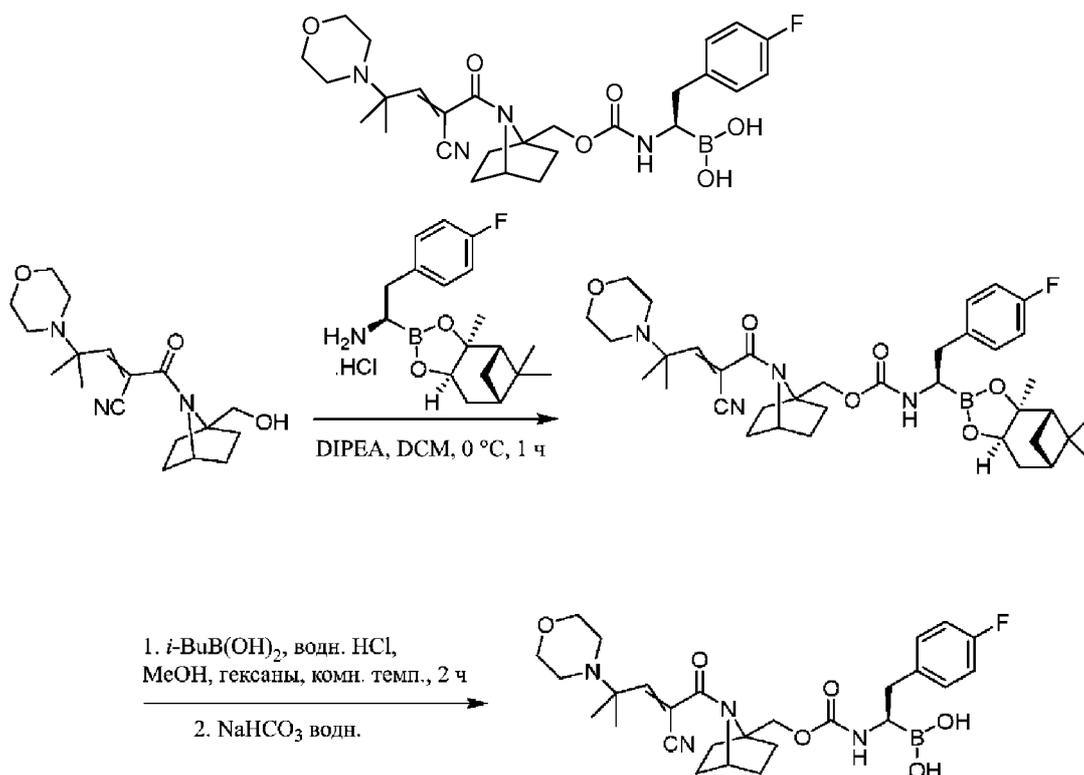
[0542] (Бис(трихлорметил) карбонат (89 мг, 300 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрила (100 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (116,29 мг, 0,9 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (100,67 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (116,3 мг, 0,9 ммоль) в DCM (2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((1s,4S)-7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (84 мг, 43%).

[0543] К раствору ((1s,4S)-7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (84 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилбороновую кислоту (52 мг, 0,51 ммоль). Затем смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и 1 н. водным раствором NaHCO₃ (1 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка C8) с получением (R)-1-(((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-

2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 19%).

Пример 82

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



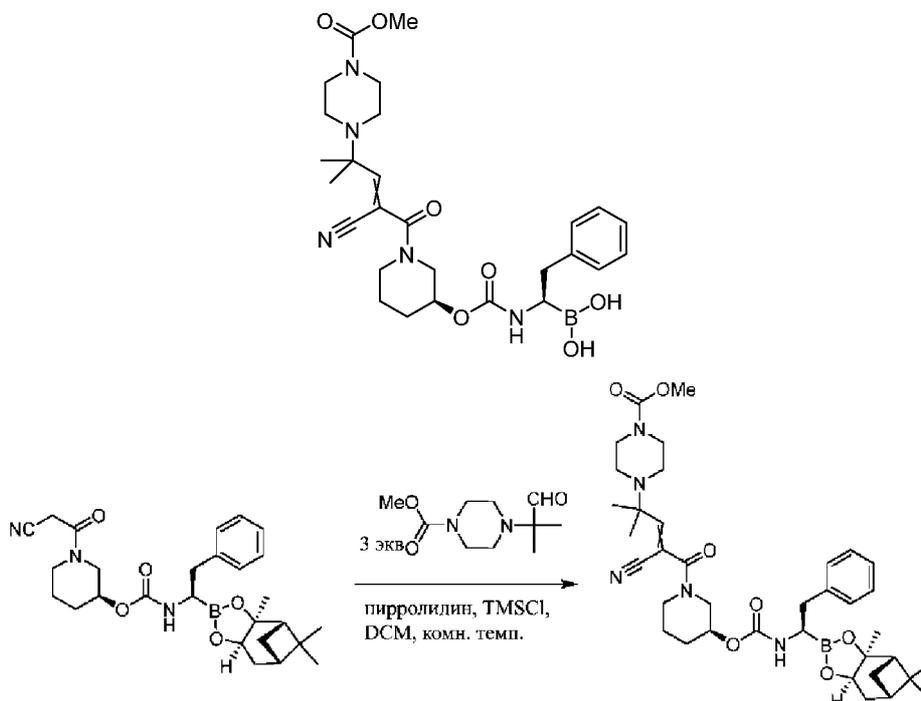
[0544] Бис(трихлорметил) карбонат (168 мг, 0,57 ммоль) в DCM (1,5 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2-((1*S*,4*S*)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрила (95 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (216 мг, 1,68 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[*d*][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (197 мг, 0,56 ммоль) и DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле и градиентом 50–90% EtOAc в гексанах с получением ((1*S*,4*S*)-7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-

триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого масла (35 мг, 18%).

[0545] К раствору ((1s,4S)-7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (35 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли гексаны (3 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл), а затем изобутилборную кислоту (16 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комн. темп. pH смеси доводили до 7 при помощи водн. насыщ. раствора NaHCO₃ и затем гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (22 мг, 82%).

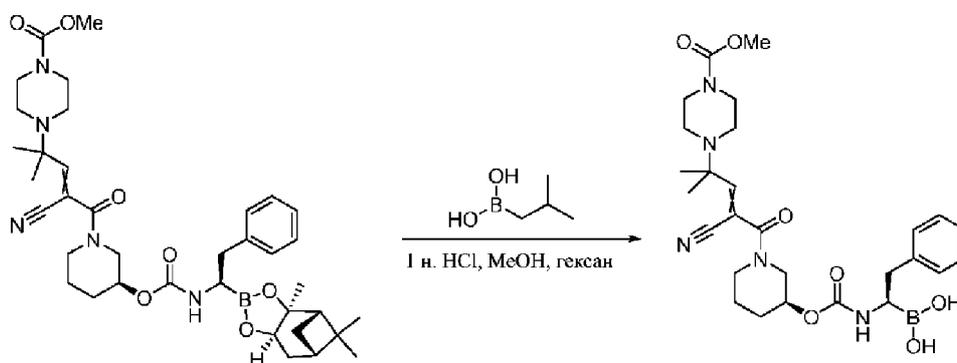
Пример 83

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0546] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этил)карбамата (180 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане

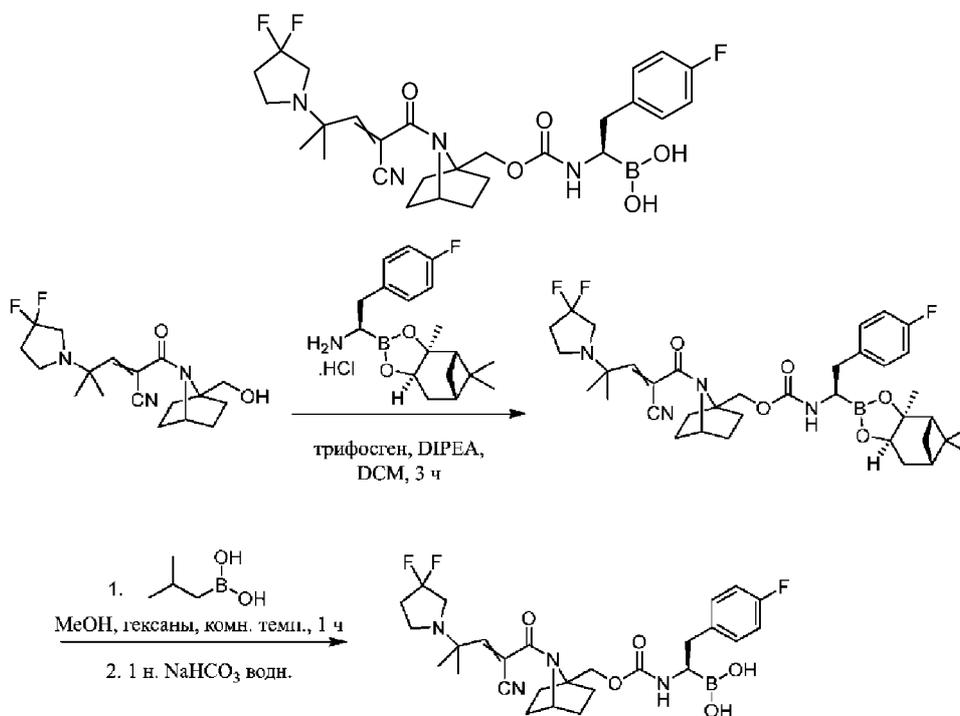
(2 мл), а затем метил-4-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (234 мг, 1,1 ммоль, 3 экв.), пирролидин (130 мг, 1,83 ммоль, 5,00 экв.) и TMSCl (198 мг, 1,82 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (5 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагелевой колонке смесью этилацетат : простой петролейный эфир (60 : 40). В итоге получали 130 мг (52%) метил-4-[4-циано-2-метил-4-[(3S)-3-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбонил]бут-3-ен-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.



[0547] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-4-[4-циано-2-метил-4-[(3S)-3-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)пиперидин-1-карбонил]бут-3-ен-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), MeOH (3 мл), гексан (3 мл, 0,03 ммоль), 1 н. HCl (3 мл) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (44 мг, 0,43 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой смеси отбрасывали и затем метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и MeCN (от 30% MeCN до 45% в течение 7 мин); детектор: УФ: 220 нм. В итоге получали 28 мг (34%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 556 [M+1].

Пример 84

(R)-1-(((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



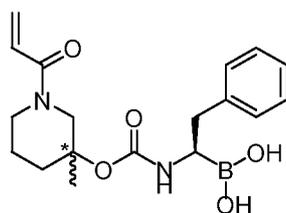
[0548] Бис(трихлорметил) карбонат (252 мг, 0,85 ммоль) в DCM (1 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-((1s,4s)-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (150 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (330 мг, 2,55 ммоль) в DCM (3 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Этот полученный раствор по каплям добавляли в хорошо перемешанный раствор (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (133 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (164 мг, 1,27 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и, наконец, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением ((1s,4S)-7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (190 мг, 64%).

[0549] К раствору ((1s,4S)-7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-

триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (190 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гексаны (4 мл) и 1 н. HCl (2 мл), а затем изобутилборную кислоту (83 мг, 0,81 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч гексановый слой отбрасывали из смеси. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл) и 1 н. водн. раствором NaHCO₃ (2 мл) и затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, 36%).

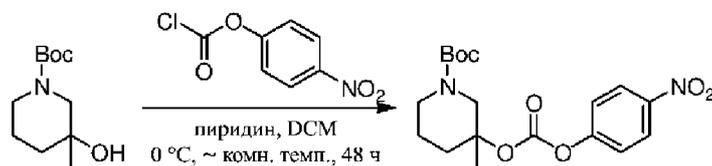
Пример 85

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



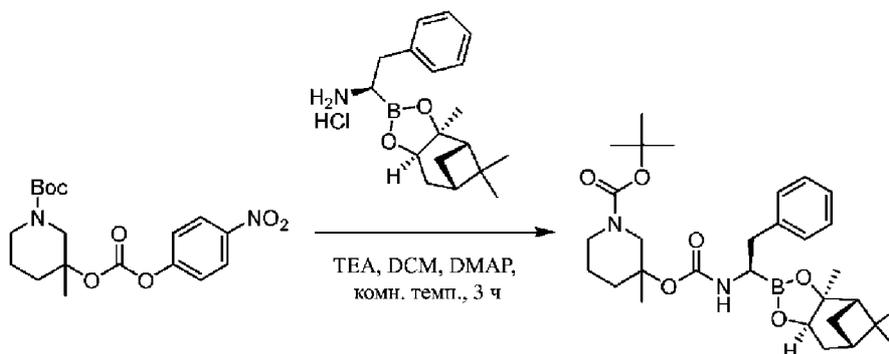
(смесь (R)- и (S)- при C*)

Этап 1



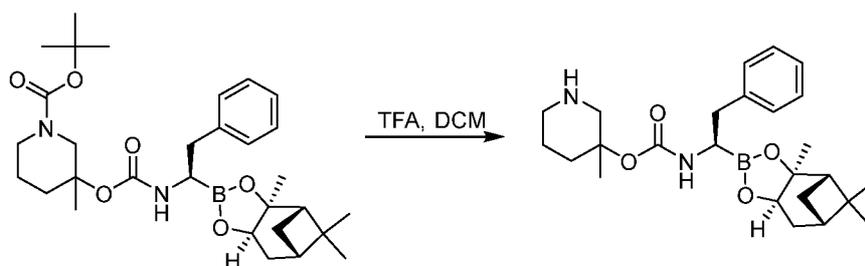
[0550] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (3 г, 13,9 ммоль, 1 экв.), DCM (60 мл), пиридин (2,2 г, 0,03 ммоль, 2 экв.). Затем по каплям добавляли раствор 4-нитрофенилкарбонохлоридата (8,4 г, 0,04 ммоль, 3 экв.) в DCM (30 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл). Полученную смесь промывали H₂O (1 × 50 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (10 : 90). В итоге получали 2,5 г (47,16%) трет-бутил-3-метил-3-[[4-нитрофенокси)карбонил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

Этап 2



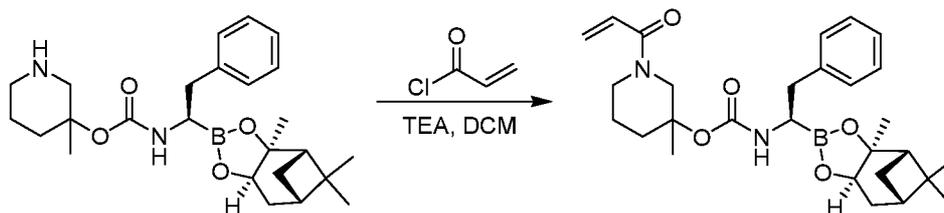
[0551] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-3-метил-3-[[4-нитрофенокси]карбонил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (900 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.), DCM (22,5 мл), TEA (718 мг, 7,10 ммоль, 3 экв.), (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этан-1-амин гидрохлорид (794,2 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.) и DMAP (289,0 мг, 2,37 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл) и промывали NaCl (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (10 : 90). В итоге получали 500 мг (39,10%) трет-бутил-3-метил-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этил)карбамоил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла.

Этап 3



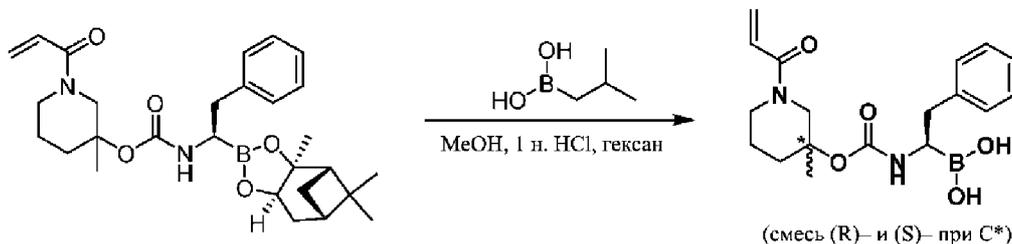
[0552] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-3-метил-3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этил)карбамоил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (700 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.), DCM (14 мл, 0,02 ммоль, 0,13 экв.) и TFA (3 мл, 40,39 ммоль, 31,19 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали. В итоге получали 570 мг (неочищенного) 3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этил]карбамата в виде желтого масла.

Этап 4



[0553] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (570 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.), DCM (2 мл), TEA (392,9 мг, 3,88 ммоль, 3 экв.) и проп-2-еноил хлорид (140,6 мг, 1,55 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали NaCl (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (30 : 70). В итоге получали 260 мг 3-метил-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

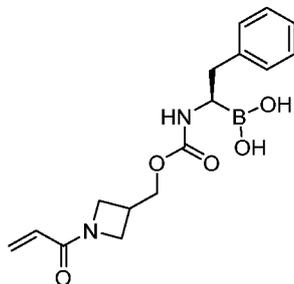
Этап 5



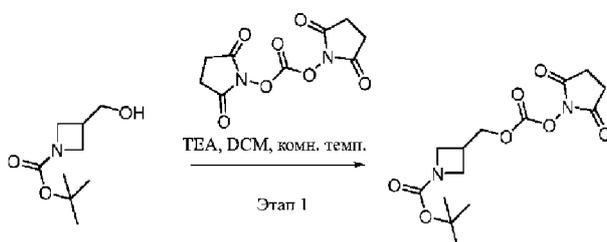
[0554] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-метил-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (первый пик) (30 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.), MeOH (1 мл), гексан (1 мл), 1 н. HCl (1 мл, 20 экв.) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (18,5 мг, 0,18 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 14,1 мг ((1R)-1-(((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 383,0 [M+23].

Пример 86

(R)-1-((((1-акрилолазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

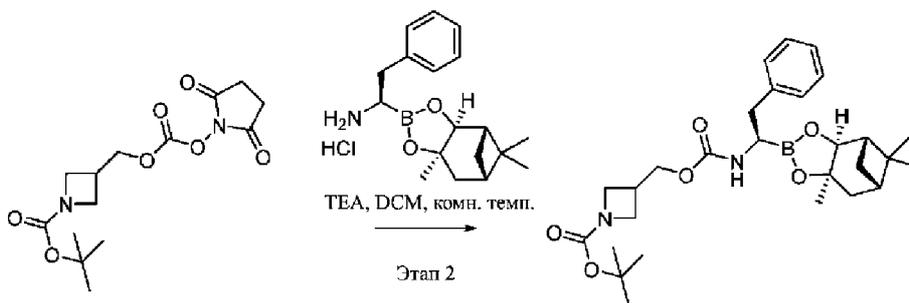


Этап 1



[0555] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 1-Вос-3-(гидроксиметил)азетидина (2,3 г, 12,4 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (5,2 мл, 37,3 ммоль, 3 экв.) в дихлорметане (20 мл). К этому раствору добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбонат (3,8 г, 14,9 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и DCM (2 × 50 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$ и концентрировали с получением *трет*-бутил-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)оксикарбонилметил]азетидин-1-карбоксилата, 4,0 г (98%), который использовали без дополнительной очистки.

