

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202191150** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2021.07.15

(22) Дата подачи заявки  
2019.10.25

(51) Int. Cl. *C07F 9/572* (2006.01)  
*C07F 9/653* (2006.01)  
*C07F 9/6539* (2006.01)  
*C07F 9/30* (2006.01)  
*C07F 9/32* (2006.01)  
*A61K 31/426* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

---

(54) **ИНГИБИТОРЫ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

---

(31) 18306396.5

(32) 2018.10.26

(33) EP

(86) PCT/EP2019/079229

(87) WO 2020/084131 2020.04.30

(71) Заявитель:

**КВАНТУМ ДЖЕНОМИКС;  
ЭНСТИТЮ НАСЪОНАЛЬ ДЕ  
ЛЯ САНТЕ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ  
МЕДИКАЛЬ; САНТР НАСЪОНАЛЬ  
ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪЯНТИФИК;  
КОЛЛЕЖ ДЕ ФРАНС (FR)**

(72) Изобретатель:

**Балавуан Фабрис, Компер Дельфин,  
Ллорен-Кортес Катрин, Марк Янник  
(FR)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к новому соединению, к содержащей его композиции, к способам получения соединения и к применению этого соединения в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к соединению, которое может быть использовано для лечения и профилактики первичной и вторичной артериальной гипертензии, внезапного приступа, ишемии миокарда, сердечной и почечной недостаточности, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, диабетической протеинурии, синдрома Х и глаукомы.

---

**A1**

**202191150**

**202191150**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420- 567663EA/042

### **ИНГИБИТОРЫ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

#### **ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к содержащей их композиции, к способам получения соединений и к применению этих соединений в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть использованы для лечения и профилактики первичной и вторичной артериальной гипертензии, внезапного приступа, ишемии миокарда, сердечной и почечной недостаточности, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, диабетической протеинурии, синдрома Х и глаукомы.

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Эссенциальная гипертензия (ГБ) и сердечная недостаточность (СН) представляют собой две основные патологии сердечно-сосудистых заболеваний. ГБ поражает около 1 миллиарда человек во всем мире. Это ведущий фактор риска ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и почечной недостаточности. Несмотря на доступность эффективных и безопасных лекарств, ГБ и сопутствующие ей факторы риска остаются неконтролируемыми у многих пациентов. СН остается основной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет в западных странах. СН поражает от одного до пяти человек из тысячи в промышленно развитых странах, независимо от возраста, при распространенности заболевания от трех до двадцати из тысячи. В США расходы на здравоохранение по лечению СН составили 21 млрд долларов в 2012 году, при этом большая часть расходов была связана с госпитализацией. Несмотря на большое количество доступных лекарств при диагнозе сердечной недостаточности прогноз неблагоприятный, поскольку годовая выживаемость на всех стадиях составляет около 65%. СН остается одной из первых причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, следовательно, потребность медицины в разработке новых эффективных и безопасных классов лекарств все еще остается неудовлетворенной.

Ренин-ангиотензиновая система организма (РАС), как известно, играет центральную роль в регуляции артериального давления (АД) и метаболизма натрия. Системные препараты, нацеленные на РАС, такие как ингибиторы ангиотензин- $I$ -превращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина- $II$  типа 1 ( $AT_1$ ), клинически эффективны для снижения АД и предотвращения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и смертности у пациентов. Кроме того, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повышается у пациентов с сердечной недостаточностью, и ее дезадаптивные механизмы могут приводить к побочным эффектам, таким как ремоделирование сердца и активация симпатической нервной системы. Современные рекомендованные на основе клинических испытаний  $IA$  медицинские препараты для лечения СН с пониженной фракцией выброса в основном

представляют собой вещества, действующие на РААС, такие как ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов АТ<sub>1</sub> и агенты, блокирующие бета-адренорецепторы.

Функционирующая РАС, контролирующая сердечно-сосудистые функции и гомеостаз жидкостей организма, имеется также и в головном мозге. Некоторые исследования показывают, что повышенная активность РАС головного мозга приводит к увеличению активности симпатических нейронов и высвобождению вазопрессина, и что гиперактивность РАС головного мозга играет решающую роль в опосредовании высокого АД на различных моделях АГ на животных, а также в ремоделировании сердца и дисфункции модели СН на животных (Marc Y, Llorens-Cortes, *C Progress in Neurobiology* 2011, 95, pp 89-103; Westcott KV et al, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009, 87, pp 979-988). Поскольку недавно полученные данные подтверждают, что ангиотензин III (Ang III) благодаря его действию на рецептор АТ<sub>1</sub> может быть истинным пептидным эффектором РАС мозга для центрального контроля АД, аминокептидаза мозга А (АРА), фермент, генерирующий Ang III из ангиотензина II (Ang II) в головном мозге, представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для лечения ГБ и лечения СН.

Аминокептидаза А (АРА, ЕС 3.4.11.7) представляет собой мембраносвязанную металлопротеиназу цинка, которая была охарактеризована как фермент, ответственный за превращение Ang II в Ang III в головном мозге (Zini S et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, pp 11968-11973). К настоящему времени разработано несколько ингибиторов АРА (Chauvel EN et al, *J. Med. Chem.* 1994, 37, pp 1339-1346; Chauvel EN et al, *J. Med. Chem.* 1994, 37, pp 2950-2957; David C et al, *J. Med. Chem.* 1999, 42, pp 5197-5211; Georgiadis D et al, *Biochemistry* 2000, 39, pp 1152-1155; Inguibert N et al, *J. Peptide Res.* 2005, 65, pp 175-188). Среди них ЕС33 ((3S)-3-амино-4-тиолбутилсульфонат) был зарегистрирован как специфический и селективный ингибитор АРА. Было обнаружено, что центральные инфузии ЕС33 ингибируют активность АРА головного мозга, блокируют прессорные реакции на внутричерепноventрикулярную (icv) инфузию Ang II и снижают АД в нескольких экспериментальных моделях гипертензии (Fournié-Zaluski MC et al *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, pp 7775-7780).

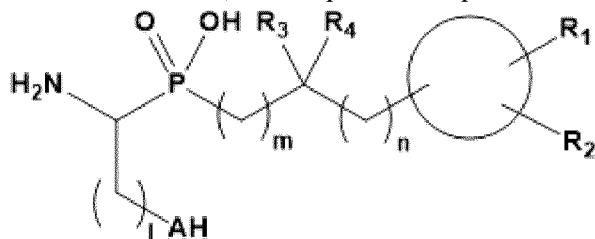
Кроме того, было также продемонстрировано, что однократное пероральное введение находящимся в сознании ДОСА-солевым гипертензивным крысам и крысам линии SHR препарата RB150 (также известного как фирибастат) (от 15 до 150 мг/кг), проникающего в мозг пролекарства ЕС33, вызывает дозозависимое снижение АД (Bodineau L et al, *Hypertension* 2008, 51, pp 1318-1325; Marc Y et al, *Hypertension* 2012, 60, pp 411-418). Интересно, что RB150 снижает АД у крыс, получавших ДОСА-соль, и у крыс линии SHR, во-первых, за счет уменьшения высвобождения вазопрессина, увеличения водного диуреза и натрийуреза, тем самым уменьшая объем крови и АД до контрольных значений, а во-вторых, за счет снижения симпатического тонуса, тем самым снижая сосудистое сопротивление и, следовательно, снижая АД. Также сообщалось, что хронические центральные инфузии RB150 и блокатора АТ<sub>1</sub>R, лозартана, одинаково эффективны в подавлении гиперактивности симпатической нервной системы и сердечной

дисфункции, наблюдаемых у крыс с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (Huang BS et al, Cardiovascular Res. 2013, 97, pp 424-431). Таким образом, RB150 представляет собой первый пероральный ингибитор АРА, способный проникать в мозг, блокировать активность АРА мозга и нормализовать АД у крыс с гипертонией, и, как таковые, ингибиторы АРА в головном мозге представляют собой новый класс агентов центрального действия для лечения ГБ и СН.