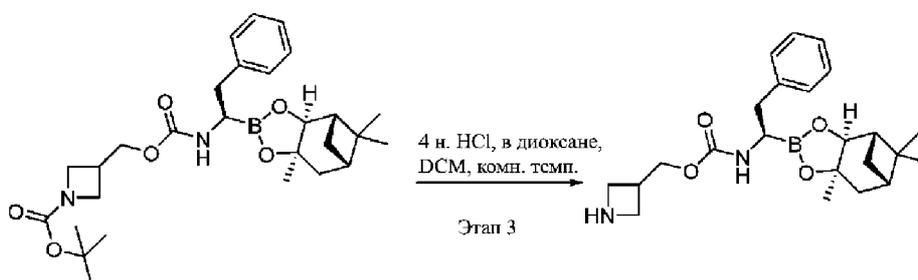
Этап 2



[0556] В круглодонной колбе объемом 100 мл к раствору *трет*-бутил-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)оксикарбонилметил]азетидин-1-карбоксилата (3,62 г, 11 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 18,6 ммоль, 3,0 экв.) в дихлорметане (60 мл) добавляли 2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-тетраметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-

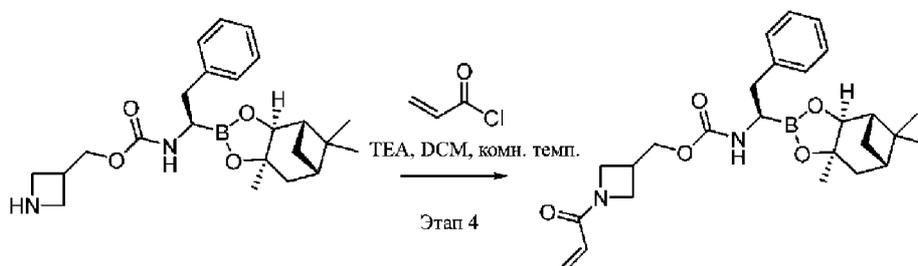
1-амин гидрохлорид (1,8 г, 5,5 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и DCM (2 × 50 мл). Органический слой высушивали MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле (размер колонки 50 г, градиент 0–20% MeOH в DCM с использованием 1 л растворителя). Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 1,7 г (54%) трет-бутил-3-((((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамоил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата.

Этап 3



[0557] В круглодонной колбе объемом 25 мл трет-бутил-3-((((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамоил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,3 ммоль) с этапа 2 помещали в раствор дихлорметана (10 мл). К раствору добавляли 4 н. HCl в диоксане (6,0 мл). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенный продукт концентрировали до масла и помещали под высокий вакуум на ночь, после чего использовали азетидин-3-илметил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат на следующем этапе. ЖХ-МС m/z: 413 [M+1].

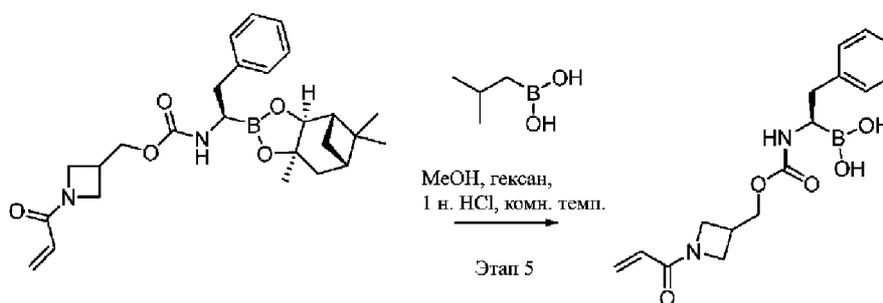
Этап 4



[0558] В круглодонной колбе объемом 25 мл в раствор азетидин-3-илметил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (1,37 г, 3,32 ммоль) с этапа 3 и TEA (2,8 мл, 19,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл)

помещали акрилоил хлорид (0,3 мл, 4,0 ммоль). Полученный раствор оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (40 мл) и DCM (2 × 40 мл). Органический слой высушивали MgSO₄ и концентрировали до неочищенного масла, которое очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле (размер колонки 50 г, градиент 0–20% MeOH в DCM с использованием 1 л элюента). Необходимые фракции концентрировали с получением 800 мг (52%) (1-акрилоилазетидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата.

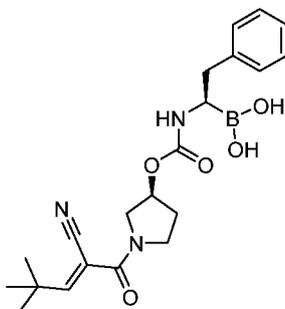
Этап 5



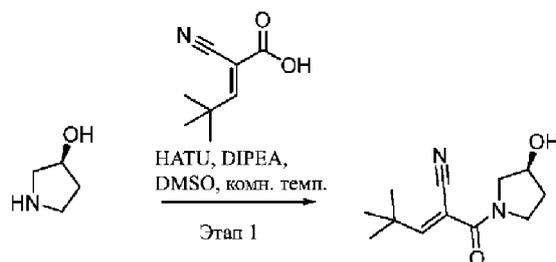
[0559] В круглодонной колбе объемом 50 мл в раствор (1-акрилоилазетидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (800,00 мг, 1,72 ммоль) с этапа 4 в метаноле (10 мл), гексане (10 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл) помещали изобутилбороновую кислоту (655,73 мг, 6,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 78 мг (14%) (R)-1-(((1-акрилоилазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты. ЖХ-МС m/z: 333 [M+1].

Пример 87

((R)-1-(((S)-1-((E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

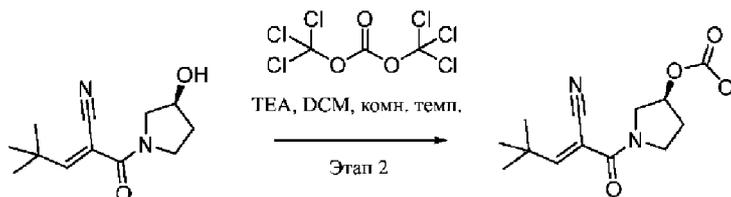


Этап 1



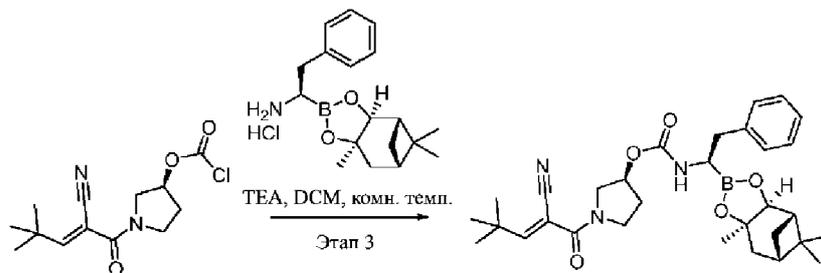
[0560] В круглодонной колбе объемом 100 мл в раствор (3S)-пирролидин-3-ола (1,9 г, 21,8 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (7,8 мл, 43,6 ммоль) и DMF (70 мл) помещали (*E*)-2-циано-4,4-диметил-пент-2-еновую кислоту (3,1 мл, 28,4 ммоль), затем оставляли для перемешивания в течение 10 мин при комн. темп. К смеси добавляли HATU (9,9 г, 26 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Смесь обрабатывали DCM (2 × 70 мл) и водой (70 мл). Органический слой высушивали MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 728 мг (15%) (*E*)-2-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил]-4,4-диметил-пент-2-еннитрила в виде чистого масла. ЖХ-МС *m/z*: 223 [M+1].

Этап 2



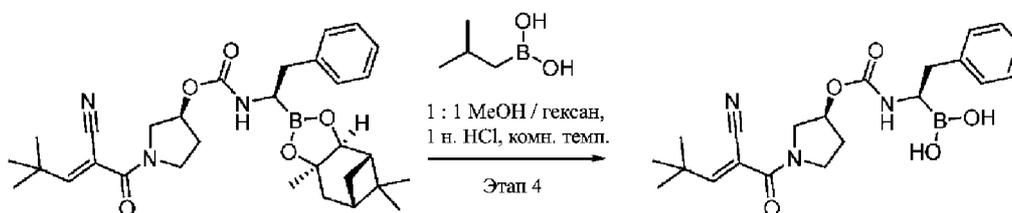
[0561] В круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору (*E*)-2-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил]-4,4-диметил-пент-2-еннитрила (728 мг, 3,28 ммоль), триэтиламина (0,91 мл, 6,55 ммоль) и DCM (7 мл) добавляли бис(трихлорметил) карбонат (1,17 г, 3,9 ммоль) при перемешивании при 0 °С. Полученному раствору давали постепенно прогреться до комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и использовали непосредственно на этапе 3.

Этап 3



[0562] В круглодонной колбе объемом 25 мл к реакционной смеси с этапа 2 добавляли 2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-тетраметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид (600 мг, 1,8 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 20 мин и неочищенный продукт концентрировали до масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Собранные необходимые фракции нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (50 мл) и DCM (70 мл). Органический слой высушивали MgSO_4 и концентрировали с получением 152 мг (15%) (S)-1-((E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 548 [M+1].

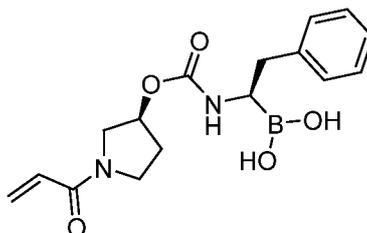
Этап 4



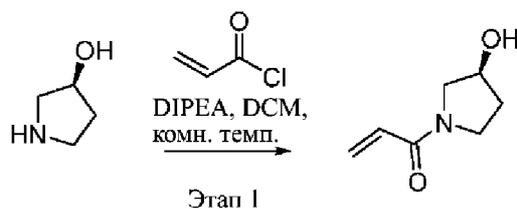
[0563] В круглодонной колбе объемом 25 мл в раствор (S)-1-((E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (152 мг, 0,28 ммоль), гексана (7 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (84,9 мг, 0,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Собранные необходимые фракции нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (50 мл) и DCM (50 мл). Органический слой концентрировали и дополняли смесью ацетонитрил : вода (10 мл, 7 : 3), замораживали и затем лиофилизировали с получением 20 мг (17%) ((R)-1-(((S)-1-((E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде белого порошка. ЖХ-МС m/z: 396 [M+1-18].

Пример 88

((R)-1-(((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

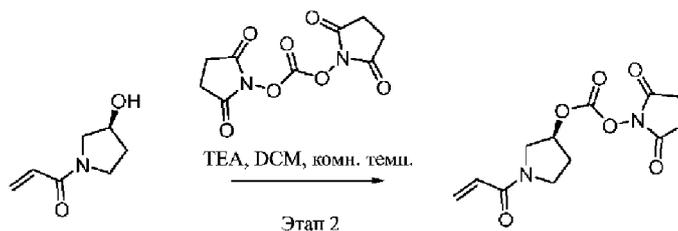


Этап 1



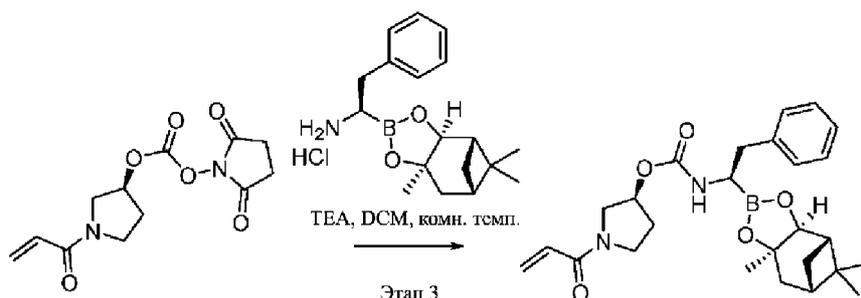
[0564] В круглодонной колбе объемом 25 мл в раствор (3S)-пирролидин-3-ола (1,1 г, 12,9 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (3 мл, 16,8 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли акрилоил хлорид (1 мл, 12,9 ммоль). Полученный раствор оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (40 мл) и DCM (2 × 40 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$ и концентрировали до неочищенного масла, которое очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле (размер колонки 50 г, градиент 0–20% MeOH в DCM с использованием 500 мл общего количества элюента). Необходимые фракции концентрировали с получением 772 мг (42%) 1-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она в виде масла.

Этап 2



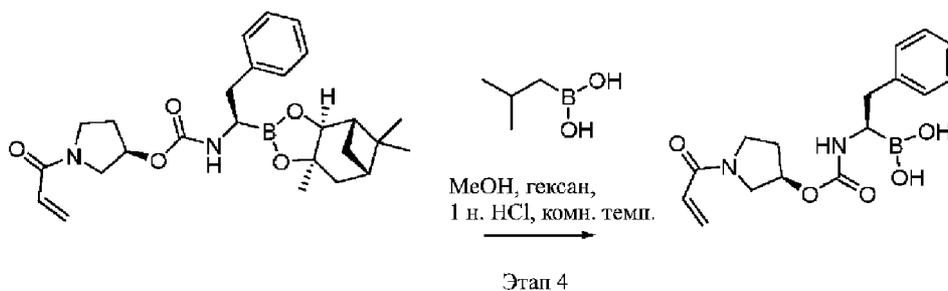
[0565] В круглодонной колбе объемом 50 мл карбонат (1,68 г, 6,6 ммоль) к раствору 1-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (772 мг, 5,47 ммоль), триэтиламина (1,14 мл, 8,2 ммоль) и DCM (25 мл) добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (50 мл) и DCM (2 × 50 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$, концентрировали и затем очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле с размером колонки 25 г, 0–15% MeOH : DCM. Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 775 мг (50%) (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(3S)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил] карбоната в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z : 283 [M+1].

Этап 3



[0566] В круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(3S)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил] карбоната (488 мг, 1,73 ммоль), триэтиламина (0,32 мл, 2,31 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли 2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин (387 мг, 1,15 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь обрабатывали водой (50 мл) и DCM (2 × 50 мл). Органический слой высушивали MgSO₄ и концентрировали, затем очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле с размером колонки 25 г и градиентом 0–20% MeOH в DCM. Необходимые фракции собирали и концентрировали с получением 420 мг (78%) (R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 467 [M+1].

Этап 4

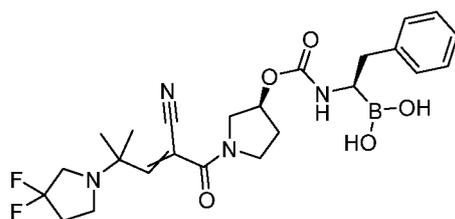


[0567] В круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору (R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (420,00 мг, 0,90 ммоль), метанола (5 мл), гексана (5 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (275,41 мг, 2,7 ммоль). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Необходимые фракции собирали и нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃ и DCM (50 мл). Органический слой высушивали MgSO₄ и дополняли смесью ACN : вода

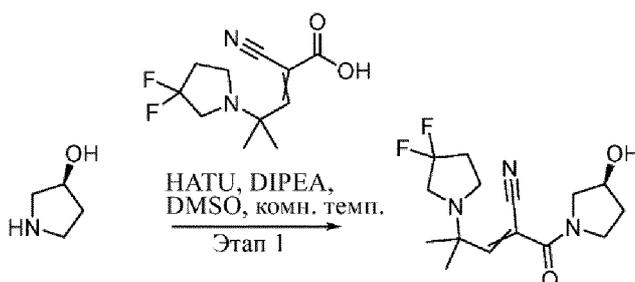
(10 мл, 7 : 3), затем замораживали и лиофилизировали с получением 93 мг (31%) ((R)-1-((((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде белого порошка. ЖХ-МС m/z : 315 [M+1-18].

Пример 89

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота

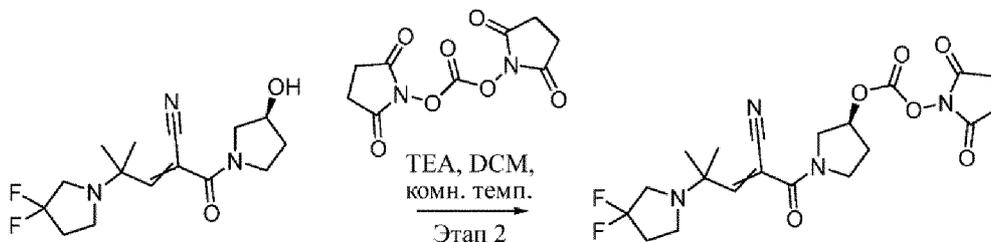


Этап 1



[0568] В круглодонной колбе объемом 100 мл в раствор *N,N*-диизопропилэтиламина (0,58 мл, 3,28 ммоль) и DMF (70 мл) помещали (3*S*)-пирролидин-3-ол (428 мг, 4,91 ммоль) и затем оставляли для перемешивания в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли HATU (933,51 мг, 2,46 ммоль) и затем перемешивали в течение 2 ч. Смесь обрабатывали DCM (2×70 мл) и водой (70 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$ и концентрировали с получением 400 мг (78%) 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-[(3*S*)-3-гидрокси-1-карбонил-4-метил-пент-2-еннитрила в виде масла. ЖХ-МС m/z : 314 [M+1].

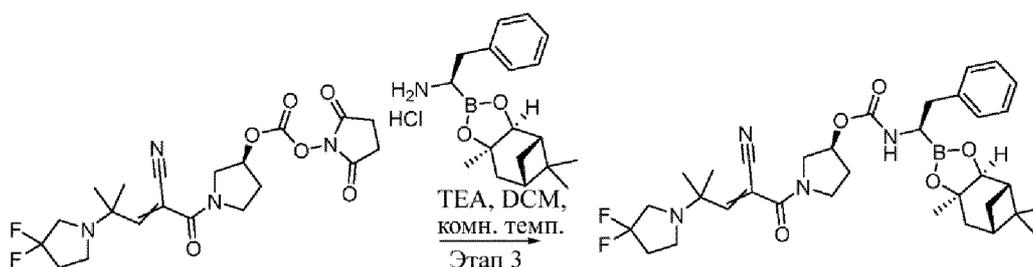
Этап 2



[0569] В круглодонной колбе объемом 100 мл бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (392 мг, 1,53 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-[(3*S*)-3-

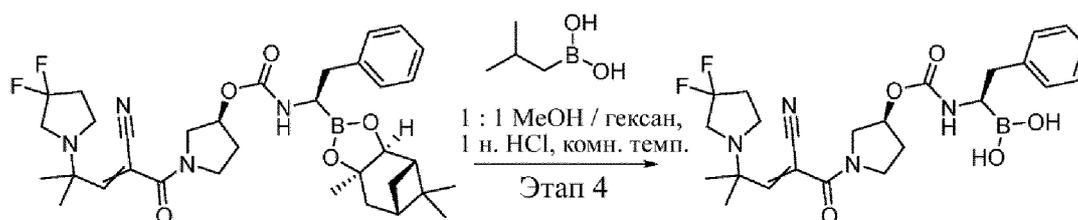
гидроксипирролидин-1-карбонил]-4-метил-пент-2-еннитрила (400 мг, 1,28 ммоль), триэтиламина (0,27 мл, 1,91 ммоль) и DCM (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь обрабатывали DCM (60 мл) и водой (60 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$ и концентрировали до неочищенного масла, которое очищали посредством нормально-фазной хроматографии на силикагеле, используя колонку 25 г, 0–15% MeOH в DCM, с получением 282 мг (48%) [(3S)-1-[2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метил-пент-2-еноил]пирролидин-3-ил] (2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбоната в виде твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 455 [M+1].

Этап 3



[0570] В круглодонной колбе объемом 50 мл в раствор [(3S)-1-[2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метил-пент-2-еноил]пирролидин-3-ил] (2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбоната (276 мг, 0,61 ммоль), триэтиламина (0,35 мл, 2,5 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли 2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-тетрамethylгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид (170 мг, 0,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч. Смесь обрабатывали DCM (60 мл) и водой (60 мл). Органический слой высушивали $MgSO_4$ и концентрировали до масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Необходимые фракции нейтрализовали насыщ. водн. $NaHCO_3$ с DCM (50 мл) и органический слой высушивали $MgSO_4$. Концентрированный продукт помещали под высокий вакуум на ночь с получением 252 мг (78%) (S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-тримethylгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата. ЖХ-МС m/z: 639 [M+1].