Авторы настоящего изобретения выявили новые соединения, которые действуют как сильные ингибиторы АРА, и в этом отношении они могут быть эффективными в снижении артериальной гипертензии, а также могут быть использованы при лечении артериальной гипертензии и заболеваний, которым она косвенно и прямо способствуют, таких как сердечная недостаточность. Указанные соединения также обладают удовлетворительными параметрами биодоступности и фармакокинетики, что делает их хорошими кандидатами для перорального или парентерального введения.

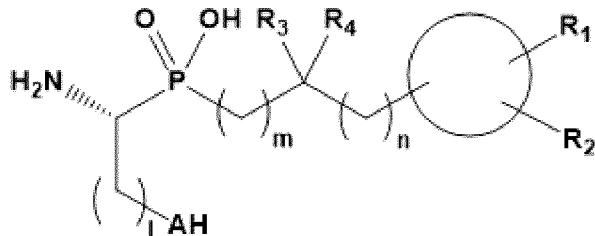
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, в изобретении предложено соединение следующей формулы (I):



(I)

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

АН представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ;

l обозначает 1, 2 или 3;

m и n независимо обозначают 0, 1 или 2;

$\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  независимо представляют собой H, -OH, атом галогена, алкильную или галогеналкильную группу;

кольцо (изображено кружком в формулах) представляет собой арил или гетероцикл;

где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, алкильную группу, алкоксигруппу, алкилтиогруппу, алкилсульфоксидную группу, алкилсульфонильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу,

галогеналкилтиогруппу, ацильную группу, О-циклоалкильную группу, гетероалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу или арилалкильную группу;

его фармацевтическая соль, сольват, цвиттерионная форма или пролекарство.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая указанное соединение формулы (I) и, более конкретно, формулы (II). Более конкретно, композиция представляет собой фармацевтическую композицию. Таким образом, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению, предпочтительно, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу профилактики или лечения артериальной гипертензии и косвенно и прямо связанных заболеваний, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение по изобретению для применения в терапии или медицине в качестве активного фармацевтического ингредиента и, в частности, в медицине человека, и, более конкретно, для лечения артериальной гипертензии или косвенно и прямо связанных заболеваний или расстройств.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению для получения фармацевтической композиции для лечения артериальной гипертензии или косвенно и прямо связанных заболеваний или нарушений.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией или косвенно и прямо связанными заболеваниями, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению нуждающемуся в этом пациенту.

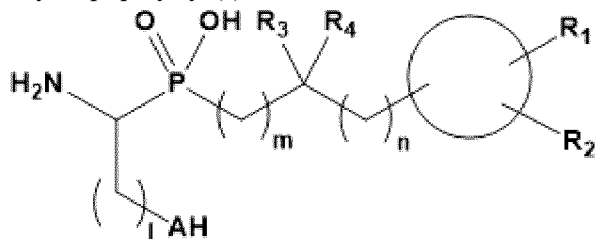
#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

**Фигура 1** отображает временной ход ингибирования активности АРА мозга мыши *ex vivo* после внутривенного (в/в) введения соединения примера 22 (5 мг/кг).

**Фигура 2.** отображает временной ход ингибирования активности АРА мозга мыши *ex vivo* после внутривенного (в/в) введения соединения примера 52 (4 мг/кг).

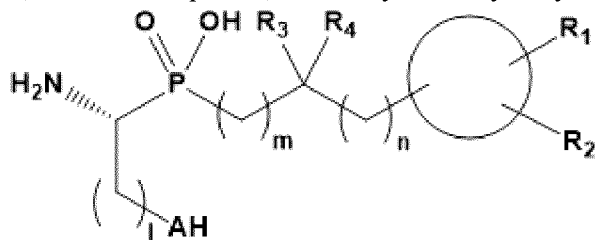
#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему следующую формулу (I):



(I),

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

AH представляет собой -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

l обозначает 1, 2 или 3;

m и n независимо обозначают 0, 1 или 2;

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо представляют собой атом водорода, гидроксигруппу (OH), атом галогена, алкильную или галогеналкильную группу;

кольцо (изображено кружком в формулах) представляет собой арил или гетероцикл;

где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, алкильную группу, алкоксигруппу, алкилтиогруппу, алкилсульфоксидную группу, алкилсульфонильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, галогеналкилтиогруппу, ацильную группу, O-циклоалкильную группу, гетероалкильную группу, O-арильную группу, O-арилалкильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу или арилалкильную группу.

В настоящем изобретении предложены соединения согласно изобретению для использования в способах профилактики или лечения артериальной гипертензии и заболеваний, которым артериальная гипертензия прямо или косвенно способствует. К таким заболеваниям относятся болезни сердца, периферической и церебральной сосудистой системы, мозга, глаз и почек. В частности, заболевания включают первичную и вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную и почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром X и глаукому.

Как используется в настоящем документе, термин «соединение по изобретению» означает соединение, описанное выше, или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, или любую его цвиттерионную форму.

В контексте настоящего изобретения:

Термин «алкил» или «Alk» означает одновалентную или двухвалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую 1-8 атомов углерода (также называемую (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилом), такую как метильная, этильная, пропильная, изопропильная, н-бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, трет-бутилметильная, н-пентильная, н-гексильная, н-гептильная или н-октильная группа.

Термин «ацил» означает группу  $-C(O)R$ , где R представляет собой алкильную группу, определенную выше, или фенильную группу. Ацильная группа включает, например, ацетильную, этилкарбонильную или бензоильную группу.

Термин «алкокси» или «алкилокси» означает группу  $-OAlk$ , где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше. Алкокси группа включает, например, метокси, этокси, н-пропилокси или трет-бутилокси группу.

Термин «арил» означает ароматическую моноциклическую или бициклическую систему, имеющую 4-10 атомов углерода (также называемую  $(C_4-C_{10})$ арил), при этом подразумевается, что в случае бициклической системы один из циклов является ароматическим, а другой цикл ароматическим или ненасыщенным. Арильные группы включают, например, фенильную, нафтильную, инденильную или бензоциклобутенильную группы.

Термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую, конденсированную, спиро-конденсированную или мостиковую, моноциклическую или бициклическую систему с 3-12 членами, имеющую 1-4 гетероатома, одинаковых или разных, выбранных из кислорода, серы и азота, и, возможно, содержащую 1 или 2 оксо ( $=O$ ) или тиоксо ( $=S$ ) группы, при этом понятно, что в случае бициклической системы один из циклов может быть ароматическим, а другой цикл ароматическим, насыщенным или ненасыщенным. Гетероцикл включает, например, пиперидильную, пиперазильную, фурильную, тиенильную, пиррольную, пиразолильную, имидазолильную, пиридинильную, пиримидильную, пиразинильную, пиразолильную, бензофурильную, бензотиенильную, индолильную, хинолильную, изохинолильную, бензодиоксилильную, бензотиоксилильную, бензодиоксилильную, бензо[1,2,5]тиадиазолильную, бензо[1,2,5]оксадиазолильную, [1,2,3]триазолильную или [1,2,4]триазолильную группы.

Термин «алкилтио» означает группу  $-SAlk$ , где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше. Алкилтио, например, включает метилтио, этилтио, изопропилтио или гептилтио.

Термин «алкилсульфоксид» означает группу  $-S(O)Alk$ , где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше. Алкилсульфоксид, например, включает метилсульфоксид, этилсульфоксид или изопропилсульфоксид.

Термин «алкилсульфонил» означает группу  $-S(O)_2Alk$ , где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше. Алкилсульфонил, например, включает метилсульфонил, этилсульфонил или изопропилсульфонил.

Термин «арилалкил» означает группу  $-Alk-Ar$ , где Alk представляет собой алкильную группу, определенную выше, и Ar представляет собой арильную группу, определенную выше.

Термин «гетероалкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 5 атомов углерода и по меньшей мере 1 или 2 гетероатома, таких как атомы серы, азота или кислорода. Гетероалкил, например, включает группу  $-O(CH_2)_2OCH_3$  или  $-(CH_2)_2OCH_3$ .

Термин «атом галогена» означает атом фтора, брома, хлора или йода.

Термин «циклоалкил» означает насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, такую как конденсированная или мостиковая бициклическая система, имеющая 3-12 атомов углерода (также называемая (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)циклоалкилом), такую как циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная, циклогексильная, циклогептильная, циклооктильная, адамантильная, декалинильная или норборнильная группы.

Термин «О-циклоалкил» означает циклоалкильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-циклоалкил включает, например, О-циклопентильную или О-циклогексильную группу.

Термин «О-арил» означает арильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-арил включает, например, О-фенильную группу.

Термин «О-арилалкил» означает арилалкильную группу, определенную выше, связанную с остальной частью молекулы через атом кислорода. О-арилалкил включает, например, О-бензильную группу.

Термин «сложный эфир» означает группу -C(O)OR, где R представляет собой алкильную, арильную или арилалкильную группу, определенную выше.

Термин «галогеналкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую 1-6 атомов углерода и замещенную одним или несколькими, в частности, 1-6 атомами галогена, такую как трифторметильная или 2,2,2-трифторэтильная группы.

Термин «галогеналкокси» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, имеющую 1-6 атомов углерода и замещенную одним или несколькими, в частности, 1-6 атомами галогена, где указанная цепь связана с соединением через атом кислорода, такую как трифторметокси или 2,2,2-трифторэтокси группы.

Термин «галогеналкилтио» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую 1-6 атомов углерода и замещенную одним или несколькими, в частности, 1-6 атомами галогена, где указанная цепь связана с соединением через атом серы, такую как трифторметилтио группа.

Термин «защитная группа» или «группа защиты» означает группу, которая избирательно блокирует реакционно активный участок в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть избирательно проведена на другом незащищенном реакционно активном участке, значение которого обычно ассоциируется с участком химического синтеза.

В настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемый» относится к тому, что может быть использовано при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является нежелательной с биологической или иной точки зрения и которая обычно применяется в ветеринарии или фармацевтике.



Термин «фармацевтически приемлемые соли» соединений по изобретению включает обычные соли, образованные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований, а также четвертичных аммониевых солей. Более конкретные примеры подходящих кислотных солей включают хлористоводородную, бромистоводородную, серную, фосфорную, азотную, хлорную, фумаровую, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, муравьиную, молочную, малеиновую, винную, лимонную, пальмовую, малоновую, гидроксималеиновую, фенилуксусную, глутаминовую, бензойную, салициловую, фумаровую, толуолсульфоновую, метансульфоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую гидроксинафтойную, иодистоводородную, яблочную, стероидную, галлодубильную и т. д. Более конкретные примеры подходящих основных солей включают соли натрия, лития, калия, магния, алюминия, кальция, цинка, N, N'-добензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, N-метилглюкамина и прокаина.

Например, предпочтительные солевые формы включают хлоргидрат.

Термин «пролекарство» означает синтетическое производное соединения, объект изобретения, которое генерирует указанное соединение *in vivo* в результате одной или нескольких спонтанных химических реакций с физиологической средой, в частности, ферментативных реакций, фотолиза и/или метаболических реакций. В данном случае пролекарства соединений по настоящему изобретению генерируют соединения *in vivo*, идентифицированные как ингибиторы аминопептидазы А.

Пролекарство может быть получено путем синтеза производного по функциональной группе с конкретными легко удаляемыми фрагментами. Пролекарство с кислотной функциональной группой (например, фосфиновая кислота, карбоновая кислота, сульфоновая кислота или фосфоновая кислота), в частности, включает сложный эфир, пролекарство с аминогруппой, в частности, включает [(2-метилпропаноил)окси]этоксикарбонил, введенный через карбаматную группу, или включает 2-оксо-[1,3-тиазолидин-4-ил]формаимид, введенный через амидную группу.

Другие примеры описаны в работах Т. Higuchi и V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery system», Vol,14, A.C.S Symposium Series, American Chemical Society (1975), и «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», edited by E.B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987).

Согласно изобретению термин «изомер» относится к соединениям по изобретению, которые имеют молекулярные формулы, идентичные указанным в данном описании, но которые различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, обозначаются термином «стереоизомеры». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, обозначаются как «диастереоизомеры», а стереоизомеры, которые не являются совмещаемыми зеркальными отображениями друг друга, обозначаются как «энантиомеры» или «оптические изомеры». «Стереоизомеры» относятся к рацематам, энантиомерам и диастереоизомерам.

Специалисту в данной области понятно, что в соединениях по настоящему изобретению имеются стереоцентры. Хиральный центр соединения по настоящему изобретению может быть (R), (S) или рацематом. Соответственно, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений формулы (I) и включает не только рацемические соединения, но также и оптически активные изомеры. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения по изобретению имеют формулу (II). Когда соединение формулы (I) желательно в виде единственного энантиомера, его можно получить либо разделением конечного продукта, либо стереоспецифическим синтезом из изомерно чистого исходного вещества или любого подходящего промежуточного продукта. Разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного вещества может осуществляться любым подходящим способом, известным в данной области. См., например, *Stereochemistry of Carbon Compounds* by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) и таблицы разделяющих агентов по S. H. Wilen.

Специалисту в данной области понятно, что соединения по изобретению могут содержать по меньшей мере один положительный и один отрицательный заряд, так что соединения по изобретению включают их цвиттерионные формы. В химии цвиттерион (также называемый внутренней солью) обозначает молекулу с двумя или более функциональными группами, из которых по крайней мере одна имеет положительный, а другая отрицательный электрический заряд, и заряды на разных функциональных группах уравниваются друг друга, так что молекула в целом электрически нейтральна. Значение pH, при котором это происходит, называется изоэлектрической точкой. Соответственно, любые цвиттерионные формы соединений по изобретению, включая их пролекарства, входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в области органической химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Сольваты соединений формулы (I) или (II) входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в области органической химии будет также понятно, что многие органические соединения могут существовать более чем в одной кристаллической форме. Например, кристаллическая форма может варьироваться от сольвата к сольвату. Таким образом, все кристаллические формы соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые сольваты входят в объем настоящего изобретения.