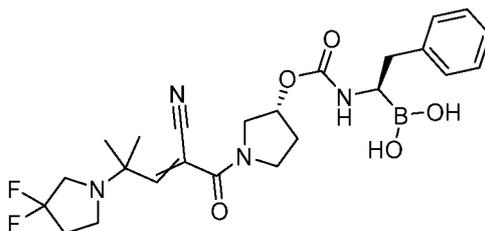
Этап 4



[0571] В круглодонную колбу объемом 25 мл в раствор (S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (252 мг, 0,39 ммоль), метанола (7 мл), гексана (7 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл) добавляли изобутилбороновую кислоту (85 мг, 0,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на системе компании Shimadzu. Необходимые фракции нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл) и DCM (50 мл). Органический слой концентрировали и дополняли смесью ацетонитрил : вода (10 мл, 7 : 3), замораживали и затем лиофилизировали с получением 84 мг (42%) ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде белого порошка. ЖХ-МС m/z: 487 [M+1-18].

Пример 90

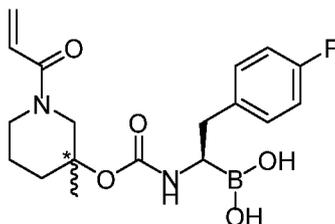
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0572] В соответствии с последовательностью, приведенной в примере 89, за исключением использования (3R)-пирролидин-3-ола (314,61 мг, 3,61 ммоль) на первом этапе, получали 168 мг (61%) указанного в заголовке соединения, ((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты, в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС m/z: 487 [M+1-18].

Пример 91

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



(Смесь (R)- и (S)- при C*)

Этап 1

[0573] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-3-метил-3-[[4-нитрофеноксикарбонил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,63 ммоль, 1 экв.), DCM (15 мл), TEA (0,53 г, 5,26 ммоль, 2 экв.), (1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (936 мг, 2,63 ммоль 1 экв.) и DMAP (320 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл). Полученную смесь промывали NaCl (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагелевой колонке смесью этилацетат : простой петролейный эфир (10 : 90). В итоге получали 600 мг (40,9%) трет-бутил-3-([(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

Этап 2

[0574] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-3-([(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 401 мг (неочищенного) 3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

Этап 3

[0575] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (401 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.), DCM (2 мл), TEA (265,6 мг, 2,62 ммоль, 3 экв.) и проп-2-еноил хлорид (95,0 мг, 1,05 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (10 мл) и промывали NaCl (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 90 мг (20%) 3-метил-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

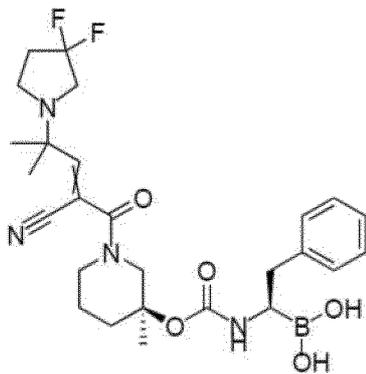
Этап 4

[0576] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-метил-1-(проп-2-еноил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(4-фторфенил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-

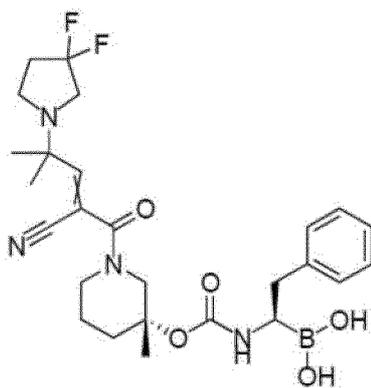
боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (50 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.), MeOH (2 мл), гексан (2 мл), 1 н. HCl (2 мл, 20 экв.) и (2-метилпропил)бороновую кислоту (29,8 мг, 0,29 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (8 мл), затем высушивали лиофилизацией. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 18% CH₃CN до 43% в течение 8 мин); детектор: УФ 254 нм. В итоге получали 19,1 мг (50,7%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 401 [M+23].

Примеры 92–93

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота (пример 92)



((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота (пример 93)



Этап 1

[0577] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновую кислоту (1,7 г, 0,01 ммоль, 2 экв.), DCM (20 мл),

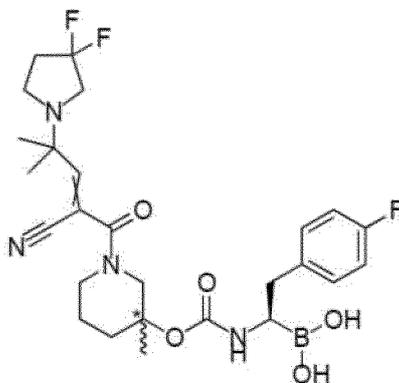
EDCI (3,9 г, 0,02 ммоль, 6 экв.), НОВТ (1,4 г, 0,01 ммоль, 3 экв.) и 3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (1,5 г, 3,41 ммоль, 1 экв.), полученный как в прим. 85. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, промывали карбонатом натрия и соевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 500 мг 1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилен]ацетил]-3-метилпиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

Этап 2

[0578] 1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (500 мг) очищали посредством хирально-препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IC; 2 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан (8 ммоль/л NH₃·MeOH) — ВЭЖХ; Подвижная фаза В: IPA — ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30 В до 30 В в течение 18 мин; 220/254 нм. В итоге выделили 50 мг каждого изомера 1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата. Обработка выделившегося первым и вторым изомера как на последнем этапе в прим. 85 позволила получить соединения 92 и 93. ЖХ-МС m/z: 533,1 [M+1].

Пример 94

((1R)-1-((((1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота

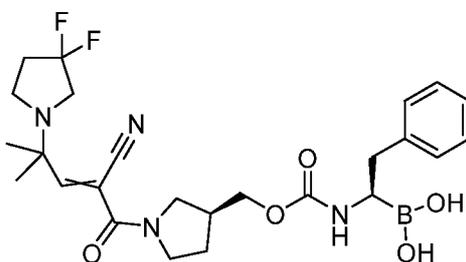


(смесь (R)- и (S)- при C*)

[0579] Выполнение процедуры, использованной в примерах 92 и 93, но с заменой (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлоридом позволило получить указанное в заголовке соединение (диастереоизомеры не разделялись). ЖХ-МС m/z: 533 [M-17].

Пример 95

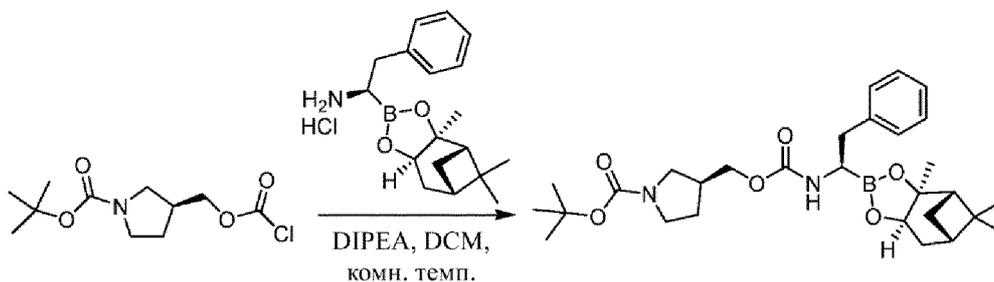
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



Этап 1

[0580] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (800 мг, 3,97 ммоль, 1 экв.), DCM (15 мл) и DIEA (1540 мг, 11,9 ммоль, 3,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (590 мг, 1,99 ммоль, 0,50 экв.) в DCM (5 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующем этапе.

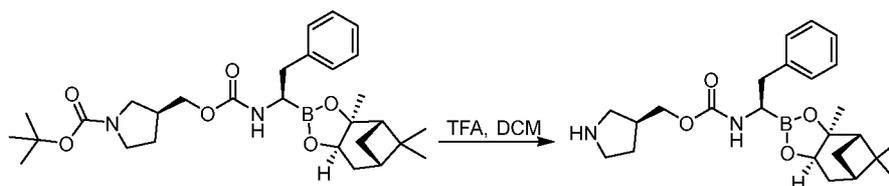
Этап 2



[0581] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (1360 мг, 4,06 ммоль, 1,03 экв.), DCM (20 мл) и DIEA (1570 мг, 12,1 ммоль, 3,08 экв.). Затем по каплям

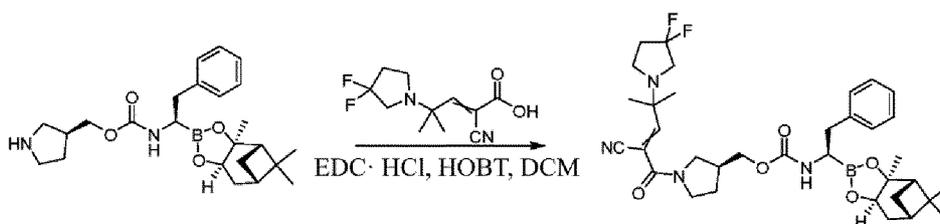
добавляли раствор трет-бутил-(3S)-3-[[хлоркарбонил)окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата (1040 мг, 3,94 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., затем промывали водой (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 1520 мг (73,2%) трет-бутил-(S)-3-((((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамоил)окси)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 3



[0582] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(S)-3-((((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамоил)окси)метил]пирролидин-1-карбоксилат (550 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл) и 2,2,2-трифторацетальдегид (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 440 мг (98,8%) ((S)-пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого масла.

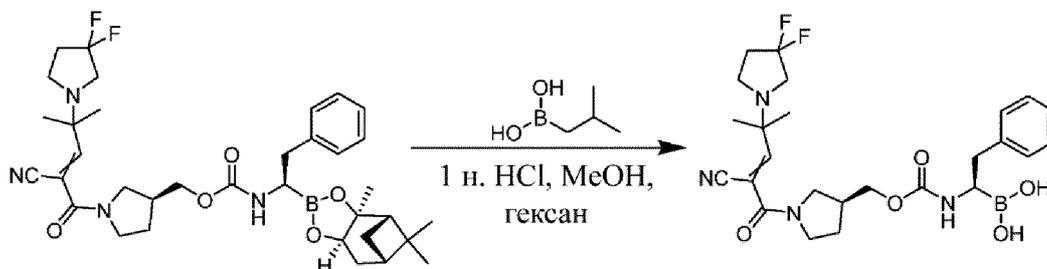
Этап 4



[0583] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновую кислоту (185 мг, 0,76 ммоль, 2,02 экв.), HOBT (154 мг, 1,14 ммоль, 3,04 экв.), EDC·HCl (437 мг, 2,28 ммоль, 6,07 экв.) и DCM (5 мл). Затем по каплям добавляли раствор ((S)-3-((((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (160 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) с перемешиванием. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем промывали водой (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 200 мг (81,7%) ((S)-1-(2-циано-4-(3,3-

дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде светло-желтого масла.

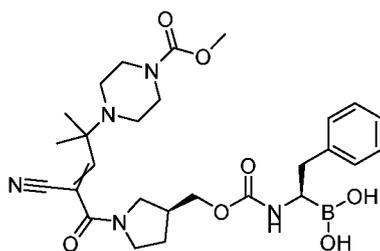
Этап 5



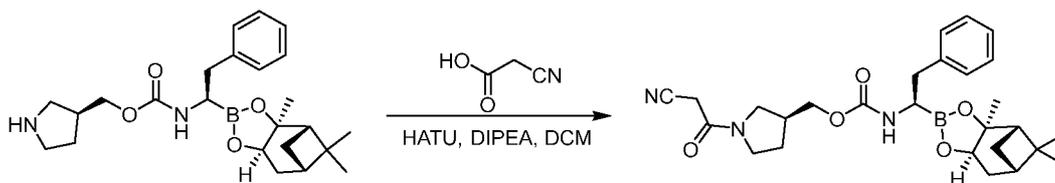
[0584] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали ((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (250 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.), MeOH (6 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (117 мг, 1,15 ммоль, 3,00 экв.), гексан (6 мл) и 1 н. HCl (8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Метаноловый слой разбавляли водой (25 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 80,4 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 501 [M+1].

Пример 96

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



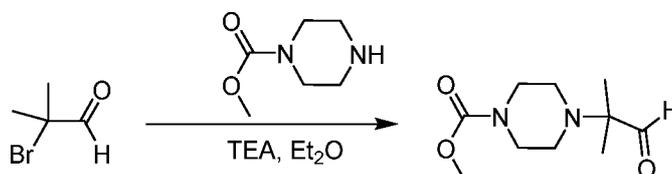
Этап 1



[0585] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали ((S)-пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-

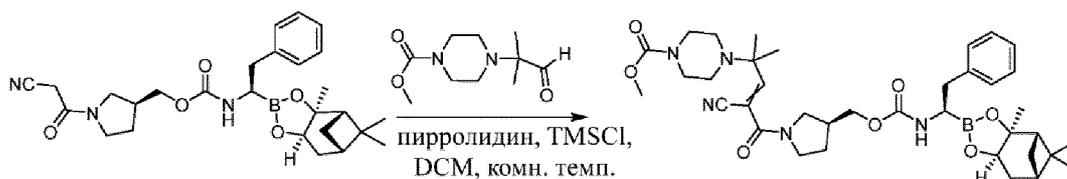
2-ил)этил)карбамат (440 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл), DIPEA (404 мг, 3,13 ммоль, 3,03 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (87,8 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и HATU (596 мг, 1,57 ммоль, 1,52 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 412 мг (81%) ((S)-1-(2-цианоацетил)пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета.

Этап 2



[0586] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали метил пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 13,87 ммоль, 1 экв.), Et₂O (25 мл), TEA (4,22 г, 41,70 ммоль, 3,01 экв.) и 2-бром-2-метилпропаналь (3,15 г, 20,86 ммоль, 1,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Полученную смесь промывали 10-процентным водн. раствором хлорида натрия (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением 1,90 г (63,9%) метил-4-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

Этап 3



[0587] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали ((S)-1-(2-цианоацетил)пирролидин-3-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (175 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), метил-4-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (238,7 мг, 1,12 ммоль, 3,17 экв.), пирролидин (126,1 мг, 1,77 ммоль, 5,00 экв.) и TMSCl (188,8 мг, 1,74 ммоль, 4,90 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный

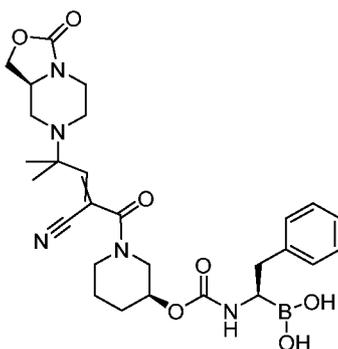
продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 169 мг метил-4-(4-циано-2-метил-5-оксо-5-((S)-3-(((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамоил)окси)метил)пирролидин-1-ил)пент-3-ен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

Этап 4

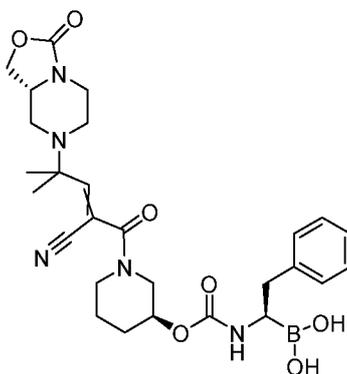
[0588] В соответствии с процедурой этапа 5 прим. 95 получали ((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновую кислоту в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 556 [M+1].

Примеры 97 и 98

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-((S)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота (пример 97)



((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-((R)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота (пример 98)

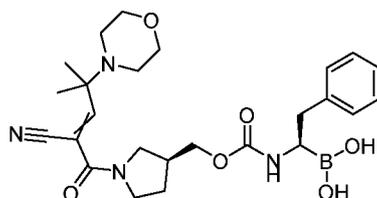


[0589] Указанные в заголовках соединения прим. 97 и 98 получали с использованием способа, описанного в примере 80, но с заменой 2-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропаналя (S)-2-метил-2-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пропаналем и (R)-2-метил-2-(3-

оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пропаналем соответственно. ЖХ-МС m/z: 536 [M-17] и 554 [M+1].

Пример 99

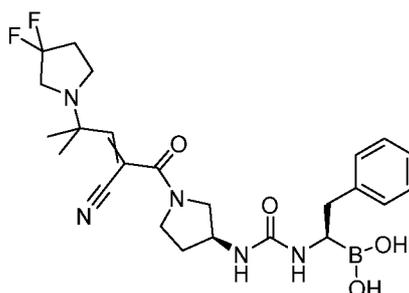
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0590] Указанное в заголовке соединение было получено с использованием способа из прим. 95. ЖХ-МС m/z: 499 [M+1].

Пример 100

((R)-1-(3-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



Этап 1

[0591] К смеси 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты (500 мг, 2,05 ммоль) и (S)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамата (458 мг, 2,46 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HATU (935 мг, 2,46 ммоль) и DIPEA (529 мг, 4,1 ммоль) при 0 °C. Смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с получением 183 мг (S)-трет-бутил-(1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)карбамата в виде светло-желтого масла.

Этап 2

[0592] К раствору (S)-трет-бутил-(1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)карбамата (183 мг, 0,44 ммоль) в 1 мл диоксана добавляли HCl (4 н. в диоксане) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением 255 мг (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-

метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно в следующем этапе.

Этап 3

[0593] К суспензии (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (200 мг, 0,6 ммоль) и DSC (230 мг, 0,9 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DIPEA (0,78 г, 0,1 ммоль) при -15 °С и перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением 170 мг (64%) 2,5-диоксопирролидин-1-ил((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого масла.

Этап 4

[0594] К суспензии 2,5-диоксопирролидин-1-ил((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (193 мг, 0,44 ммоль) и (S)-2-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еннитрила гидрохлорида (152 мг, 0,44 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) по каплям добавляли DIPEA (284 мг, 2,2 ммоль) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM (2x). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением 160 мг (57%) 1-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)-3-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)мочевинны в виде бесцветного масла.

Этап 5

[0595] К раствору 1-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)-3-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)мочевинны (160 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилборную кислоту (75 мг, 0,75 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч pH смеси доводили до 7 при помощи водн. NaHCO₃ и затем гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (20 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг ((R)-1-(3-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 504 [M+1].

Этап 3

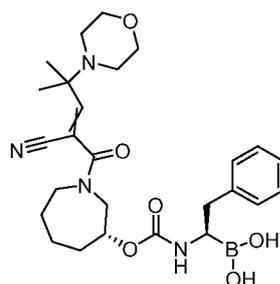
[0599] К раствору (3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната (20 мг, 0,07 ммоль) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор (R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида (24 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль) в DCM (2 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли DCM, промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя 2,5% MeOH в DCM с получением 20 мг (58%) (3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде бесцветного масла.

Этап 4

[0600] К раствору (3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гексаны (2 мл) и 1 н. HCl (1 мл), а затем изобутилборную кислоту (17 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и 1 н. водн. NaHCO₃ (1 мл), затем высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 373 [M+23].

Пример 103

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



Этап 1

[0601] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продуемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-3-гидроксиазепан-1-карбоксилат (500 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.), DCM (16 мл) и пиридин (552 мг, 6,98 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната

(345 мг, 1,16 ммоль, 0,50 экв.) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и использовали непосредственно на следующем этапе.

Этап 2

[0602] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (702 мг, 2,09 ммоль, 1,0 экв.), DCM (20 мл) и пиридин (1654 мг, 20,91 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор трет-бутил-3-[(хлоркарбонил)окси]азепан-1-карбоксилат (645 мг, 2,32 ммоль, 1,1 экв.) в DCM и полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор промывали соевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 700 мг (61,9%) трет-бутил-3-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси]азепан-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 3

[0603] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-3-([(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил)окси]азепан-1-карбоксилат (700 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.), DCM (15 мл) и 2,2,2-трифторацетальдегид (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. и затем концентрировали в вакууме. В итоге получали 570 мг (99,9%) азепан-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде желтого масла.