Ссылки в настоящем документе на соединение согласно изобретению включают как соединения формулы (I) или (II), так и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, цвиттерионные формы или пролекарства.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению соответствуют общей формуле (I) и, более конкретно, формуле (II), где:

- l обозначает 2 или 3; и/или
- m обозначает 0 или 1; и/или
- n обозначает 0 или 1; и/или
- АН представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ; и/или
- $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$ , оба представляют собой H, или  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$ , оба представляют собой метильные группы; и/или
- кольцо представляет собой арильную или гетероциклическую группу, и, более конкретно, фенильную, нафтильную, индольную, азаиндольную или изоксазольную группу.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления изобретения  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  независимо выбраны из группы, включающей: атом водорода, атом галогена, циано, алкильную группу, алкоксигруппу, алкилсульфонильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, О-циклоалкильную группу, гетероалкильную группу, О-арильную группу, О-арилалкильную группу и арильную группу.

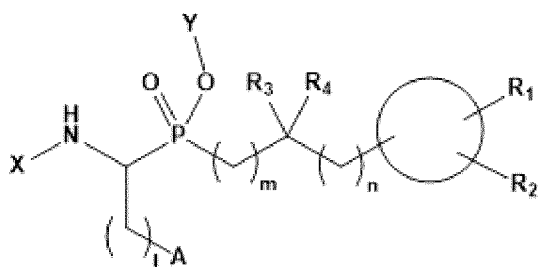
В соответствии с более предпочтительными вариантами осуществления соединения по настоящему изобретению соответствуют общей формуле (I) и, более конкретно, формуле (II), где:

- l обозначает 2; и/или
- $m+n=1$ ; и/или
- АН представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{SO}_3\text{H}$ ; и/или
- $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  представляют собой H; и/или
- кольцо, более конкретно, представляет собой фенильную, нафтильную или индольную группу.

В соответствии с более конкретным вариантом осуществления изобретения  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  независимо выбраны из группы, включающей: атом водорода, атом галогена (предпочтительно, атом хлора или фтора), циано, алкильную группу (предпочтительно, метил), алкоксигруппу (предпочтительно, метокси), алкилсульфонильную группу (предпочтительно, метансульфонил), галогеналкильную группу (предпочтительно, трифторметил), галогеналкоксигруппу (предпочтительно, трифторметокси), О-циклоалкильную группу (предпочтительно, О-циклопентил или О-циклогексил), гетероалкильную группу (предпочтительно, метоксиэтокси), О-арильную группу (предпочтительно, О-фенил), О-арилалкильную группу (предпочтительно, О-бензил) и арильную группу (предпочтительно, фенил).

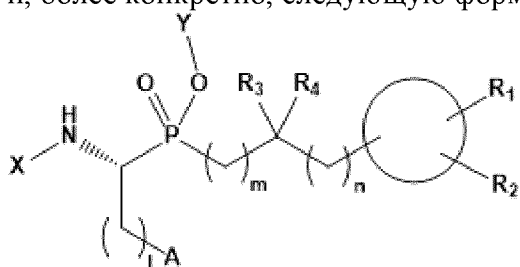
Ссылки в настоящем документе на соединение согласно изобретению включают как соединения формулы (I) или (II), так и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, цвиттерионные формы или пролекарства.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления изобретения, пролекарство соединения согласно изобретению может быть продуктом, имеющим следующую формулу (III):



(III)

и, более конкретно, следующую формулу (IV):

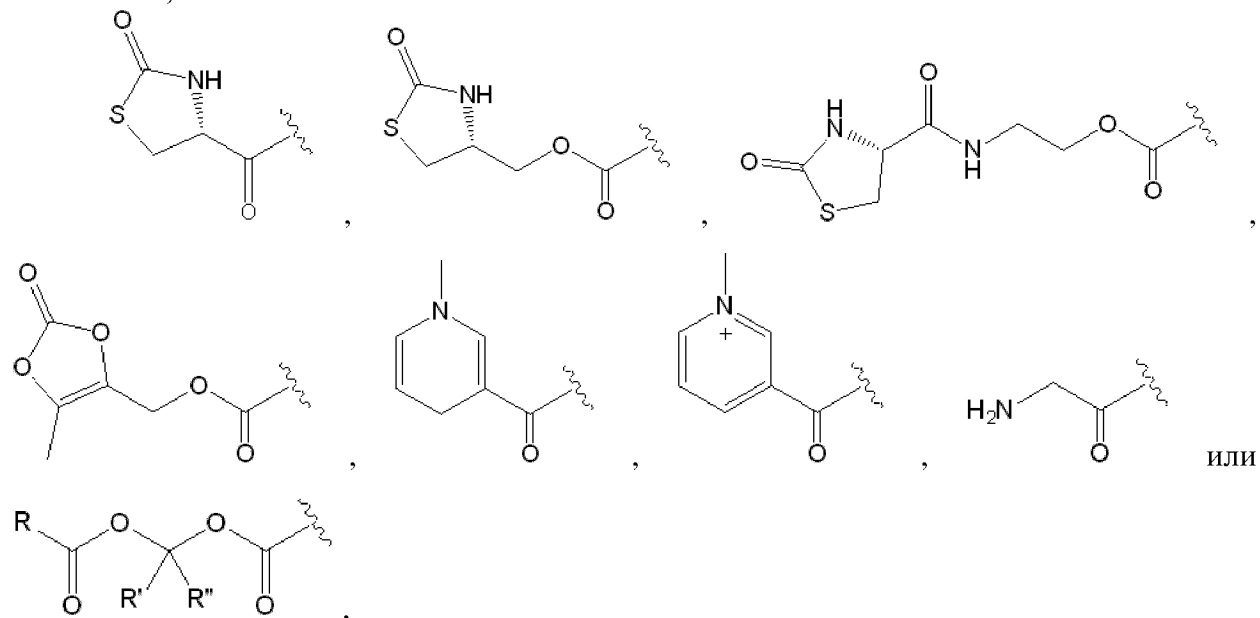


(IV),

где:

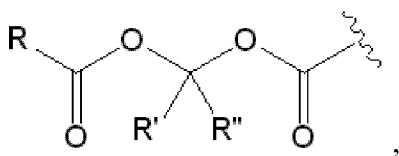
l, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> имеют значения, определенные выше;A представляет собой -SO<sub>3</sub>Z -CO<sub>2</sub>Z или -P(O)(OZ)<sub>2</sub>, где Z выбран из группы, включающей атом водорода, алкильную и арилалкильную группу;

X представляет собой атом водорода, -(CO)-алкил, -(CO)-алкокси, -(CO)-бензилокси,



где R представляет собой алкильную группу, определенную выше, и R' и R'' независимо представляют собой атом водорода или алкильную группу, определенную выше;

Y представляет собой атом водорода, алкильную, арильную, арилалкильную группу, определенную выше, или



где R, R' и R'', одинаковые или разные, имеют значения, определенные выше, где по меньшей мере один из Z, X и Y отличается от атома водорода.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления изобретения соединение по изобретению выбрано из группы, включающей:

- 4-амино-4-[бензил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(2-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-({[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[(1,1'-бифенил)-2-ил]метил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси({[3-(трифторметокси)фенил]метил})фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси({[4-(трифторметокси)фенил]метил})фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-methanesulfonyl)фенил]метил}фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[(3-цианофенил)метил(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[(4-цианофенил)метил(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(нафталин-1-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(2-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[(1,1'-бифенил)-3-ил]метил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-[гидрокси({2-[3-(трифторметил)фенил]этил})фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-[гидрокси(2-метил-2-фенилпропил)фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-{{2-(2-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{2-(3-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(нафталин-2-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(нафталин-1-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(3-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(4-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(2-phenоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-({2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил})(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;

4-амино-4-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-[гидрокси({2-[2-(трифторметокси)фенил]этил})фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-((2-{{[1,1'-бифенил]-2-ил}этил}(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;

4-амино-4-{{2-(2,3-дихлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;

3-карбоксии-1-{{гидрокси[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфорил} пропан-1-аминий хлорид;

3-карбоксии-1-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил})(гидрокси)фосфорил) пропан-1-аминий хлорид;

3-карбоксии-1-[гидрокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил})фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{{гидрокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;

1-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил})(гидрокси)фосфорил)-3-карбоксии пропан-1-аминий хлорид;

5-амино-5-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пентановую кислоту;

(1R)-3-карбоксии-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;

(1S)-3-карбоксии-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;

(1R)-3-карбоксии-1-{{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-аминий хлорид;

(4R)-4-амино-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил})(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;

(1-амино-4-метокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 (1-амино-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 {4-этокси-1-[(1-(2-метилпропаноил)окси)этокси]карбонил}амино-4-  
 оксобутил}(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 1-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-этокси-4-оксобутан-1-аминий хлорид;  
 [1-амино-4-(бензилокси)-4-оксобутил](2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 (4-этокси-4-оксо-1-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил]формамидо}бутил)(2-  
 фенилэтил) фосфиновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоновую  
 кислоту;  
 3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-сульфоновую  
 кислоту;  
 3-амино-3-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-[(1,1'-бифенил)-3-ил]метил(гидрокси)фосфорил]пропан-1-  
 сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил} пропан-1-  
 сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}пропан-1-  
 сульфоновую кислоту;  
 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутан-1-сульфоновую кислоту;  
 {3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропил} фосфоновую кислоту;  
 [4-этокси-1-[(5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-ил)метокси]карбонил}амино)-4-  
 оксобутил] (2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 этил 4-[(5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-ил)метокси]карбонил}амино)-4-[(1-  
 [(2-метил пропаноил)окси)этокси}(2-фенилэтил)фосфорил]бутаноат;  
 (1-[(бензилокси)карбонил]амино}-4-этокси-4-оксобутил)(2-  
 фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 3-({4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилэтил)фосфинато]бутил}карбамоил)-1-  
 метилпиридин-1-ий;  
 {4-этокси-4-оксо-1-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-  
 ил]метокси}карбонил}амино]бутил}(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 (4-этокси-4-оксо-1-[(2-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-  
 ил]формамидо}этокси)карбонил]амино}бутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту; и  
 [1-(2-аминоацетида)-4-этокси-4-оксобутил](2-фенилэтил)фосфиновую кислоту.

Соединения по изобретению удобно вводить в виде фармацевтических композиций. Такие композиции могут быть удобно представлены для использования обычным способом в смеси с одним или несколькими физиологически приемлемыми носителями или наполнителями. Носитель(и) должен быть «приемлемым» в том смысле,

что он совместим с другими ингредиентами препарата и не причиняет вреда субъекту, который их получает.

Хотя возможно, что соединения по настоящему изобретению можно терапевтически вводить в виде необработанного химического вещества, также возможно представить активный ингредиент в виде фармацевтического состава.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, другими активными ингредиентами.

Фармацевтические композиции включают такие, которые подходят для перорального, парентерального (в том числе подкожного, например, путем инъекции или таблеток-депо, внутрикожного, интратекального, внутриглазного, внутримышечного, например, депо и внутривенного), глазного, ректального и местного (включая кожный (например, на кожу), буккальный и сублингвальный) или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства получателя. Композиции могут быть удобно представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию связывания соединений по изобретению, необязательно, по меньшей мере, с одним другим активным ингредиентом, с носителем, который представляет собой один или несколько дополнительных ингредиентов. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания активного ингредиента с жидкими носителями, или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту вида желаемого состава.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки (например, жевательные таблетки, в частности, для педиатрического введения), каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло в воде или жидкой эмульсии вода в масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены прессованием в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с другими традиционными вспомогательными веществами, такими как связующие (например, сироп, арабийская камедь, желатин, сорбит, трагакант, клейкий крахмал, поливинилпирролидон или гидроксиметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, фосфат кальция или сорбитол),



лубриканты (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрийгликолят крахмала) или смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение из них активного ингредиента. Таблетки могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению могут быть включены в жидкие препараты для перорального применения, такие как водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, такие как, например, сиропы или эликсиры. Более того, фармацевтические композиции (или составы), содержащие эти соединения, могут быть представлены в виде сухого продукта для смешивания с водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сироп сорбита, метилцеллюлоза, сироп глюкоза/сахар, желатин, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гель стеарата алюминия или гидрогенизированные пищевые жиры; эмульгирующие агенты, такие как лецитин, моноолеат сорбитана или аравийская камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), такие как миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные сложные эфиры, пропиленгликоль или этиловый спирт; и консерванты, такие как метил или пропил п-гидрокси-бензоат или сорбиновая кислота. Эти препараты также могут быть составлены в виде суппозиториев, например, содержащих обычные вспомогательные вещества для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого получателя; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в контейнерах для однократных или многократных доз, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в лиофилизированных (высушенных сублимацией) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя для инъекций, например, воды, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозиториев с обычными носителями, такими как масло какао, твердый жир или полиэтиленгликоль.

Составы для местного введения в ротовую полость, например, буккально или сублингвально, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в ароматизированном вспомогательном веществе, таком как сахароза и аравийская камедь или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент во вспомогательном веществе, таком как желатин и глицерин или сахароза, и аравийскую камедь. Для местного введения на кожу соединения могут быть приготовлены в виде кремов, гелей, мазей или лосьонов или в виде трансдермального пластыря. Для глазного введения композиции могут представлять собой жидкий раствор (например, раствор для глазных капель), гель, крем или любой тип офтальмологических композиций.

Соединения также могут быть приготовлены в виде депо-препаратов. Эти составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для интраназального введения соединения по настоящему изобретению можно использовать, например, в виде жидкого спрея, в виде порошка или в виде капель.

Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например, 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA 134A) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана (HFA 227), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением точная дозировка может быть определена с помощью клапана, приспособленного для подачи отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены так, чтобы они содержали порошковую смесь соединения по настоящему изобретению и подходящего порошкового наполнителя, такого как лактоза или крахмал.

В дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы могут включать другие агенты, обычно используемые в данной области техники с учетом типа рассматриваемого состава, например, подходящие для перорального введения могут включать ароматизаторы.

Специалисту в данной области будет понятно, что ссылка на лечение в настоящем документе распространяется на профилактику, а также на лечение установленных заболеваний или симптомов. Кроме того, будет принято во внимание, что количество соединения по настоящему изобретению, необходимое для использования при лечении, будет варьироваться в зависимости от характера состояния, которое лечат, а также возраста и состояния пациента, и в конечном итоге будет зависеть от мнения лечащего врача или ветеринара. Пациентом может быть любое млекопитающее, включая человека или млекопитающее, не являющееся человеком. Изобретение более конкретно адресовано

человеческим млекопитающим, более конкретно, взрослым. В основном, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день, предпочтительно, 1-1500 мг в день. Желаемую дозу можно удобно представить в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от 0,1 до 99% активного ингредиента, обычно от 30 до 95% для таблеток и капсул и от 3 до 50% для жидких препаратов.

Соединения по настоящему изобретению для использования в настоящем изобретении могут использоваться в сочетании с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами, например, антагонистами бета-адренергического рецептора, агентами, блокирующими кальциевые каналы, тиазидными диуретиками, антагонистами рецептора ангиотензина и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Таким образом, в еще одном аспекте в настоящем изобретении для лечения артериальной гипертензии предложено применение комбинации, содержащей соединение по настоящему изобретению с дополнительным терапевтическим агентом.

Когда соединения по настоящему изобретению используются в сочетании с другими терапевтическими агентами, соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно любым подходящим путем.

Упомянутые выше сочетания могут быть подходящим образом представлены для использования в виде фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие сочетание, определенное выше, оптимально вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем, являются дополнительным аспектом настоящего изобретения. Отдельные компоненты таких сочетаний можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах.

При объединении в один и тот же состав следует понимать, что два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами состава и могут быть составлены для введения. При раздельном изготовлении они могут быть представлены в любом подходящем составе подходящим образом, способом, известным для таких соединений в данной области.

Когда соединение по настоящему изобретению используется в сочетании со вторым терапевтическим агентом, активным против того же заболевания, доза каждого соединения может отличаться от дозы, вводимой, когда соединение используется отдельно. Соответствующие дозы легко определит специалист в данной области.

В другом аспекте объектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения артериальной гипертензии и прямо или косвенно связанных заболеваний, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения по настоящему изобретению для использования в терапевтических целях и, в частности, в ветеринарии или медицине человека.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или (II) в качестве селективного ингибитора аминопептидазы А.

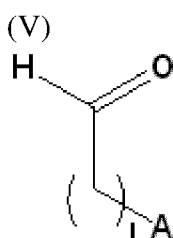
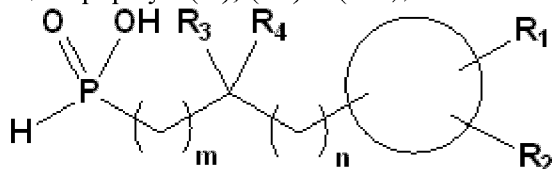
В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для использования при лечении артериальной гипертензии и заболеваний, прямо или косвенно с ней связанных.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией и напрямую или косвенно связанных заболеваний, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предложены способы профилактики или лечения артериальной гипертензии и заболеваний, которым артериальная гипертензия прямо или косвенно способствует. Эти заболевания включают болезни сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферической и/или церебральной сосудистой системы, заболевания головного мозга, глаз и почек. В частности, заболевания включают первичную и вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную недостаточность и почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром Х, глаукому, нейродегенеративные заболевания и нарушения памяти.

Соединения формулы (I) или, предпочтительно, (II) могут быть получены несколькими способами. Исходные продукты представляют собой имеющиеся в продаже продукты, или продукты, полученные в соответствии с известным синтезом из имеющихся в продаже соединений, или известны специалисту в данной области. Более конкретно, способ получения соединения по настоящему изобретению включает следующие последовательные стадии:

Соединения формулы (I), объекты настоящего изобретения, могут быть получены в соответствии со способом синтеза, описанным ниже, с использованием предшественников следующих формул (V), (VI) и (VII),



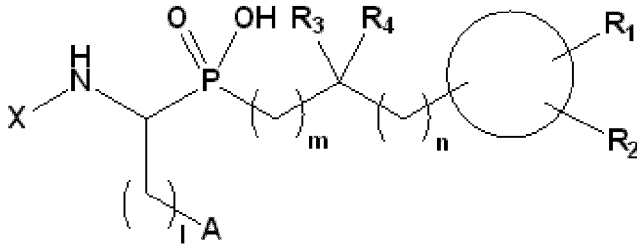
(VI)

 $\text{H}_2\text{N-X}$ 

(VII)

где  $l, m, n, R_1, R_2, R_3, R_4, A$  и  $X$  имеют значения, определенные выше.

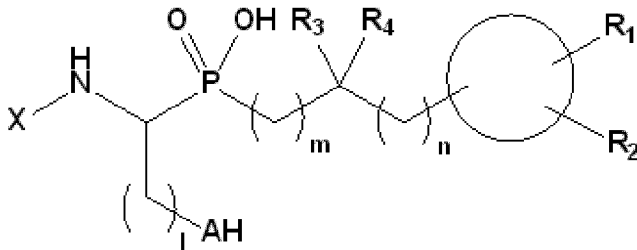
В соответствии с этим путем синтеза многокомпонентная реакция осуществляется между соединениями (V), (VI) и (VII), например, в присутствии уксусной кислоты и ацетилхлорида в органическом растворителе, таком как толуол, чтобы привести к соединению формулы (VIII):



(VIII).

Затем одновременное удаление защитной группы у функциональной группы  $A$  и защитной группы  $X$  у аминогруппы может происходить путем гидрирования, что приводит к образованию соединения формулы (I) по настоящему изобретению.

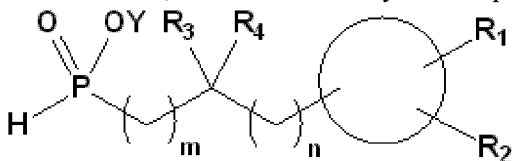
В некоторых случаях группа  $A$  соединения формулы (VIII) селективно удаляется литием, например, с получением промежуточного соединения формулы (IX),



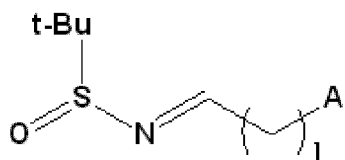
(IX).

Далее соединение формулы (IX) подвергают гидрированию или обработке кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в органическом растворителе, таком как анизол, при нагревании с получением соединения формулы (I) по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I), объекты настоящего изобретения, также могут быть получены в соответствии со способом синтеза, описанным ниже, с использованием предшественников, имеющих следующие формулы (Vbis) и (X),



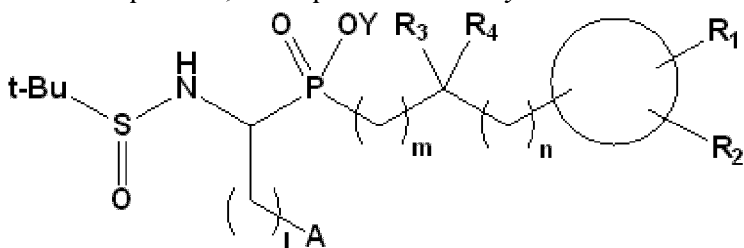
(Vbis)



(X),

где  $l, m, n, Y, R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $A$  имеют значения, определенные выше.