Этап 4

[0604] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали азепан-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (570 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (165 мг, 1,94 ммоль, 1,5 экв.), DCM (17 мл), DIPEA (503 мг, 3,89 ммоль, 3,0 экв.) и NATU (738 мг, 1,94 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM и промывали 10-процентным водн. раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-

ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 40 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 560 мг (85%) 1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 5

[0605] 1-(2-Цианоацетил)азепан-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат (560 мг, 1,10 ммоль) очищали посредством препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (СКЖХ) при следующих условиях: Колонка: Lux 5 мкм Cellulose-4; 5 × 25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: CO₂: 50, Подвижная фаза В: EtOH для препаративной хроматографии: 50; Скорость потока: 180 мл/мин; УФ: 220 нм; Время удерж.: 3,94 мин. В итоге получали 170 мг (30,36%) (R)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (первый элюируемый пик) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Стереохимические свойства обозначали путем сопоставления с соединением, состоящим из одного изомера трет-бутил-(R)-3-гидроксиазепан-1-карбоксилата, полученным описанным в литературе способом (Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 1568-1571).

Этап 6

[0606] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (170 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.), 2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропаналь (158 мг, 1,01 ммоль, 3,0 экв.), DCM (17 мл), пирролидин (120 мг, 1,69 ммоль, 5,0 экв.) и TMSCl (182 мг, 1,68 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 200 мг (92%) (R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

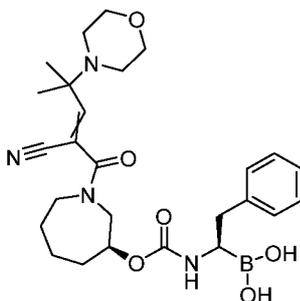
Этап 7

[0607] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (200 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), (2-

метилпропил)бороновую кислоту (95 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.), метанол (4 мл), гексан (4 мл) и 1 н. HCl (1,9 мл, 1,90 ммоль, 6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Два слоя разделяли. Метаноловый слой разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали гексаном (2 × 10 мл). Водный слой высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: от 25% В до 40% В в течение 7 мин; УФ: 220/254 нм. Время удерж.: 6,72 мин. В результате получали 87,9 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z: 513 [M+1].

Пример 104

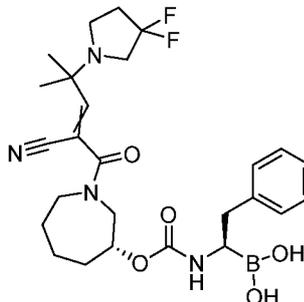
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0608] Указанное в заголовке соединение — (S)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат — получали из второго элюируемого изомера на этапе 5, прим. 103. ЖХ-МС m/z: 513 [M+1].

Пример 105

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



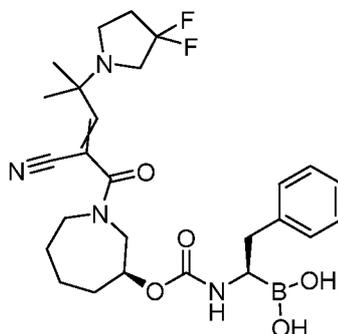
[0609] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (R)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-

метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (первый элюируемый изомер, прим. 103) (100 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), DCM (5 мл), 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналь (104,8 мг, 0,59 ммоль, 3 экв.), пирролидин (70,1 мг, 0,99 ммоль, 5 экв.) и TMSCl (107,0 мг, 0,99 ммоль, 5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2–3 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (15 мл). Полученную смесь промывали насыщ. NaCl (1 × 15 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали посредством обращенно-фазной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: CH₃CN в воде, градиент от 5% до 100% в течение 20 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 110 мг (75,36%) 1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]азепан-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата в виде твердого вещества белого цвета.

[0610] Гидролиз бороната как на этапе 7, прим. 103 позволил получить 39 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z: 533 [M+1].

Пример 106

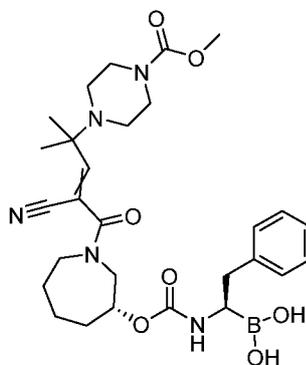
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0611] Начиная с (S)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (второй элюируемый изомер, прим. 103), проведение реакции как в прим. 105 позволило получить указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС m/z: 533 [M+1].

Пример 107

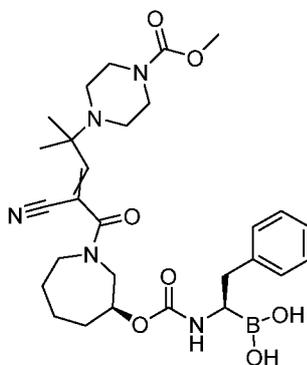
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0612] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (первый элюируемый изомер, прим. 103) (200 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), метил-4-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (254 мг, 1,19 ммоль, 3,0 экв.), DCM (20 мл), пирролидин (141 мг, 1,98 ммоль, 5,0 экв.) и хлортриметилсилан (214 мг, 1,97 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Полученный раствор разбавляли DCM (20 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: H₂O : CH₃CN (19 : 1) с повышением до 100% CH₃CN в течение 45 мин; детектор: УФ 220 нм. В итоге получали 210 мг (75,72%) метил-4-[4-циано-2-метил-4-[3-(((1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил)этил)карбамоил]окси)азепан-1-карбонил]бут-3-ен-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (первый пик) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Проведение реакции как на этапе 7, прим. 103 позволило получить 60 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z: 570 [M+1].

Пример 108

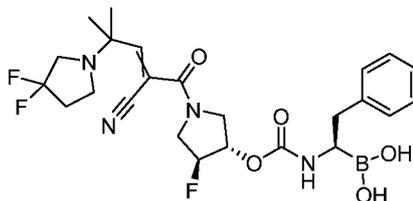
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0613] Начиная с (S)-1-(2-цианоацетил)азепан-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата (второй элюируемый изомер, прим. 103), проведение реакции как в прим. 107 позволило получить указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС m/z: 570 [M+1].

Пример 109

((R)-1-((((3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



Этап 1

[0614] К смеси 2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еновой кислоты (0,48 г, 1,4 ммоль) и (3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида (200 мг, 1,4 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (0,54 г, 1,4 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя 2,5% MeOH в DCM с получением 200 мг 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-((3S,4S)-3-фтор-4-гидрокси-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила в виде желтого масла.

Этап 2

[0615] К смеси 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-((3S,4S)-3-фтор-4-гидрокси-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (200 мг, 0,6 ммоль) и DIPEA (234 мг, 1,8 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DSC (232 мг, 0,9 ммоль) при комн. темп. Смесь

перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя 100% EA с получением 160 мг (3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил-2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

Этап 3

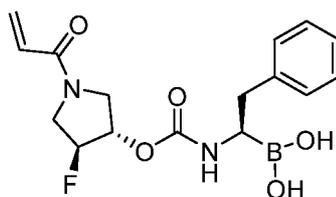
[0616] К раствору (3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил-2,5-диоксопирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,34 ммоль) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор (R)-2-фенил-1-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин) гидрохлорида (114 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (131 мг, 1,02 ммоль) в DCM (2 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (20 мл), промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ на силикагеле, элюируя 2,5% MeOH в DCM с получением 120 мг (3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-(((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде бесцветного масла.

Этап 4

[0617] Применение процедуры этапа 4 прим. 102 позволило получить 37 мг указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС m/z: 523 [M+1].

Пример 110

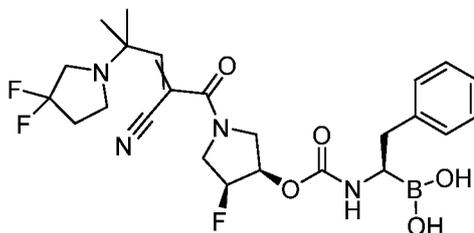
((R)-1-((((3S,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0618] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 102, но начиная с (3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 373 [M+23].

Пример 111

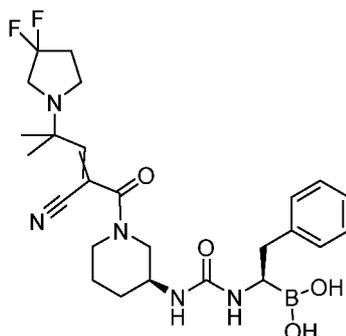
((R)-1-((((3R,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0619] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой прим. 109, но начиная с (3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 523 [M+1].

Пример 112

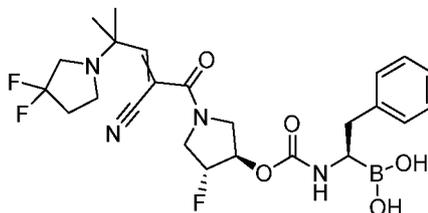
((R)-1-(3-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0620] Указанное в заголовке соединение получали способом, использованным в прим. 101. ЖХ-МС m/z: 518 [M+1].

Пример 113

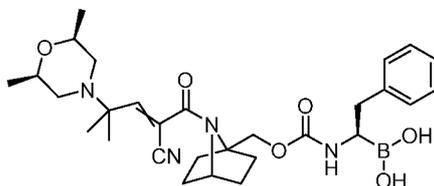
((R)-1-((((3R,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0621] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой прим. 109, но начиная с (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 523 [M+1].

Пример 114

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



Этап 1

[0622] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (470 мг, 2,068 ммоль, 1 экв.), DCM (10 мл) и DIPEA (802 мг, 6,20 ммоль, 3,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор дитрихлорметилкарбоната (490 мг, 1,65 ммоль, 0,80 экв.) в DCM (2 мл) с перемешиванием при 0 °С. К этой смеси добавляли раствор DMAP (126 мг, 1,03 ммоль, 0,50 экв.) в DCM (1 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и использовали непосредственно на следующем этапе.

Этап 2

[0623] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид (683 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и DIPEA (789 мг, 6,1 ммоль, 3,00 экв.). Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-1-[[хлоркарбонил]окси]метил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат из этапа 1 в DCM (10 мл) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой, смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с получением 700 мг трет-бутил-1-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 3

[0624] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-1-[[[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамоил]окси]метил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (1,43 г, 2,6 ммоль, 1 экв.), DCM (30 мл) и TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В итоге получали 1,15 г (7-азабицикло[2.2.1]гептан-

1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого масла.

Этап 4

[0625] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (1,15 г, 2,54 ммоль), DCM (30 мл), DIPEA (1,31 г, 10,1 ммоль), 2-цианоуксусную кислоту (0,43 г, 5,0 ммоль) и HATU (2,90 г, 7,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 30 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 900 мг (7-(2-цианоацетил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета.

Этап 5

[0626] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-2-метилпропаналь (1,97 г, 13 ммоль, 1,50 экв.), этоксиэтан (20 мл), (2S,6R)-2,6-диметилморфолин (1 г, 8,68 ммоль, 1 экв.) и TEA (2,6 г, 26 ммоль, 2,96 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл) и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат : простой петролейный эфир (1 : 10). В итоге получали 1,5 г (93,25%) 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-метилпропаналя в виде светло-желтого масла.

Этап 6

[0627] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (7-(2-цианоацетил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (160 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), DCM (4 мл), 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-метилпропаналь (171,20 мг, 0,924 ммоль, 3,0 экв.), пирролидин (219 мг, 3,08 ммоль, 10 экв.) и TMSCl (334 мг, 3,08 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь промывали водой (1 × 10 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза: ACN : H₂O (5 : 95) с повышением до ACN : H₂O (100 : 0) в течение 45 мин; детектор: 220 нм. В итоге получали 133 мг (7-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-

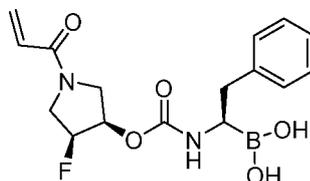
фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 7

[0628] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (7-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил)карбамат (150 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.), MeOH (4 мл), (2-метилпропил)бороновую кислоту (66,8 мг, 0,655 ммоль, 3,00 экв.), гексан (4 мл) и 1 н. HCl (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Гексановый слой отбрасывали. Метаноловый слой разбавляли водой (25 мл) и высушивали лиофилизацией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃·H₂O) и ACN (от 20% фазы В до 40% в течение 8 мин); детектор: УФ 254/220 нм с получением 62,3 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС m/z: 553 [M+1].

Пример 115

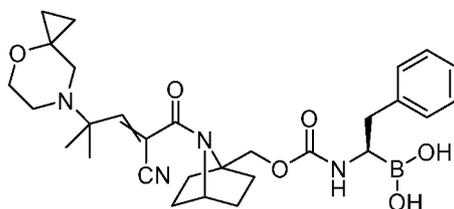
((R)-1-((((3R,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0629] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 102, но начиная с (3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 373 [M+23].

Пример 116

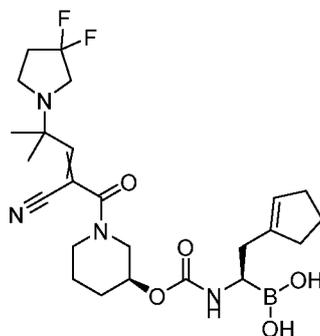
(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0630] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с 4-окса-7-азаспиро[2.5]октана вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 551 (M+1).

Пример 117

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновая кислота



Этап 1

[0631] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую трет-бутилацетат (30 г, 258,0 ммоль, 1 экв.) и THF (120,0 мл), по каплям добавляли LDA (2M в THF) (129,0 мл, 129 ммоль, 1 экв.) с перемешиванием при -60 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -60 °С. К этой смеси по каплям добавляли циклопентанон (18,0 г, 214,36 ммоль, 0,83 экв.) с перемешиванием при -60 °С. Полученный раствор оставляли для перемешивания еще на 1 ч при -60 °С. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл насыщенного водного NH₄Cl и давали прогреться до комнатной температуры. Полученную смесь разделяли между 150 мл этилацетата и 150 мл воды. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 30,0 г трет-бутил-2-(1-гидроксициклопентил)ацетата в виде желтой жидкости.

Этап 2

[0632] В круглодонную колбу объемом 1000 мл, содержащую трет-бутил-2-(1-гидроксициклопентил)ацетат (30,0 г, 149,79 ммоль, 1 экв.) и THF (300 мл), при 0 °С добавляли LiAlH₄ (17,06 г, 449,49 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор оставляли для нагревания и перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 17,0 мл воды, 17,0 мл 15-процентным NaOH и 51,0 мл воды. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 12 г 1-(2-гидроксиэтил)циклопентан-1-ола в виде светло-желтого масла.

Этап 3

[0633] Раствор 1-(2-гидроксиэтил)циклопентан-1-ола (12 г, 92,175 ммоль, 1 экв.), DMSO (250 мл) и 2-иодоксибензойной кислоты (IBX) (38,72 г, 138,263 ммоль, 1,50 экв.) в круглодонной колбе объемом 500 мл перемешивали в течение 2 ч при 30 °С. Затем реакционную

смесь гасили путем добавления 200 мл $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.). Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали 3×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали карбонатом натрия (водн.) и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 11,0 г (93,11%) 2-(1-гидроксициклопентил)ацетальдегида в виде желтого масла.

Этап 4

[0634] В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали 2-(1-гидроксициклопентил)ацетальдегид (11 г, 1,10 экв.), THF (600 мл), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (9,47 г, 1 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (44,41 г, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 600 мл воды. Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали 3×400 мл этилацетата. Органические слои объединяли, промывали карбонатом натрия (водн.) (1×200 мл) и соевым раствором (1×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 11,0 г (R)-N-[(1E)-2-(1-гидроксициклопентил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла.

Этап 5

[0635] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (R)-N-[(1E)-2-(1-гидроксициклопентил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (8 г, 34,580 ммоль, 1 экв.), DCM (100 мл) и 2,6-диметилпиридин (7,41 г, 69,152 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям с перемешиванием добавляли трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (13,71 г, 51,867 ммоль, 1,50 экв.). Реакционной смеси давали прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6,0 г (R)-N-[(1E)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла.

Этап 6

[0636] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали $\text{PCu}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (233,75 мг, 0,635 ммоль, 0,10 экв.), толуол (1,65 мл), CuSO_4 (50,6 мг, 0,317 ммоль, 0,05 экв.) и VnNH_2 (0,347 мл, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре, после чего добавляли раствор (R)-N-[(1E)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]этилиден]-2-метилпропан-2-

сульфинамида (2,2 г, 6,36 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,245 г, 12,779 ммоль, 2,01 экв.) в толуоле (13,75 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего промывали 1 × 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 100 мл этилацетата и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 2,2 г (неочищенного) (R)-N-[(1R)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла.

Этап 7

[0637] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-N-[(1R)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,2 г, 4,645 ммоль, 1 экв.), этоксиэтан (20 мл) и (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2,3-диол (5,42 г, 31,83 ммоль, 6,84 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего концентрировали. Остаток растворяли в 100 мл DCM. Полученную смесь промывали 1 × 100 мл воды и 1 × 100 мл солевого раствора. Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазной препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 2,16 г (R)-N-[(1R)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла.

Этап 8

[0638] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую (R)-N-[(1R)-2-[1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопентил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,5 г, 4,756 ммоль, 1 экв.) и DCM (60 мл), по каплям добавляли BF₃·Et₂O (1,175 мл, 9,272 ммоль, 1,95 экв.) с перемешиванием при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °С. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 100 мл воды/льда. Реакционную смесь экстрагировали 100 мл дихлорметана, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазной препаративной флэш-ВЭЖХ с получением 1,6 г (R)-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого масла.

Этап 9

[0639] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 г, 2,542 ммоль, 1 экв.), диоксан (15 мл, 177,061 ммоль, 69,65 экв.) и HCl (4M в диоксане) (3 мл, 98,736 ммоль, 38,84 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего концентрировали. В итоге получали 820 мг (неочищенного) (1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида в виде желтого масла.

Этапы 10 и 11

[0640] (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат получали как в прим. 60, за исключением того, что (1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорид использовали вместо (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида.

Этап 12

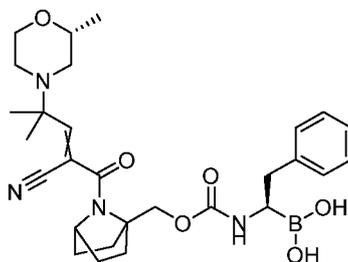
[0641] (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат получали как на этапе 1, прим. 89, за исключением того, что (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат использовали вместо (3S)-пирролидин-3-ола.

Этап 13

[0642] Указанное в заголовке соединение получали как на этапе 4, прим. 89, за исключением того, что (3S)-1-[2-циано-2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропилиден]ацетил]пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этил]карбамат использовали вместо (S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил-((R)-2-фенил-1-((3aS,4S,6S,7aR)-5,5,7a-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этил]карбамата. ЖХ-МС m/z: 491 (M-17).

Пример 118

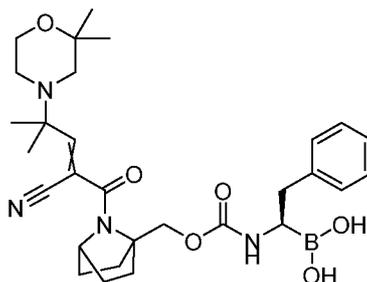
((R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0643] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с (2R)-2-метилморфолина вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 539 [M+1].