В соответствии с этим путем синтеза осуществляют взаимодействие между соединением (Vbis) и сульфоимином (X), полученным хорошо известными из литературы способами, в присутствии, например, карбоната цезия в органическом растворителе, таком как дихлорметан, что приводит к получению соединения формулы (XI):



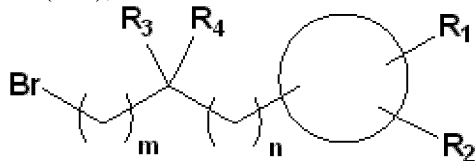
(XI),

где  $l, m, n, Y, R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $A$  имеют значения, определенные выше.

Стоит отметить, что промежуточный сульфоимин (X) может быть синтезирован в хиральной форме известными из литературы способами. Когда защитная группа хирального индуктора поддерживается сульфоиминном (X), этот синтон может обеспечить доступ к асимметричному синтезу предшественника соединения формулы (II).

Соответствующие стадии удаления защиты, применяемые к промежуточному соединению (XI) в форме рацемата или хиральной форме, обеспечивают доступ к соединениям по изобретению формулы (I) или (II), соответственно.

Предшественник формулы (V) может быть получен из соединения следующей формулы (XII),



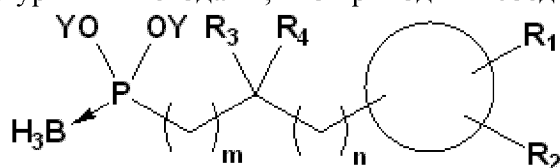
(XII),

где  $m, n, R_1, R_2, R_3,$  и  $R_4$  имеют значения, определенные выше.

В случае, когда  $m=n=0$ , соединение формулы (V) может быть получено путем взаимодействия бис(триметилсилил)фосфонита в органическом растворителе, таком как дихлорметан, например, при охлаждении, таком как при температуре  $0^\circ\text{C}$ , с соединением формулы (XII).

В других случаях соединение формулы (V) может быть получено путем взаимодействия соответствующего реактива Гриньяра соединения формулы (XII) с диэтилхлорфосфитом в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при охлаждении, таком как при температуре  $0-10^\circ\text{C}$ .

Предшественник формулы (Vbis) может быть получен из йодидного аналога соединения формулы (XII), описанного ранее, подвергая взаимодействию с диалкилфосфин-борановым комплексом в соответствии с хорошо известными литературными методами, что приводит к соединению следующей формулы (XIII),



(XIII),

где  $m$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  имеют значения, определенные выше.

Затем соединение формулы (XIII) помещают в среду кислоты, такой как диэтиловый эфир тетрафторборной кислоты, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения формулы (Vbis).

Следующие далее примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

### ПРИМЕРЫ

Используемые исходные продукты имеются в продаже, или представляют собой продукты, полученные в соответствии с известным синтезом из имеющихся в продаже соединений, или известны специалисту в данной области. Различные общие способы А, В, С, D, E и F приводят к получению промежуточных соединений синтеза, подходящих для получения соединений по изобретению. Способы G и H приводят к синтезу конечных соединений изобретения.

Структуры соединений, описанных в примерах, определяли обычными спектрофотометрическими методами (ядерный магнитный резонанс (ЯМР), масс-спектрометрией, включая ионизацию электрораспылением (ESI)...), а чистоту определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Промежуточные продукты синтеза и соединения по изобретению имеют названия в соответствии с номенклатурой IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии) и описаны в их нейтральной форме.

Были использованы следующие сокращения:

AIBN: азобисизобутиронитрил

(Boc)<sub>2</sub>O: ди-трет-бутил дикарбонат

(n-Bu)<sub>4</sub>NBr: тетра-н-бутиламмоний бромид

(n-Bu)<sub>4</sub>NI: тетра-н-бутиламмоний йодид

AcCl: ацетилхлорид

AcOH: уксусной кислоты

BTSP: бис(триметилсилил)фосфонат

Cbz: карбоксибензил

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или DCM: дихлорметан

CHCl<sub>3</sub>: хлороформ

cHex: циклогексан

CuSO<sub>4</sub>: сульфат меди

DCC: N, N'-дициклогексилкарбодиимид

DTAD: ди-трет-бутил азодикарбоксилат

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)этилкарбодиимид

Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

HF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O: комплекс диэтилового эфира и тетрафторборной кислоты

HCl: хлористоводородная кислота

HMDS: 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан

I<sub>2</sub>: йод

i-PrOH: изопропанол

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат калия

KOtBu: трет-бутоксид калия

LiAlH<sub>4</sub>: литийалюминийгидрид

LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития

LiOH·H<sub>2</sub>O: моногидрат гидроксида лития (литин)

MeOH: метанол

Mg: магний

Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: тиосульфат натрия

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: сульфат натрия

NaBH<sub>4</sub>: боргидрид натрия

NaHCO<sub>3</sub>: бикарбонат натрия

NEt<sub>3</sub>: триэтиламин

NH<sub>2</sub>Cbz: бензил карбамат

NH<sub>4</sub>Cl: аммоний хлорид

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)

ТФУ: трифторуксусная кислота

Экв.: эквивалент

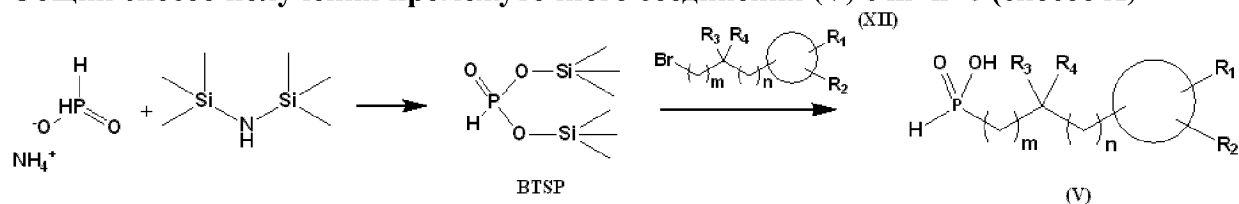
ESI: ионизация электрораспылением

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

PTFE фильтр: политетрафторэтиленовый фильтр

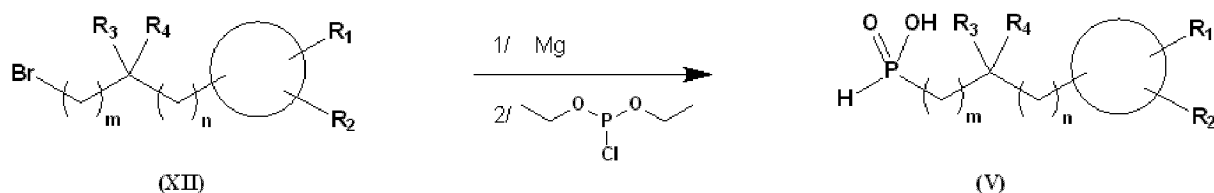
### Общий способ получения промежуточного соединения (V) с m=n=0 (способ А)