Пример 119

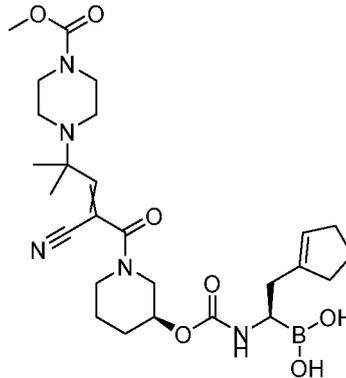
(R)-1-((((7-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0644] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с 2,2-диметилморфолина вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 553 [M+1].

Пример 120

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновая кислота

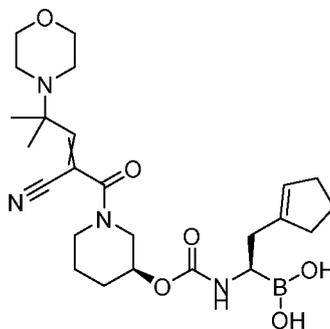


[0645] (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат получали, используя процедуру, описанную в прим. 69, этап 1, за исключением того, что (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат использовали вместо (3S)-пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамата.

[0646] Указанное в заголовке соединение получали, используя процедуры, описанные для прим. 83, но заменяя (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбамат (3S)-1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил-N-[(1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]]декан-4-ил]этил]карбаматом. ЖХ-МС m/z: 528 [M-17].

Пример 121

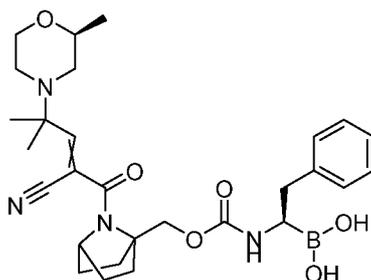
((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновая кислота



[0647] Указанное в заголовке соединение получали как описано для примера 120, за исключением того, что 2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропаналь использовали вместо метил-4-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в реакции связывания с цианоацетамидом. ЖХ-МС m/z: 489 [M+1].

Пример 122

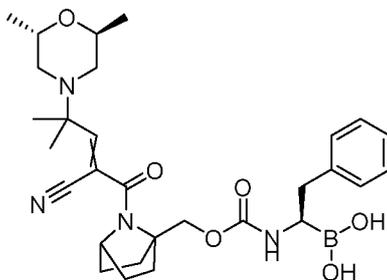
((R)-1-(((7-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0648] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с (2S)-2-метилморфолина вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 539 [M+1].

Пример 123

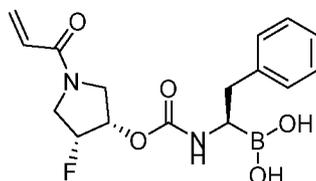
((R)-1-(((7-(2-циано-4-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0649] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с (2S,6S)-2,6-диметилморфолина вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 553 (M+1).

Пример 124

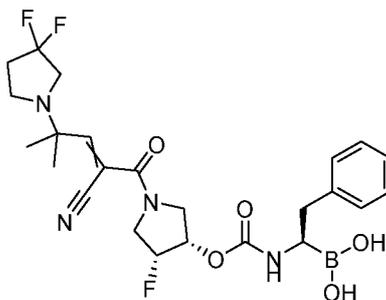
((R)-1-((((3S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0650] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 102, но начиная с (3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 373 [M+23], 333 [M-17].

Пример 125

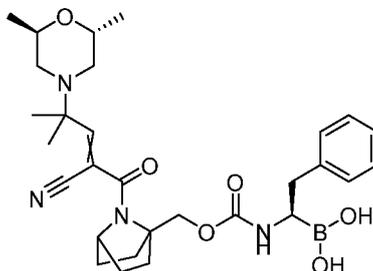
((R)-1-((((3S,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0651] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой прим. 109, но начиная с (3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 523 [M+1].

Пример 126

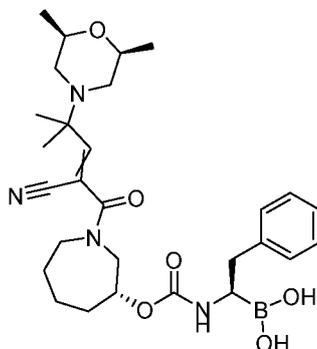
((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0652] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с (2R,6R)-2,6-диметилморфолина вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 553 [M+1].

Пример 127

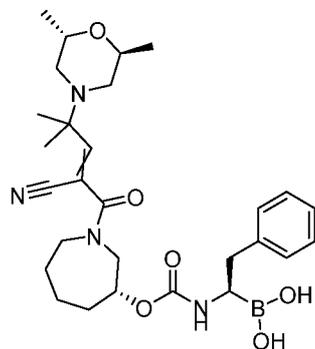
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0653] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-((2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил)-2-метилпропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 541 [M+1].

Пример 128

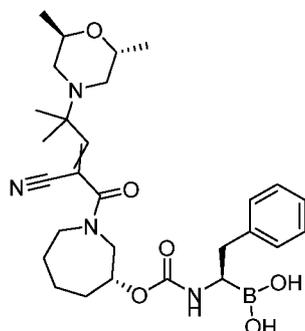
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0654] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-((2S,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил)-2-метилпропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 541 [M+1].

Пример 129

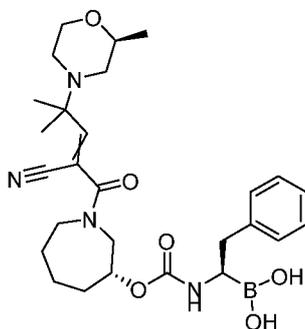
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0655] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-((2R,6R)-2,6-диметил-4-морфолинил)-2-метилпропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 541 [M+1].

Пример 130

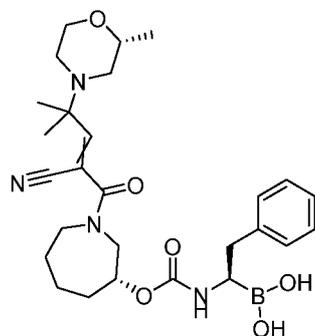
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0656] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-((2S)-2-метил-4-морфолинил)-2-метилпропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 527 [M+1].

Пример 131

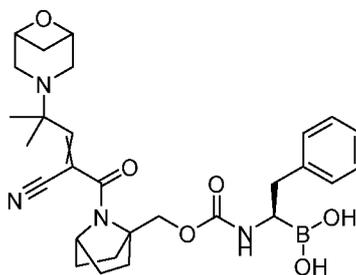
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0657] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-((2R)-2-метил-4-морфолинил)-2-метилпропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 527 [M+1].

Пример 132

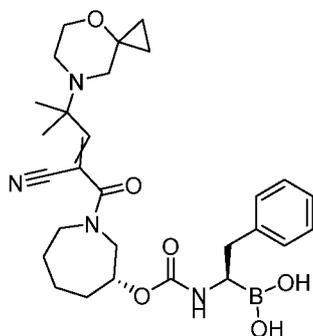
((1R)-1-((((7-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0658] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 114, но начиная с 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана вместо (2S,6R)-2,6-диметилморфолина. ЖХ-МС m/z: 537 [M+1].

Пример 133

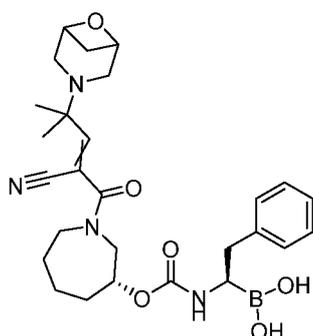
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0659] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-метил-2-(4-окса-7-азаспиро[2.5]окт-7-ил)пропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z : 539 [M+1].

Пример 134

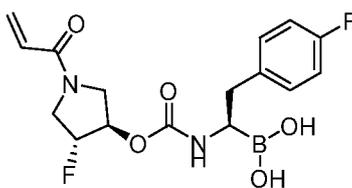
((1R)-1-((((3R)-1-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0660] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-метил-2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)пропиональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z : 525 [M+1].

Пример 135

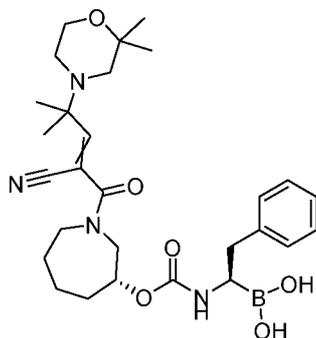
((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



[0661] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 102, но начиная с (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида вместо (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 391 [M+23], 351 [M-17].

Пример 136

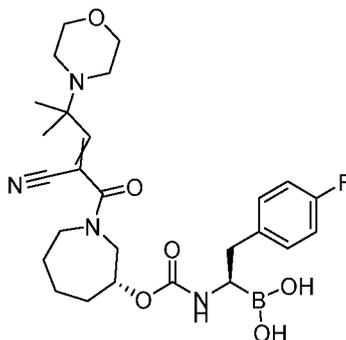
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновая кислота



[0662] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 105, но начиная с 2-(2,2-диметил-4-морфолинил)-2-метилпропональдегида вместо 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метилпропаналя. ЖХ-МС m/z: 541 [M+1].

Пример 137

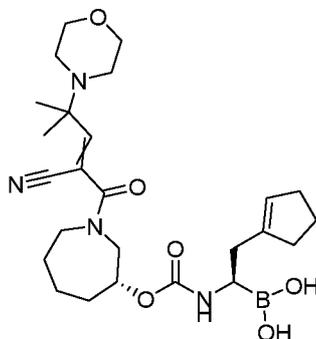
((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновая кислота



[0663] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 103, но начиная с (R)-2-(4-фторфенил)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-триметилгексагидро-4,6-метанобензо[d][1,3,2]диоксаборол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорида вместо (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0^{2,6}]декан-4-ил]этан-1-амин гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 531 [M+1].

Пример 138

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновая кислота



[0664] Указанное в заголовке соединение получали, проводя реакцию в соответствии с прим. 103, но начиная с (1R)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амина гидрохлорида вместо (1R)-2-фенил-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-триметил-3,5-диокса-4-боратрицикло[6,1,1,0[^][2,6]]декан-4-ил]этан-1-амина гидрохлорида. ЖХ-МС m/z: 503 [M+1].

Биологические примеры

Пример 1

Анализы ферментативной активности иммунопротеасомы и конститутивной протеасомы

[0665] Для измерения ингибирования субъединицы LMP7/B5i иммунопротеасомы, субъединицы LPM2/β1i иммунопротеасомы и субъединицы β5c конститутивной протеасомы соединением формулы (I) использовали анализ протеасом Caliper (Caliper Life Sciences, г. Хопкинтон, штат Массачусетс, США). В случае LMP7 и β5c последовательные разведения исследуемых соединений инкубировали либо с человеческой рекомбинантной иммунопротеасомой, либо с конститутивной протеасомой (0,3 нМ фермента) и меченым карбоксифлуоресцеином (FAM) пептидным субстратом FAM-TYETFKSIMKKSPF-NH₂ (1 мкМ) при комн. темп. в течение 3 ч. Затем реакцию завершали буфером, содержащим известный ингибитор протеасом — карфилзобмиб — в концентрации 5 мкМ. В случае LMP2 последовательные разведения исследуемых соединений инкубировали с человеческой рекомбинантной иммунопротеасомой (0,3 нМ фермента) и меченым карбоксифлуоресцеином (FAM) пептидным субстратом FAM-GLTNIKTEEISEVNLDAEFRK-NH₂ (1 мкМ) при комн. темп. в течение 2 ч. Затем реакцию завершали буфером, содержащим известный ингибитор протеасом — иксазомиб — в концентрации 6,7 мкМ. Реакционный буфер содержал 20 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (Hepes) (pH 7,4), 0,01% бычьего сывороточного альбумина, 0,015% додецилсульфата натрия (SDS), 0,5 мМ

этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), 1% DMSO. Продукт реакции расщепления пептида количественно определяли с помощью Caliper LabChip 3000. Для каждого разведения соединения вычисляли процентное ингибирование, а также вычисляли концентрацию, приводившую к 50-процентному ингибированию. Это значение обозначено как IC₅₀. Значения IC₅₀ для репрезентативных номеров соединений представлены ниже.

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 IC ₅₀ (нМ)	Субъединица β5c IC ₅₀ (нМ)	Субъединица LMP2 IC ₅₀ (нМ)
1	20,9	12,1	н/о
2	12,8	8,5	46,3
3	29,6	8,5	н/о
4	14,0	23,7	н/о
5	12,3	27,4	114,7
6	12,9	38,5	82,7
7	1,3	1,0	н/о
8	2,4	4,4	79
9	8,2	9,4	н/о
10	6,6	14,8	н/о
11	2,6	4,0	н/о
12	13,4	21,1	н/о
13	67,1	292,0	> 5000
14	1,7	2,4	137,8
15	4,3	5,0	2,7
16	4,3	3,3	н/о
17	6,4	10,9	н/о
18	7,3	10,0	н/о
19	9,6	15,6	н/о
20	2,4	8,1	483
21	2,5	21,1	н/о
22	22	308	н/о
23	35	450	н/о
24	26	166	н/о
25	10	411	701,4
26	11	362	н/о
27	72	175	н/о
28	46	294	н/о
29	319	964	> 5000
30	87	1835	н/о
31	11,6	39,4	н/о
32	37,2	> 5000	> 5000
33	> 5000	> 5000	> 5000
34	231	> 5000	> 5000
35	611	> 5000	> 5000
36	1140	> 5000	> 5000
37	4534	> 5000	> 5000

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 IC ₅₀ (нМ)	Субъединица β5c IC ₅₀ (нМ)	Субъединица LMP2 IC ₅₀ (нМ)
38	> 5000	> 5000	> 5000
39	78,8	> 5000	> 5000
40	669	> 5000	> 5000
41	30	> 5000	> 5000
42	13	> 5000	> 5000
43	4,4	> 5000	> 5000
44	2,2	2845	> 5000
45	4,7	2072	> 5000
46	4,0	1686	> 5000
47	3,5	1898	> 5000
48	8,7	383	3738
49	5,3	1809	н/о
50	4,0	1196	н/о
51	256	1434	н/о
52	1,7	715	н/о
53	4,4	> 5000	н/о
54	2,7	504	н/о
55	5,1	3880	н/о
56	9,9	255	н/о
57	2,6	1620	3190
58	10	139	н/о
59	21	163	н/о
60	1,4	463	н/о
61	11	186	н/о
62	2,3	126	н/о
63	2	465	н/о
64	> 5000	> 5000	н/о
65	7,5	418	н/о
66	148	> 5000	н/о
67	249	> 5000	н/о
68	31,8	1235	н/о
69	26,1	3373	н/о
70	106	> 5000	н/о
71	528	> 5000	н/о
72	5,4	851	н/о
73	1,1	54,6	> 5000
74	149	2103	н/о
75	129	> 5000	н/о
76	21,1	4031	н/о
77	0,9	3278	н/о
78	2,3	501	> 5000
79	5,3	2783	н/о
80	3,9	1381	н/о
81	1,8	2220	н/о
82	1,7	1379	н/о
83	2,3	944	> 5000

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 IC ₅₀ (нМ)	Субъединица β5c IC ₅₀ (нМ)	Субъединица LMP2 IC ₅₀ (нМ)
84	0,7	279	н/о
85	> 5000	> 5000	н/о
86	59,1	218	н/о
87	1,9	574	н/о
88	113	1610	1860
89	1,8	1135	н/о
90	3,2	1586	н/о
91	> 5000	> 5000	н/о
92	42,2	> 5000	н/о
93	646	> 5000	н/о
94	238	> 5000	н/о
95	6,9	2639	н/о
96	8,7	1622	н/о
97	7,7	1950	н/о
98	5,6	2495	н/о
99	19,3	3763	н/о
100	206	3557	н/о
101	145	3917	н/о
102	27,1	4699	н/о
103	2,2	3184	н/о
104	2,4	> 5000	н/о
105	1,6	1345	н/о
106	2,5	2656	н/о
107	1,0	1073	н/о
108	1,2	3000	н/о
109	3,5	621	н/о
110	78,3	2838	н/о
111	1,9	140	н/о
112	143	2242	н/о
113	2,3	520	н/о
114	2,1	1670	н/о
115	18,3	207	н/о
116	1,3	753	н/о
117	4,3	> 5000	н/о
118	1,9	1152	н/о
119	1,0	685	н/о
120	11,6	> 5000	н/о
121	7,8	> 5000	н/о
122	2,0	1170	н/о
123	0,9	832	н/о
124	37,3	> 5000	н/о
125	3,7	810	н/о
126	1,3	967	н/о
127	2,4	2420	н/о
128	4,7	1351	н/о
129	2,7	734	н/о

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 IC ₅₀ (нМ)	Субъединица β5c IC ₅₀ (нМ)	Субъединица LMP2 IC ₅₀ (нМ)
130	2,8	2042	н/о
131	2,6	1481	н/о
132	0,8	1080	н/о
133	1,4	942	н/о
134	1,9	1011	н/о
135	18,2	3325	н/о
136	1,3	1284	н/о
137	1,9	2083	н/о
138	1,2	> 5000	н/о

н/о = не определено

Пример 2

Ингибирование протеасомной активности клеток

[0666] Клеточные эффекты описанных в настоящем документе соединений в отношении иммунопротеасом определяли путем измерения ингибирования протеасомной активности в клетках с применением реагента для клеток Proteasome-Glo™ (Promega, г. Мадисон, штат Висконсин, США). Анализ Proteasome-Glo™ включает в себя специфический люминогенный субстрат для протеасом в буфере, оптимизированном для пермеабилзации клеточных мембран, протеасомной активности и люциферазной активности. Для определения химотрипсинподобной активности (LMP7 и β5c) пептидный субстрат представляет собой Suc-LLVY-аминолюциферин (сукцинил-лейцин-лейцин-валин-тирозин-аминолюциферин). Расщепление субстрата протеасомой приводит к генерации люминесцентного сигнала, пропорционального протеасомной активности. Для оценки протеасомной активности использовали клеточную линию ТНР-1 (клеточная линия моноцитарного лейкоза, обогащенная иммунопротеасомами), клеточную линию НТ-29 (клеточная линия колоректальной аденокарциномы, обогащенная конститутивными протеасомами) и мононуклеарные клетки периферической крови человека (РВМС). Клетки сеяли на 96-луночный планшет по 10 000 клеток на лунку в среде RPMI 1640 с высоким содержанием глюкозы и 10-процентной эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). К клеткам добавляли разведения соединений, начиная с концентрации 5 мкМ и снижая концентрацию трехкратным разведением. Итоговая концентрация DMSO составляла 1%. Для соединений с разной эффективностью концентрационный диапазон при необходимости корректировали. Клетки, обработанные соединениями, инкубировали в течение 2 ч при 37 °С в 5-процентном СО₂. После окончания 2-часового инкубационного периода клетки переносили в 384-луночные планшеты для анализа. В каждую лунку добавляли по 20 мкл реагента Proteasome-Glo™ и инкубировали в течение 10 минут при комн. темп. Планшет сканировали на приборе Analyst HT (Molecular Devices, г. Саннивейл, штат Калифорния, США) в

люминесцентном режиме. Строили график зависимости процентного ингибирования активности от логарифма концентрации соединения. Затем для каждого соединения вычисляли IC₅₀ с использованием программного обеспечения Prism от GraphPad Software Inc. (г. Сан-Диего, штат Калифорния, США).

Пример синтеза №	РВМС/LMP7 IC ₅₀ (нМ)	HT-29/B5c IC ₅₀ (нМ)	РВМС/LMP2 IC ₅₀ (нМ)
8	39	н/о	н/о
11	390	н/о	н/о
13	50	242	н/о
14	31	60	274
15	35	141	н/о
20	34	н/о	208
21	73	н/о	н/о
22	39	н/о	н/о
25	28	н/о	н/о
29	307	3590	н/о
32	110	н/о	н/о

н/о = не определено

Пример 3

Продукция IL-2 в человеческих РВМС, стимулированных антителами к CD3 и CD28

[0667] Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), выделенные из цельной человеческой крови, предварительно инкубировали с исследуемыми соединениями или без них в среде RPMI 1640 + 10-процентная эмбриональная бычья сыворотка при 37 °С в течение 30 мин. РВМС стимулировали 2,5 мкг/мл связанного с планшетом антитела к CD3 и 1 мкг/мл растворимого антитела к CD28 в течение ночи и супернатант собирали для анализа AlphaLISA на IL-2. Продукцию IL-2 измеряли по сигналу AlphaLISA (Perkin Elmer) с использованием сканера для планшетов Envision. Человеческую кровь брали у здоровых добровольцев в Стенфордском центре переливания крови (Stanford Blood Center). Кровь собирали методом венепункции в пробирки с гепарином натрия. Кровь разделяли на слои с помощью раствора фиколл-гистопак в конической пробирке объемом 50 мл и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 минут при комн. темп. Мононуклеарные клетки собирали в конические пробирки объемом 50 мл, объединяли и разводили 1-кратным фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) до получения конечного объема 50 мл в каждой пробирке. Клетки осаждали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 5 минут и клетки дважды промывали. Клетки считали в анализаторе Vi-Cell с использованием трипанового синего для определения их количества и жизнеспособности. Затем РВМС ресуспендировали в RPMI 1640 с 10-процентной эмбриональной бычьей сывороткой в концентрации 1×10^6 клеток/мл.

[0668] 96-луночный полистироловый планшет покрывали антителами к CD3 в концентрации 2,5 мкг/мл в PBS в течение ночи при 4 °C. Лунки в первом столбце покрывали только PBS для контроля без стимуляции. Исследуемые соединения растворяли в концентрации 10 мМ в 100-процентном DMSO и готовили последовательные разведения соединений 1 : 3 в DMSO. Соединения дополнительно разводили RPMI с 10-процентной эмбриональной бычьей сывороткой с получением конечной концентрации DMSO 0,2% в 96-луночном полипропиленовом планшете. Для обработки PBMC соединениями 100 мкл клеток в концентрации 1×10^5 культивировали в 96-луночном полипропиленовом планшете. Далее в соответствующие лунки добавляли по 8 мкл каждого разведенного соединения в двух повторах, а в контрольные лунки добавляли 8 мкл среды с 2,5-процентным DMSO. Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37 °C в течение 30 мин. Планшеты, покрытые антителом к CD3, дважды промывали PBS. Ко всем лункам, кроме нестимулированного контроля, добавляли по 92 мкл среды, содержащей 1 мкг/мл антител к CD28. В нестимулированные лунки добавляли по 92 мкл среды. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37 °C, в инкубаторе с 5-процентным CO₂.

[0669] На следующий день из каждой лунки отбирали по 150 мкл супернатанта для анализа AlphaLISA на IL-2. В соответствии с протоколом производителя (Perkin Elmer) готовили 1-кратный буфер, стандарты IL-2 (10 концентраций), 2,5-кратную смесь акцепторных и биотинилированных гранул, 2-кратные донорные гранулы со стрептавидином. В каждую лунку добавляли по 2,5 мкл стандартов или образцов, а затем в каждую лунку добавляли по 10 мкл 2,5-кратного раствора гранул. Планшет запечатывали алюминиевой герметизирующей пленкой для планшетов и инкубировали при комн. темп. на шейкере в течение 1 ч. В каждую лунку в темной комнате добавляли по 12,5 мкл донорных гранул со стрептавидином. Планшет запечатали алюминиевой герметизирующей пленкой для планшетов и инкубировали при комн. темп. на шейкере в течение 30 мин. Планшет прочитывали на планшетном ридере Envision.

[0670] Значение IC₅₀ для каждого соединения определяли по кривой доза/ответ с десятью точками для всех соединений, причем каждую дозу тестировали в двух повторах. Значение IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, которая обеспечивает 50-процентное ингибирование соединением продукции IL-2 в ответ на стимуляцию клеток PBMC антителами к CD3 + антителами к CD28 на 50% от продукции IL-2 в контрольных лунках без соединений, и это значение вычисляли с использованием программного обеспечения для аппроксимации кривых (Graphpad Prism, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США).

Пример 4

Восстановление ферментативной активности после диализа

[0671] Чтобы определить, связывается ли соединение с иммунопротеасомой обратимо или необратимо, т. е. вызывает ли оно обратимое или необратимое ингибирование протеасомной активности, проводили анализ с диализом. Соединения, демонстрирующие необратимый способ связывания, не будут демонстрировать существенного восстановления ферментативной активности после глубокого диализа. Частичное или полное восстановление протеасомной активности после продолжительного диализа служит показателем медленной кинетики диссоциации, обусловленной образованием обратимой ковалентной связи. В случае быстрых обратимых соединений при диализе должно наблюдаться полное восстановление протеасомной активности.

[0672] Раствор, содержащий иммунопротеасомы, инкубировали с описанным в настоящем документе соединением (исследуемым соединением) или с (S)-4-метил-N-(((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолино-ацетамидо)-4-фенилбутанамидо)-пентанамидом (эталонное соединение), необратимым ковалентным ингибитором иммунопротеасом, который нацеливается на каталитический треонин в субъединицах иммунопротеасом (см. Kuhn, D. J., et al. 2007. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, 110(9), 3281-3290). После предварительного инкубирования раствор, содержащий иммунопротеасомы и исследуемое соединение или эталонное соединение, подвергали диализу при комн. темп. в буфере, содержащем 50 мМ Hepes (pH 7,5), 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 5 мМ хлорида магния, 1 мМ дитиотреитола и 0,01% Triton X-100, в течение 1 дня, 2 дней и 3 дней, со сменой диализного буфера дважды в день. После диализа ферментативную активность измеряли, используя анализ протеасомной активности Caliper (Caliper Life Sciences, г. Хопкинтон, штат Массачусетс, США). Уровень активности раствора с исследуемым или эталонным соединением сравнивали с контрольными образцами (т. е., раствором протеасом без ингибитора), которые также подвергали диализу в течение 1 дня, 2 дней и 3 дней со сменой диализного буфера дважды в день.

Пример 5

Продолжительность связывания в клетках

[0673] Продолжительность связывания ингибиторов протеасом в клетках оценивали с использованием анализа отмывки и набора реагентов Proteasome-Glo™. Клетки ТНР-1, клетки НТ-29 или РВМС инкубировали с 8-кратными последовательными разведениями ингибитора в течение 2 ч. После 2 ч инкубации клетки промывали, используя 3-кратное центрифугирование с последующим ресуспендированием в культуральной среде. После отмывки ингибитора клетки

возвращали в культуру на 30 минут, 4 ч или 18 ч. Затем клетки переносили в белые 384-луночные планшеты и в каждую лунку добавляли по 20 мкл реагента Proteasome-Glo™ на 10 минут. Затем планшеты прочитывали на планшетном ридере Analyst HT в люминесцентном режиме. Строили график зависимости процентного ингибирования активности от логарифма концентрации соединения. Затем для каждого соединения вычисляли IC₅₀ с использованием программного обеспечения Prism от GraphPad.

Пример синтеза № 14	PBMC/LMP7 IC ₅₀ (нМ)	HT-29/B5c IC ₅₀ (нМ)	PBMC/LMP2 IC ₅₀ (нМ)
30 мин	50	82	27
4 ч	93	87	505
18 ч	146	1849	2962

n/o = не определено

Пример 6

Биохимическая продолжительность связывания

[0674] Продолжительность связывания ингибиторов протеасом оценивали в клетках, используя очищенные конститутивные протеасомы и иммунопротеасомы и анализ занятия активного сайта методом твердофазного ИФА, именуемый Pro-CISE. В данном случае занятие активного сайта исследуемым соединением измеряют в зависимости от времени по блокированию связывания высокоаффинного зонда с протеасомой. Для первоначальных этапов используют буфер, содержащий 20 мМ трис-НСl (рН 8), 0,5 мМ EDTA, 0,03% SDS. 200 нМ исследуемого соединения инкубируют с 60 нМ протеасом в течение 1 ч при комн. темп. для облегчения связывания соединения. Затем смесь разбавляют в 50 раз и добавляют высокую концентрацию 5 мкМ биотинилированного зонда, связывающегося с активным сайтом протеасомы (РАВР) (см. Kirk et al. *Meth Mol Biol* 1172:114 (2014)), через 1, 3, 6 и 24 ч после разбавления. Данный зонд необратимо связывается со всеми сайтами протеасомы, которые становятся доступны после диссоциации исследуемой молекулы, что позволяет измерить продолжительность связывания исследуемого соединения. На этапах процедуры, относящихся к анализу методом твердофазного ИФА, используют буфер, содержащий фосфатно-солевой буферный раствор, 1% бычьего сывороточного альбумина, 0,1% Tween-20. Покрытые стрептавидином планшеты для ИФА предварительно блокируют буфером для ИФА, буфер удаляют и добавляют следующие компоненты: 20 мкл буфера для ИФА, 70 мкл 8М гуанидин-НСl в 20 мМ трис-НСl (рН 8,0) с 0,5 мМ EDTA и 10 мкл обработанных РАВР образцов протеасом. Смесь инкубируют в течение 1 ч при комн. темп. Планшеты промывают, инкубируют с первичными антителами к субъединице иммунопротеасомы

или конститутивной протеасомы в течение ночи при 4 °С, промывают, инкубируют с вторичными антителами в течение 2 ч при комн. темп., промывают и детектируют с использованием раствора SuperSignal ELISA Pico Kit и люминесценцию определяют на ридере Perkin Elmer Envision. Процентную долю занятия в каждый момент времени определяют путем нормализации к условиям без исследуемого соединения (к максимальному сигналу) или без протеасомы (к минимальному сигналу) и определяют время полудиссоциации соединения ($t_{1/2}$) путем аппроксимации временной зависимости при помощи кривой однофазного экспоненциального уменьшения.

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица $\beta 5c$ $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица LMP2 $t_{1/2}$ (ч)
2	19,7	3,0	> 40
5	> 40	4,6	> 40
6	> 40	13	> 40
8	38,5	17,5	> 40
13	3,7	0,8	н/о
14	38,3	6,0	н/о
15	26,3	1,3	н/о
20	20,3	< 0,5	0,5
21	> 40	< 0,5	2,9
22	2,8	< 0,5	0,6
23	2,5	< 0,5	0,8
24	3,8	< 0,5	0,6
25	13,8	< 0,5	4,8
26	16,1	н/о	3,3
32	16,3	1,0	< 0,5
41	> 40	н/о	н/о
43	39,1	н/о	н/о
44	24,9	н/о	н/о
45	> 40	н/о	н/о
52	23,5	н/о	н/о
54	> 40	н/о	н/о
55	11,6	н/о	н/о
60	> 40	н/о	н/о
62	> 40	н/о	н/о
63	> 40	н/о	н/о
65	1,72	н/о	н/о
66	0,68	н/о	н/о
67	1,39	н/о	н/о
68	< 0,5	н/о	н/о
70	12,46	н/о	н/о
71	< 0,5	н/о	н/о
72	0,78	н/о	н/о
73	> 40	н/о	н/о
74	< 0,5	н/о	н/о

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица $\beta 5c$ $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица LMP2 $t_{1/2}$ (ч)
75	0,55	н/о	н/о
76	> 40	н/о	н/о
77	4,2	н/о	н/о
78	28,5	н/о	н/о
79	3,45	н/о	н/о
80	< 0,5	н/о	н/о
81	> 40	н/о	н/о
82	> 40	н/о	н/о
83	> 40	н/о	н/о
84	> 40	н/о	н/о
85	< 0,5	н/о	н/о
86	< 0,5	н/о	н/о
87	13	н/о	н/о
89	3,7	н/о	н/о
90	0,76	н/о	н/о
95	1,7	н/о	н/о
96	1,2	н/о	н/о
97	> 40	н/о	н/о
98	> 40	н/о	н/о
103	35	н/о	н/о
104	1,6	н/о	н/о
105	> 40	н/о	н/о
106	4	н/о	н/о
107	> 40	н/о	н/о
108	3,9	н/о	н/о
109	1,5	н/о	< 0,5
111	2,2	н/о	< 0,5
113	1,9	н/о	< 0,5
114	> 40	н/о	< 0,5
115	0,55	н/о	0,78
116	> 40	н/о	< 0,5
117	3,0	н/о	н/о
118	> 40	н/о	н/о
119	> 40	н/о	н/о
120	1,5	н/о	н/о
121	1,4	н/о	н/о
122	> 40	н/о	н/о
123	> 40	н/о	н/о
125	2,1	н/о	н/о
126	> 40	н/о	н/о
127	> 40	н/о	н/о
128	> 40	н/о	н/о
129	> 40	н/о	н/о
130	> 40	н/о	н/о
131	> 40	н/о	н/о
132	> 40	н/о	н/о

Пример синтеза №	Субъединица LMP7 $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица $\beta 5c$ $t_{1/2}$ (ч)	Субъединица LMP2 $t_{1/2}$ (ч)
133	> 40	н/о	н/о
134	> 40	н/о	н/о
135	> 40	н/о	н/о
136	> 40	н/о	н/о
137	> 40	н/о	н/о
138	32	н/о	н/о

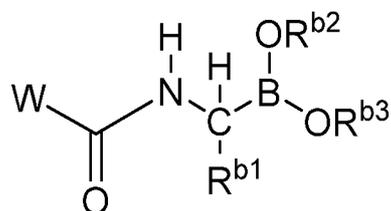
н/о = не определено

[0675] Представленное выше описание является достаточно подробным, при этом иллюстрации и примеры приведены для ясности и понимания. Специалистам в данной области будет очевидно, что на практике возможно внесение изменений и модификаций в пределах объема прилагаемых пунктов формулы изобретения. Таким образом, следует понимать, что вышеуказанное описание является иллюстративным и не имеет ограничительного характера. Следовательно, объем описания должен определяться не на основании приведенного выше описания, а на основании приведенных ниже пунктов формулы изобретения, а также полного объема эквивалентных вариантов осуществления, вытекающих из таких пунктов формулы изобретения.

[0676] Настоящая заявка ссылается на различные выпущенные патенты, опубликованные заявки на патенты, журнальные статьи и другие публикации, каждая из которых включается в настоящий документ путем ссылки.

Формула изобретения:

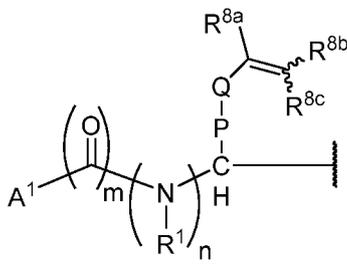
1. Соединение формулы (I):



(I)

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, $-N(R^7)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



A^1 представляет собой водород, гидроксиль, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикл или $-S(=O)_2$ -алкил, причем указанный алкил указанного $-S(=O)_2$ -алкила необязательно является замещенным;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

каждый R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

P представляет собой -алкил-, -алкил-О-алкил-, -алкил-N(R)-, -алкил-арил-N(R)-, -алкил-N(R)-арил-N(R)-, -алкил-О-арил-N(R)-, -алкил-арил-алкил-N(R)-, -алкил-гетероарил-N(R)-, -алкил-циклоалкил-N(R)-, -алкил-О-циклоалкил-N(R)-, -алкил-N(R)-циклоалкил-N(R)-

, -алкил-О-алкил-N(R)-, -алкил-N(R)-алкил-N(R)-,  или

 , причем каждый экземпляр алкила, арила, гетероарила и циклоалкила необязательно является замещенным;

Z и Z^1 независимо представляют собой ковалентную связь, –алкил–, –алкил–O–, –алкил–N(R)– или –алкил–O–алкил–, причем каждый экземпляр алкила необязательно является замещенным;

кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой необязательно замещенный насыщенный моно- или мультициклический 4–10-членный гетероцикл;

кольцо J с атомом азота в кольце и показанным кольцевым атомом Y^1 представляет собой необязательно замещенный насыщенный 4–10-членный гетероцикл;

Y^1 представляет собой C или N;

Z^2 представляет собой ковалентную связь или N(R);

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

Q представляет собой –C(=O)– или –S(=O)₂–;

каждый R^{8a} независимо представляет собой водород, галоген или циано;

каждый R^{8b} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;
или

каждые R^{8a} и R^{8b} , независимо взятые вместе, образуют связь; и

каждый R^{8c} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

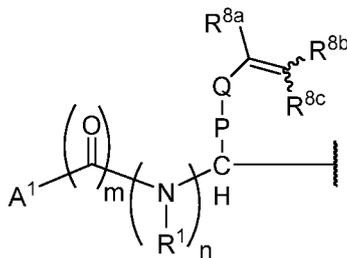
R^{b1} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^{b2} и R^{b3} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_{1–6} алкил; или

R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют необязательно замещенный циклический сложный бороновый эфир, имеющий от 2 до 20 атомов углерода и необязательно содержащий один или два дополнительных циклических гетероатома, выбранных из N, O и S; и

m и n независимо представляют собой 0 или 1;

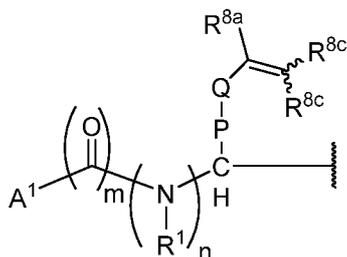
при условии, что если W представляет собой –O–P–Q–C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c}) или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, то P не представляет собой –алкил– $N(R)$ –, –алкил–

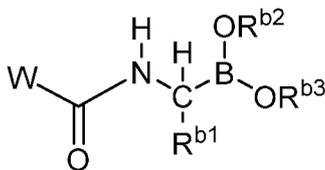
(C_3 – C_6) циклоалкил– $N(R)$ –, алкил– O –алкил– $N(R)$ – или , причем каждый экземпляр алкила и циклоалкила является необязательно замещенным, кольцо A с показанным атомом азота в кольце является необязательно замещенным насыщенным моноциклическим пяти–семи–членным гетероциклилом с всего одним атомом азота, показанным в качестве гетероатома в кольце, и при этом Z соединен с кольцом A по атому углерода, смежному с атомом азота в кольце; и

при условии, что если W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, и P представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, причем Y^1 в кольце J представляет собой азот, то Z^2 представляет собой ковалентную связь.

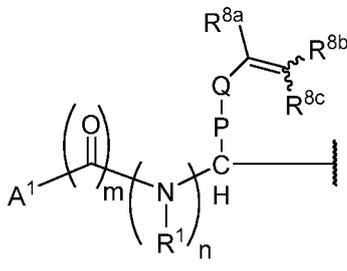
2. Соединение формулы (I'):



(I')

и/или его фармацевтически приемлемая соль, где:

W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$, $-N(R^7)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или группу формулы



где:

A^1 представляет собой водород; гидроксильную группу; алкил, необязательно замещенный 1–2 заместителями, выбранными из галогена, гидроксильной группы и $-N(H)-C(=O)$ -алкила; $-S(=O)_2$ -алкил; гетероцикл; арил, или гетероарил; причем каждый из указанного гетероцикла, арила и гетероарила независимо является необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильной группы, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкила) $_2$, гетероцикла, арила и гетероарила;

R^7 представляет собой H или алкил;

R^1 представляет собой H или алкил;



P представляет собой $-алкил-N(R)-$, $-алкил-арил-N(R)-$ или

Z представляет собой ковалентную связь, $-алкил-$ или $-алкил-O-алкил-$;

кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой необязательно замещенный насыщенный моно- или мультициклический 4–10-членный гетероцикл;

каждый R независимо представляет собой водород или алкил;

Q представляет собой $-C(=O)-$ или $-S(=O)_2-$;

R^{8a} представляет собой водород или циано;

R^{8b} представляет собой водород или алкил; или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе, образуют связь; и

R^{8c} представляет собой водород или алкил, который необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из циклоалкила и гетероцикла, причем указанный гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из галогена, алкила и гетероцикла;

R^{b1} представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из циклоалкенила, арила и гетероарила, причем каждый из указанных арила и

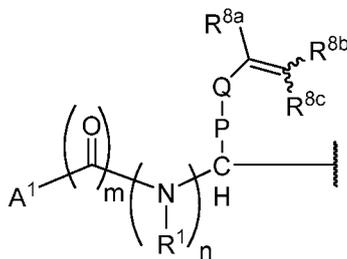
гетероарила необязательно замещен 1–2 заместителями, выбранными из алкила, галогена, гидрокси, алкокси, циано, галогеналкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (алкила) и $-\text{N}$ (алкила) $_2$;

$\text{R}^{\text{b}2}$ и $\text{R}^{\text{b}3}$ независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или

$\text{R}^{\text{b}2}$ и $\text{R}^{\text{b}3}$ вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют необязательно замещенный циклический сложный бороновый эфир, имеющий от 2 до 20 атомов углерода и необязательно содержащий один или два дополнительных циклических гетероатома, выбранных из N, O и S; и

m и n независимо представляют собой 0 или 1;

при условии, что если W представляет собой $-\text{O}-\text{P}-\text{Q}-\text{C}(\text{R}^{\text{8a}})=\text{C}(\text{R}^{\text{8b}})(\text{R}^{\text{8c}})$ или группу формулы



где m и n каждый представляют собой 0, то P не представляет собой $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R})-$ или



, причем кольцо A с показанным атомом азота кольца является необязательно замещенным насыщенным моноциклическим пяти–семи-членным гетероциклилом с всего одним атомом азота, показанным в качестве гетероатома в кольце, и при этом Z соединен с кольцом A по атому углерода, смежному с атомом азота в кольце.

3. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, в которых:

указанный $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{арил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{фенил}-\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R})-\text{арил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{N}(\text{R})-\text{фенил}-\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{O}-\text{арил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-\text{фенил}-\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{арил}-\text{алкил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{фенил}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{гетероарил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{гетероарил}-\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-\text{O}-\text{алкил}-\text{N}(\text{R})-$ в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{R})-$;

указанный $-\text{алкил}-$ из Z в  в P представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$;

указанный –алкил–O– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-O-$;

указанный –алкил–N(R)– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-N(R)-$,
причем R представляет собой H, незамещенный алкил или алкил, замещенный алкокси;

указанный –алкил–O–алкил– из Z в  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-O-$
 $(CH_2)_{1-4}-$;

указанный  в указанном  в Р представляет собой моно-
или мультициклический гетероцикл;

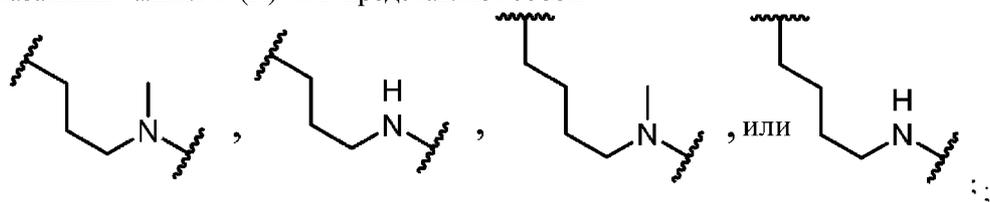
указанный Z^1 в указанном  в Р представляет собой $-(CH_2)_{1-4}-$; и

указанное кольцо J в указанном  в Р представляет собой
гетероцикл;

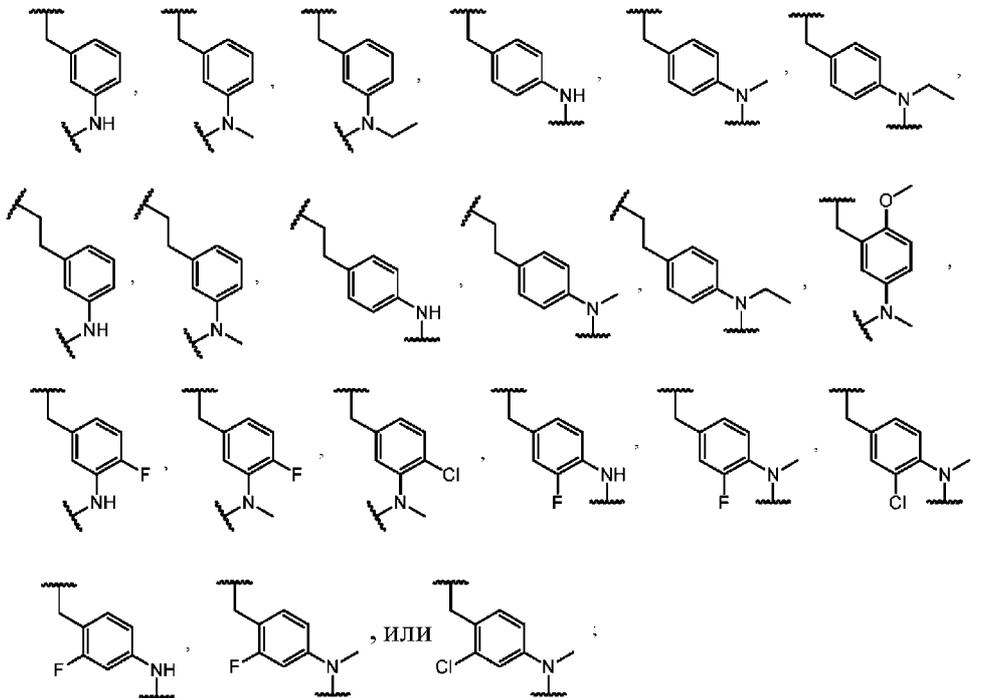
причем каждый фенил и каждый гетероцикл независимо обязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильной группы, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкила) $_2$, гетероцикла, арила и гетероарила.

4. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–3, в которых:

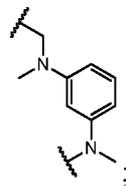
указанный –алкил–N(R)– в Р представляет собой



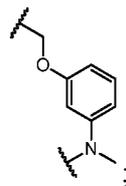
указанный –алкил–арил–N(R)– в Р представляет собой



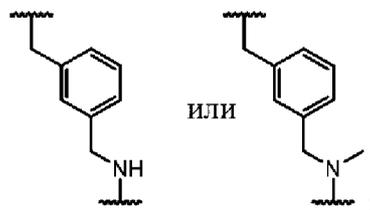
указанный –алкил–N(R)–арил–N(R)– в Р представляет собой



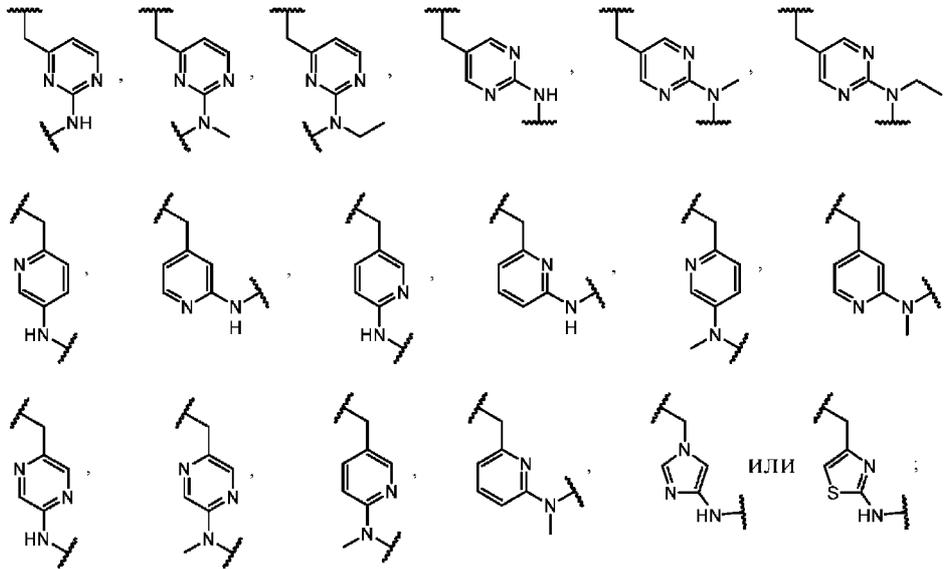
указанный –алкил–O–арил–N(R)– в Р представляет собой



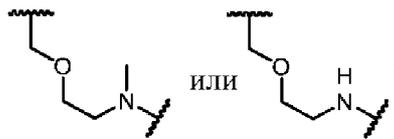
указанный –алкил–арил–алкил–N(R)– в Р представляет собой

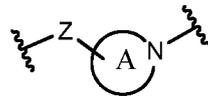


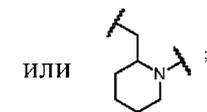
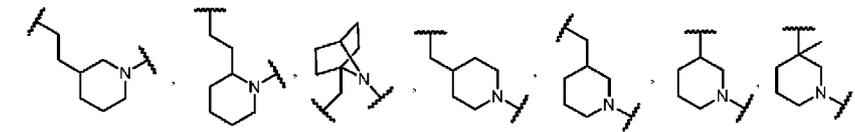
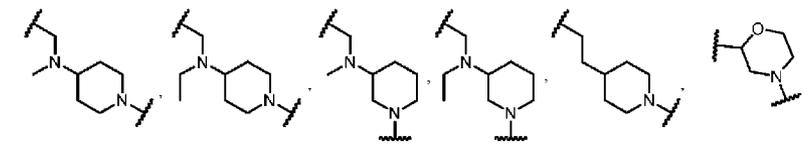
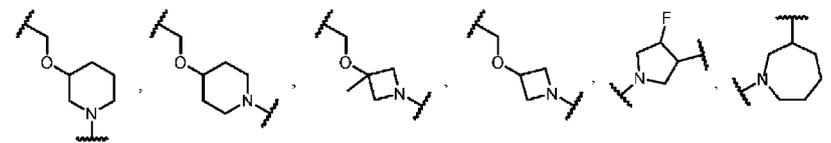
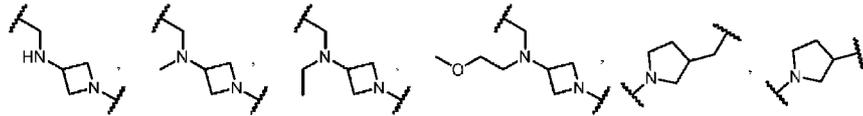
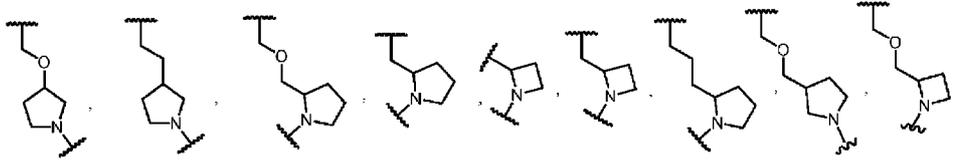
указанный –алкил–гетероарил–N(R)– в Р представляет собой



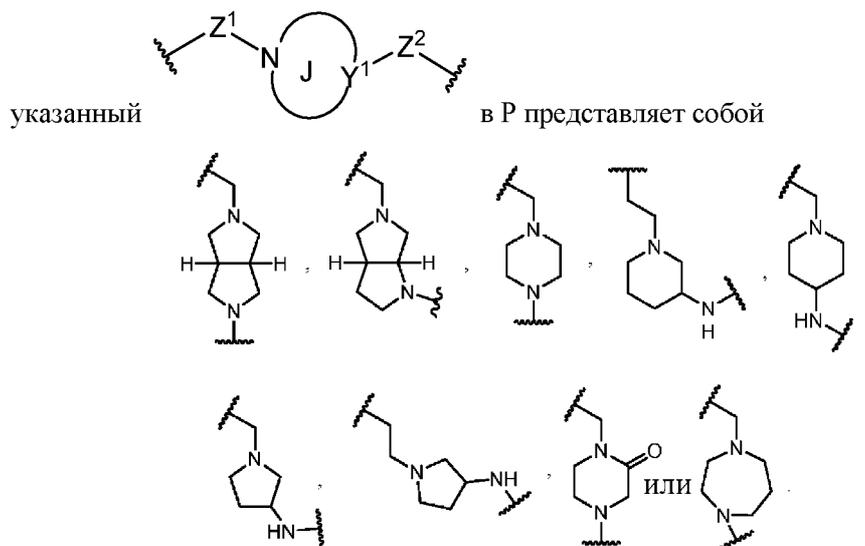
указанный –алкил–O–алкил–N(R)– в Р представляет собой



указанный  в R представляет собой

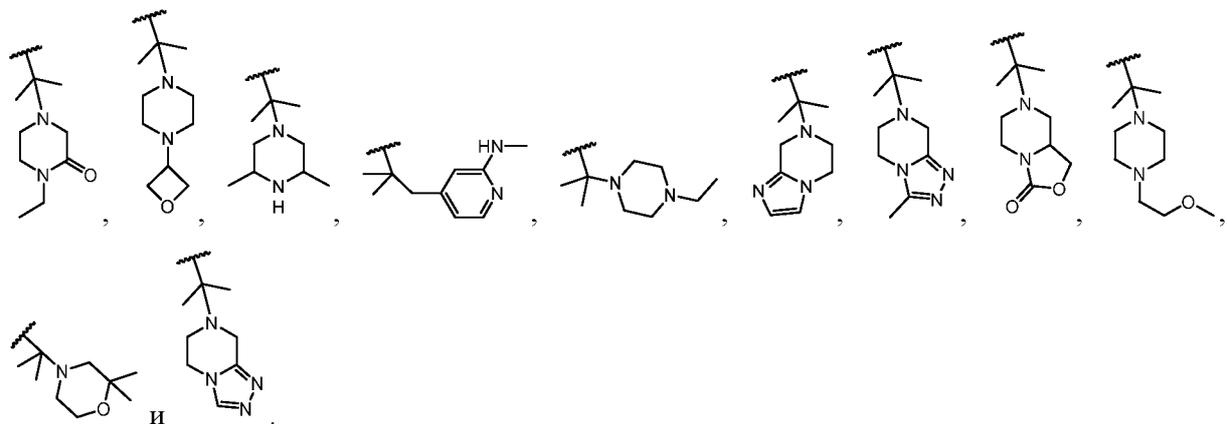


; и



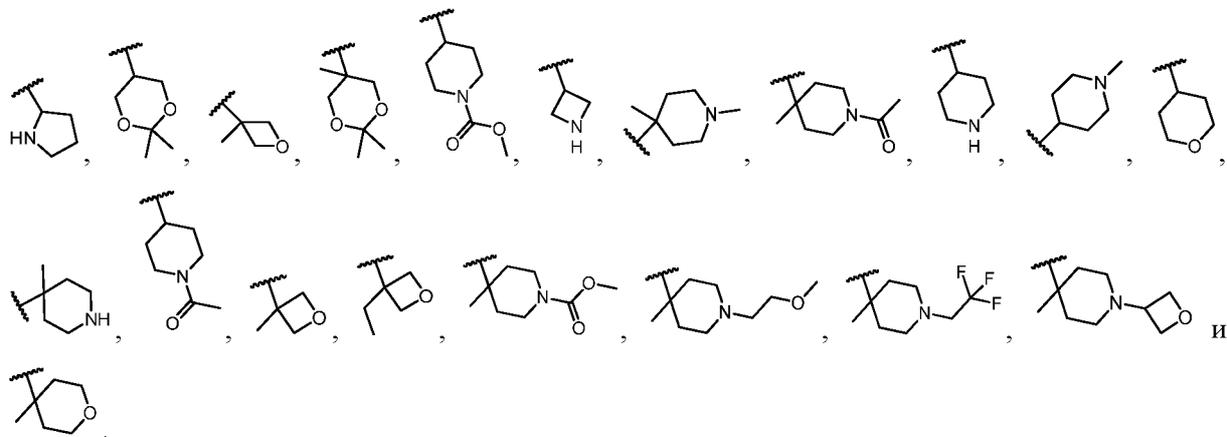
5. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–4, в которых необязательные заместители указанного алкила в R^{8c} представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксид, алкокси, циано, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)$ -О-алкила, $-O$ -алкил-О-алкила, $-NH$ (алкила), $-NH$ (необязательно замещенного циклоалкила), $-NH$ (алкил-О-алкила), $-N$ (алкила) $_2$, $-NH$ (необязательно замещенного гетероцикла), $-N$ (алкил)(необязательно замещенного гетероцикла), $-N$ (необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероцикла), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и при этом необязательные заместители каждого указанного циклоалкила, гетероарила и гетероцикла в R^{8c} представляют собой 1–3 заместителя, независимо выбранных из галогена, гидроксид, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-SH$, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)$ -О-алкила, $-O$ -алкил-О-алкила, $-NH$ (алкила), $-NH$ (необязательно замещенного циклоалкила), $-NH$ (алкил-О-алкила), $-N$ (алкила) $_2$, $-NH$ (необязательно замещенного гетероцикла), $-N$ (алкил)(необязательно замещенного гетероцикла), $-N$ (необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероцикла), необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

6. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, в которых R^{8c} представляет собой алкил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из $-N$ (алкила) $_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкил)(необязательно замещенного гетероцикла), $-N$ (необязательно замещенный циклоалкил)(необязательно замещенного гетероцикла), $-$

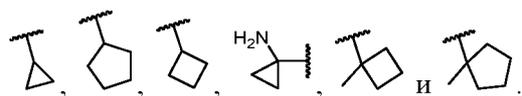


8. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, в которых указанный R^{8c} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный 1–3 заместителями, выбранными из алкила, -алкоксиалкила, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)-O$ -алкила и гетероцикла.

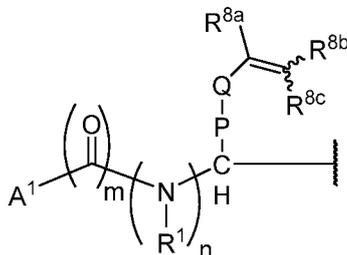
9. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, в которых указанный гетероцикл R^{8c} выбран из:



10. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, в которых R^{8c} представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, выбранный из:



11. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–10, в которых W представляет собой группу формулы



12. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–10, в которых W представляет собой $-O-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$ или $-N(R)-P-Q-C(R^{8a})=C(R^{8b})(R^{8c})$.

13. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, в которых каждое из m и n равно 1.

14. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, в которых m равно 0, а n равно 1.

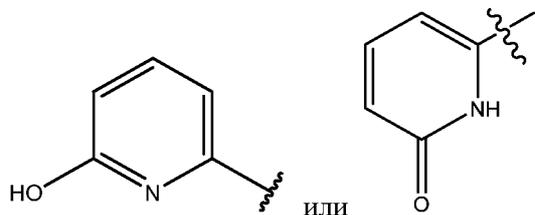
15. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, в которых каждое из m и n равно 0.

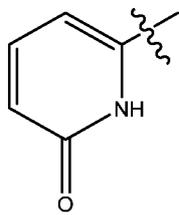
16. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 13, в которых A^1 представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный арил или обязательно замещенный гетероарил.

17. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, в которых необязательные заместители указанного арила или гетероарила в A^1 представляют собой от одной до трех групп, независимо выбранных из галогена, гидрокси, алкила, алкокси, циано, галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (алкила), $-N$ (алкила) $_2$, гетероциклила, арила и гетероарила, и необязательные заместители указанного алкила в A^1 представляют собой 1–2 группы, независимо выбранные из $-N(H)-C(=O)$ –алкила, гидрокси и галогена.

18. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16 или 17, в которых указанный обязательно замещенный арил в A^1 представляет собой 2,5-дихлорфенил; указанный

необязательно замещенный гетероарил в A¹ представляет собой 2-пирозинил, 4-метил-3-пиридил,



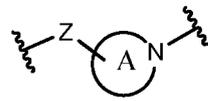
или  ; и указанный обязательно замещенный алкил в A¹ представляет собой -CH₃, -CH(CH(OH)CH₃)-NH-C(=O)CH(CH₃)₂ или -CH(CH₃)-NH-C(=O)-CH(CH₃)₂.

19. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 13 и 16-

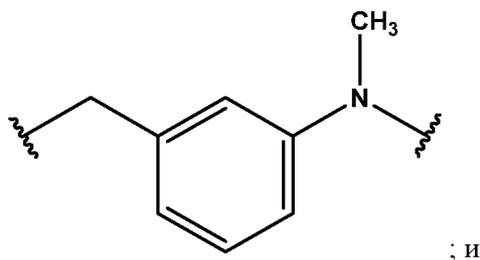
18, в которых Р представляет собой -алкил-N(R)-, -алкил-арил-N(R)-,  или



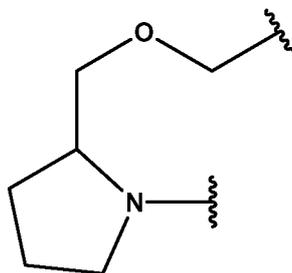
20. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, в которых указанный -алкил-N(R)- в Р представляет собой -(CH₂)₄-N(H)-; указанный -алкил-арил-N(R)- в

Р представляет собой -CH₂-фенил-N(CH₃)-; и указанный  в Р представляет собой -CH₂-O-CH₂-пирролидинил-.

21. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 20, в которых указанный -CH₂-фенил-N(CH₃)- представляет собой



указанный $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ пирролидинил- представляет собой



22. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, в которых W представляет собой $-\text{N}(\text{R})-\text{P}-\text{Q}-\text{C}(\text{R}^{8a})=\text{C}(\text{R}^{8b})(\text{R}^{8c})$.

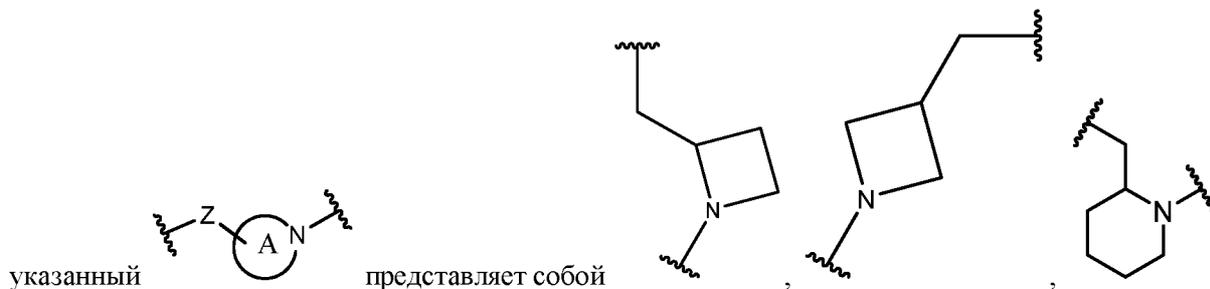
23. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, в которых W представляет собой $-\text{O}-\text{P}-\text{Q}-\text{C}(\text{R}^{8a})=\text{C}(\text{R}^{8b})(\text{R}^{8c})$.

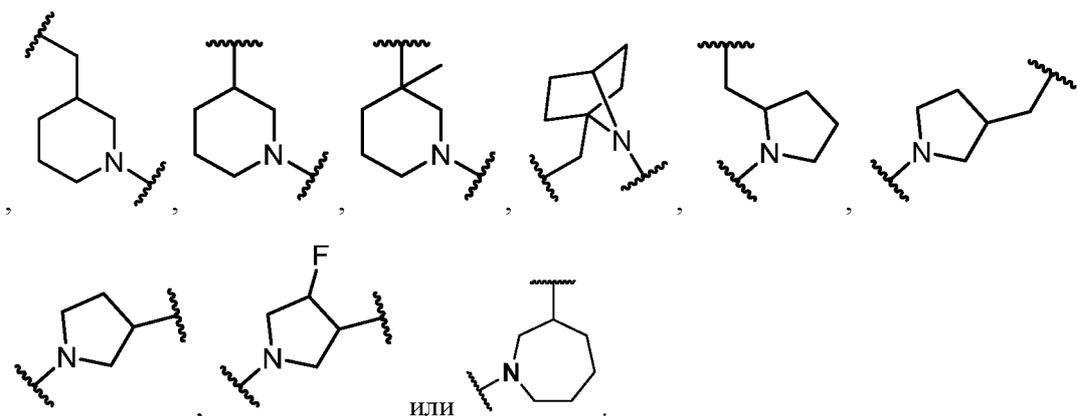
24. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 12, 22 и



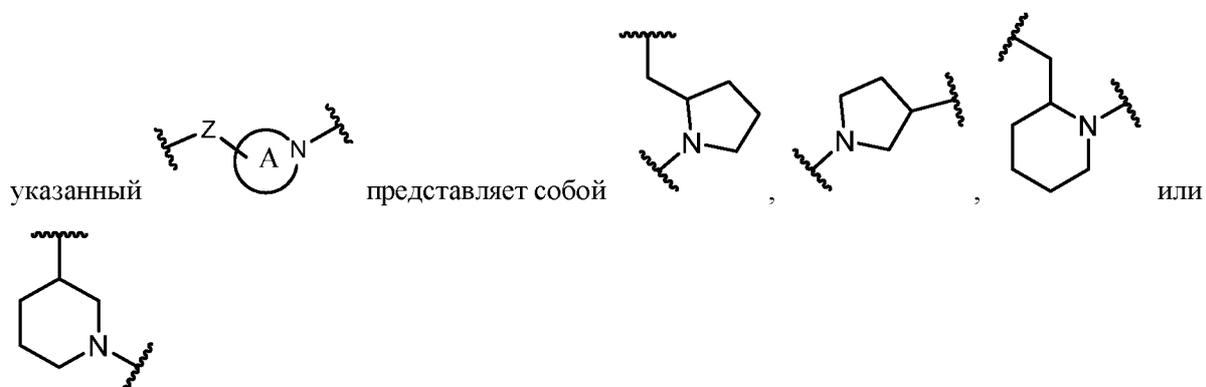
23, в которых P представляет собой , причем Z представляет собой ковалентную связь или $-\text{алкил}-$, при этом указанный $-\text{алкил}-$ представляет собой $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$.

25. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, в которых

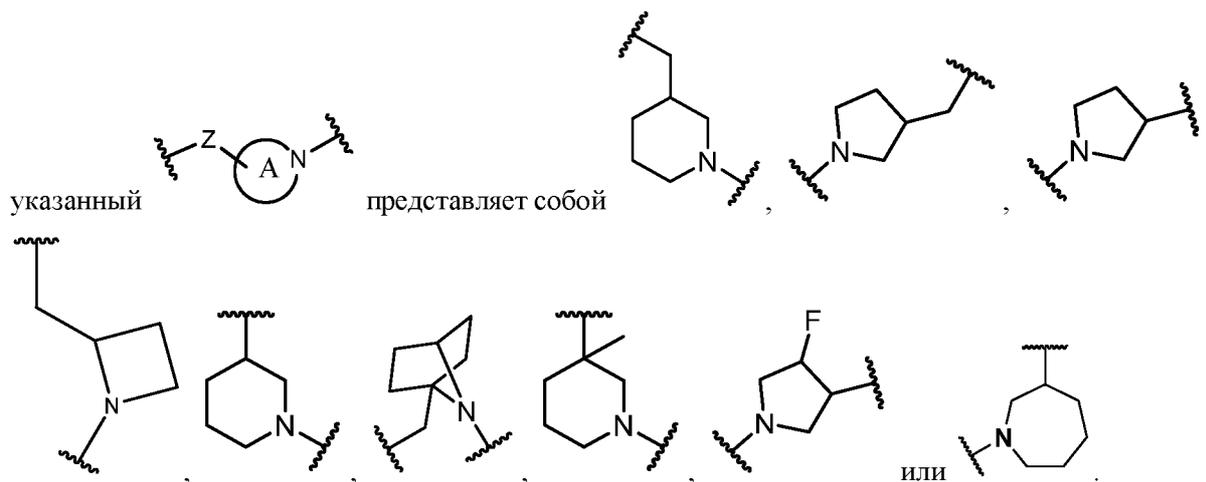




26. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 22, в которых



27. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 23, в которых



28. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–27, в которых R^{b1} представляет собой необязательно замещенный алкил, причем необязательные

заместители представляют собой 1–2 заместителя, выбранных из –О–арила, –О–гетероарила, –N(H)–арила, –N(алкил)–арила, –N(H)–гетероарила, –N(алкил)–гетероарила, циклоалкенила, арила, гетероциклила, гетероцикленила или гетероарила; при этом каждый экземпляр указанного арила, гетероарила, гетероциклила и гетероцикленила необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, циано, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂ и гетероциклила.

29. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 28, в которых указанный R^{b1} представляет собой незамещенный алкил или замещенный алкил формулы –(CH₂)_{1–2}–R^{''}, где R^{''} представляет собой –О–арил, –О–гетероарил, –N(H)–арил, –N(алкил)–арил, –N(H)–гетероарил, –N(алкил)–гетероарил, циклоалкенил, арил, гетероциклил, гетероцикленил или гетероарил; при этом каждый экземпляр указанного арила, гетероарила, гетероциклила и гетероцикленила необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, циано, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂ и гетероциклила.

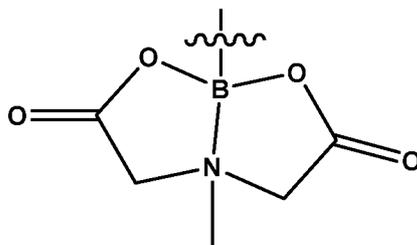
30. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 28 или 29, в которых указанный R^{b1} выбран из –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂C(CH₃)₃, –CH₂–циклопентенила, –CH₂–фенила, –CH₂–фенил-метила, –CH₂–фенил-этила, –CH₂CH₂–фенила, –CH₂–фенил-трифторметила, –CH₂–фторфенила, –CH₂–тиофенила, –CH₂–CH₂–бензофуранила, –CH₂CH₂–бензимидазолила, –CH₂CH₂–дигидроиндолила, –CH₂–бензофуранила, –CH₂–бензимидазолила, –CH₂–дигидроиндолила, –CH₂–О–фенила и –CH₂–N(CH₃)–фенила.

31. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 30, в которых указанный R^{b1} выбран из –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂–циклопентенила, –CH₂–фенила, –CH₂–фенил-трифторметила, –CH₂–фторфенила, –CH₂–фенил-метила, –CH₂–фенил-этила и –CH₂–бензофуранила.

32. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–31, в которых R^{8a} представляет собой водород или циано; R^{8b} представляет собой водород или алкил; или R^{8a} и R^{8b}, взятые вместе, образуют ковалентную связь.

33. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–31, в которых каждый из R^{8a}, R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород; или R^{8a} представляет собой галоген, и каждый из R^{8b} и R^{8c} представляет собой водород.

34. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–33, в которых каждый из R^{b2} и R^{b3} представляет собой H; или при этом R^{b2} и R^{b3} вместе с атомом бора, с которым они, как показано, соединены, образуют необязательно замещенный циклический сложный бороновый эфир формулы



35. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 13, 16–21 и 28–34, причем соединение представляет собой:

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((S)-2-изобутирамидопропанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-гидроксипиколинамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(2,5-дихлорбензамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутираמידобутанамидо)гексанамидо)-3-метилбутил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-изобутираמידобутанамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-2-ацетамидо-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилакриламидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилвинилсульфонамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(4-метилникотинамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 ((R)-1-((S)-2-(2,5-дихлорбензамидо)-3-(3-(N-метилбут-2-инамидо)фенил)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 8-((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)-4-метил-2,6-диоксогексагидро-[1,3,2]оксабороло[2,3-b][1,3,2]оксаборол-4-ий-8-уид;
 ((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(2,5-дихлорбензамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту; и
 ((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;
 его индивидуальный изомер E или Z; и/или
 его фармацевтически приемлемую соль.

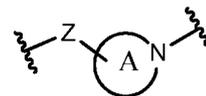
36. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 14 и 28–34, в которых A¹ представляет собой необязательно замещенный алкил или –S(=O)₂–алкил.

37. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 36, в которых указанные необязательные заместители алкила в A¹ представляют собой 1–2 заместителя, выбранные из галогена, гидрокси, алкокси, циано, галогеналкила, –NH₂, –NH(алкила), –N(алкила)₂, гетероциклила, арила и гетероарила.

38. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 36 или 37, в которых A^1 представляет собой $-CH_2-CF_3$ или $-S(=O)_2-CH_3$.

39. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 14, 28–

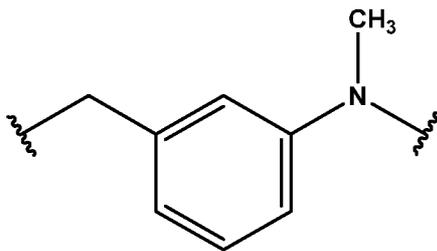
34 и 36–38, в которых Р представляет собой –алкил–N(R)–, –алкил–арил–N(R)–, причем Z представляет собой –алкил–O–алкил–, и кольцо А с показанным атомом азота в кольце представляет собой моноциклический пяти–шести–членный гетероцикл или



40. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 39, в которых

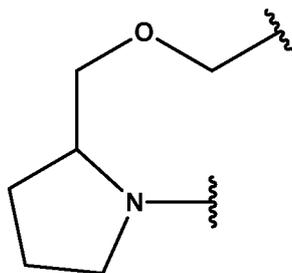
указанный –алкил–N(R)– в Р представляет собой $-(CH_2)_4-N(H)-$; указанный  в Р представляет собой $-CH_2-O-CH_2-$ пирролидинил; и указанный –алкил–арил–N(R)– в Р представляет собой $-CH_2-$ фенил–N(CH₃)–.

41. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 40, в которых указанный $-CH_2-$ фенил–N(CH₃)– представляет собой



; и

указанный $-CH_2-O-CH_2-$ пирролидинил– представляет собой



42. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–32, 34 и 36–41, в которых R^{8a} представляет собой циано; и R^{8b} представляет собой водород или алкил.

43. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 14, 26–31, 34 и 36–41, причем соединение выбрано из:

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-(метилсульфонамидо)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-6-(2-циано-4-метилпент-2-енамидо)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(3-(2-циано-N,4-диметилпент-2-енамидо)фенил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-3-метилбутил)бороновой кислоты;

((R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)-2-(3-этилфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропанамидо)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

(R)-1-((S)-3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метокси)-2-((2,2,2-трифторэтиламино)пропанамидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15, в которых A¹ представляет собой водород.

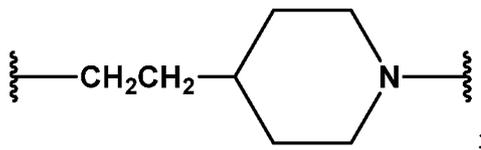
45. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15 или 44, в которых

P представляет собой  ; причем Z представляет собой ковалентную связь или – алкил–; и кольцо A с показанным атомом азота в кольце представляет собой пиперидинил или морфолинил.

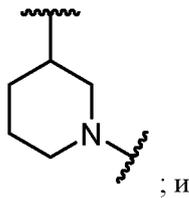
46. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 45, в которых

указанный  в P представляет собой –(CH₂)₂₋₃–пиперидинил–, –пиперидинил– или –морфолинил–.

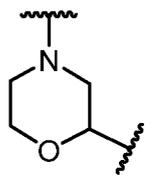
47. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по п. 46, в которых указанный –(CH₂)₂₋₃–пиперидинил– в P представляет собой



указанный пиперидинил в P представляет собой



указанный морфолинил в P представляет собой



48. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 15 и 44–47, причем соединение представляет собой

(R)-(1-(4-(1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-4-ил)бутанамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-(2-((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-(2-((R)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

((R)-1-(2-((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)ацетамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту; и

((R)-1-(2-((S)-4-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)морфолин-2-ил)ацетамидо)-2-фенилэтил)бороновую кислоту;

его индивидуальный изомер E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемую соль.

49. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 22, 24–26 и 28–34, причем соединение выбрано из:

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-акрилоилпиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-2-ил)метил)уреидо)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-2-ил)метил)-3-метилуреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(3-(((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

((R)-1-(3-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)уреидо)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

50. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23–34, причем соединение выбрано из:

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(п-толил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-акрилоилазетидин-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-2-(бензофуран-3-ил)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-(2-фторакилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((7-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((1R)-1-(((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-(1-(((1-акрилоилазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-(((S)-1-(E)-2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-((S)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-((R)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-7(1H)-ил)пент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пирролидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-(4-(метоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолинопент-2-еноил)пиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-(2-циано-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-еноил)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((7-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((S)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-((R)-2-метилморфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((7-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((3R)-1-(4-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2-циано-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-(2,2-диметилморфолино)-4-метилпент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((((R)-1-(2-циано-4-метил-4-морфолино)пент-2-еноил)азепан-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)этил)бороновой кислоты;

его индивидуального изомера E или Z; и/или

его фармацевтически приемлемой соли.

51. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 23–31 и 33–34, причем соединение выбрано из:

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(бензофуран-3-ил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-3-фенилпропил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-(2-фторакилоил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

(R)-1-((((1-акрилоилазетидин-3-ил)метокси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((1R)-1-((((1-акрилоил-3-метилпиперидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3R,4S)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты;

((R)-1-((((3S,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-фенилэтил)бороновой кислоты; и

((R)-1-((((3R,4R)-1-акрилоил-4-фторпирролидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-2-(4-фторфенил)этил)бороновой кислоты; его индивидуального изомера E или Z; и/или его фармацевтически приемлемой соли.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1–51 и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

53. Способ ингибирования большой многофункциональной протеазы 2 (LMP2) и/или большой многофункциональной протеазы 7 (LMP7) у субъекта, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в указанном ингибировании, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–51 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения заболевания, выбранного из аутоиммунного расстройства, воспалительного расстройства и гематологического расстройства, у нуждающегося в таком лечении пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–51 и/или его фармацевтически приемлемой соли.

55. Способ по п. 54, в котором заболевание выбрано из волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, анкилозирующего спондилита, мышечной дистрофии Дюшена (DMD), мышечной дистрофии Бекера (BMD), идиопатических воспалительных миопатий (ИМ), полимиозита, спорадического миозита с тельцами включений, дерматомиозита, иммуноопосредованных некротизирующих миопатий (IMNM), псориаза, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Бехчета, язвенного колита, болезни Крона, синдрома Шегрена, бронхита, конъюнктивита, панкреатита, холецистита, бронхоэктатической болезни, стеноза аортального клапана, рестеноза, псориаза, артрита, фиброза, инфекции, ишемии, сердечно-сосудистого заболевания, гепатита, цирроза, стеатогепатита, воспаления печени, болезни Альцгеймера (AD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Хантингтона, миозита с тельцами, миофибрилярной миопатии, реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) и множественной миеломы.