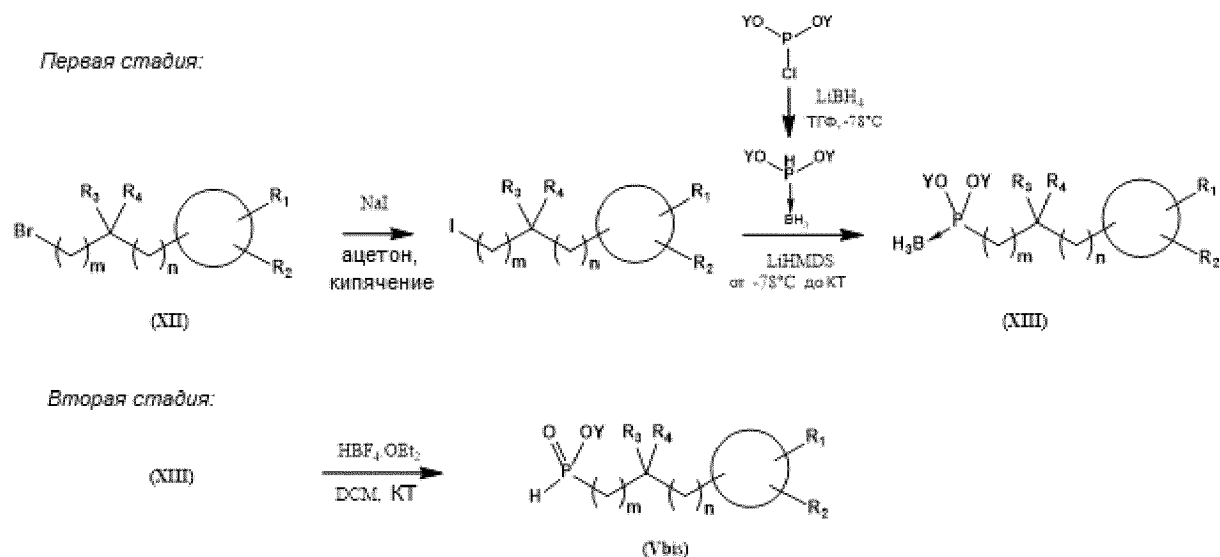
В сосуд, содержащий гипофосфит аммония (5,0 или 10 экв.), в атмосфере аргона добавляли HMDS (5,0 или 10 экв.). Суспензию белого цвета нагревали при температуре 105°C в течение 2 ч для синтеза VTSP. Систему охлаждали до температуры 0°C, затем добавляли раствор промежуточного соединения (XII) (1,0 экв.) в DCM (1,4-3,2 мл/ммоль промежуточного соединения (XII)). Суспензию белого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Для гашения избытка VTSP добавляли MeOH. Реакционную смесь фильтровали через фильтр PTFE и затем концентрировали в вакууме. Сырой продукт перемешивали в 1 М HCl (pH=1) в течение 20 мин и экстрагировали EtOAc (три раза). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого промежуточного соединения (V).

**Общий способ получения промежуточного соединения (V) с m или n ≠ 0 (способ B)**



Промежуточное соединение (XII), преобразованное в соответствующий раствор Гриньяра (от 0,5 до 1,0 М в безводном ТГФ или Et<sub>2</sub>O, 1,05 экв.), добавляли по каплям к охлажденному раствору (5°C) диэтилхлорфосфита (1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (1,3 мл/ммоль диэтилхлорфосфита), в атмосфере аргона, поддерживая внутреннюю температуру в пределах 0–10°C во время добавления. После 16 ч перемешивания при комнатной температуре смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и обрабатывали концентрированной водной HCl (pH=1). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до получения бесцветного прозрачного раствора (15 мин). Этот раствор экстрагировали EtOAc (три раза) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Прозрачную жидкость разбавляли 2 М водным NaOH и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Водный слой промывали Et<sub>2</sub>O, и затем подкисляли концентрированной HCl (до pH=1). Полученный кислотный водный слой экстрагировали DCM (три раза). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого промежуточного продукта (V).

**Общий способ получения фосфината (Vbis) через промежуточный фосфинборановый комплекс (XIII) (способ C)**

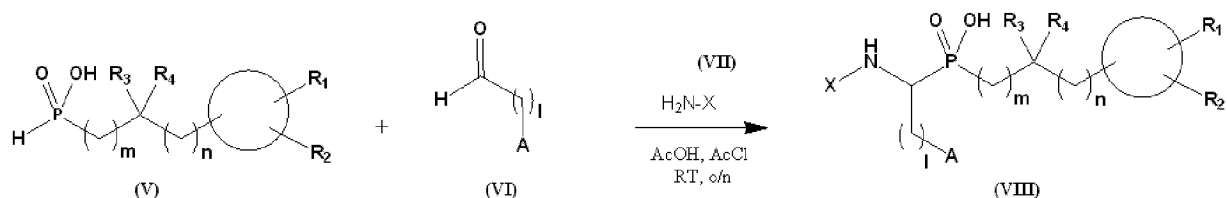


Диалкоксифосфин-борановый комплекс,  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OY})_2\text{H}$ , получали согласно ссылке Tetrahedron 2008, 64, 9181-9190.

В случае, когда  $\text{Y}=\text{Et}$ ,  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OEt})_2\text{H}$  (1,2 экв.) солюбилизировали в ТГФ (3 мл/ммоль фосфин-боранового комплекса) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  и полученный раствор дегазировали. Добавляли по каплям  $\text{LiHMDS}$  (1,0 М раствор в ТГФ, 1,2 экв.) и полученный раствор светло-желтого цвета перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли раствор йодидного производного (1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл/ммоль йодидного производного), полученного в результате превращения его бромидного аналога (XII), и смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением смеси 1/1 насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ /насыщенного солевого раствора и  $\text{EtOAc}$ . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением промежуточного соединения (XIII).

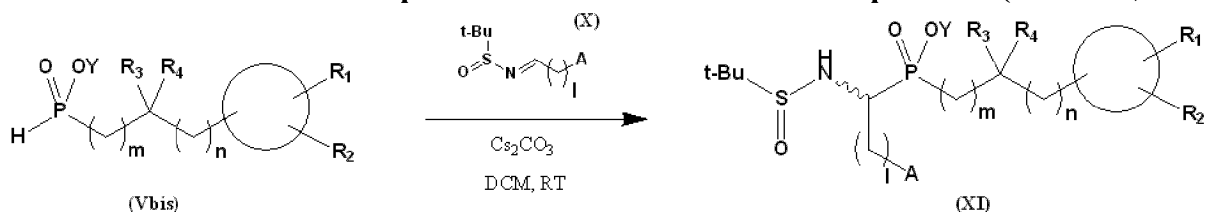
Затем к раствору промежуточного соединения (XIII) (1,0 экв.) в  $\text{DCM}$  (5 мл/ммоль промежуточного соединения (XIII)) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли водный раствор  $\text{NaOH}$  (2 М, 15 мл). После перемешивания в течение 30 мин водную смесь дважды промывали  $m\text{TBE}$ . Водную фазу подкисляли добавлением по каплям концентрированной  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} \sim 1$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ . Добавляли  $\text{EtOAc}$  и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного продукта (Vbis).

#### Общий способ проведения многокомпонентной реакции (способ D)



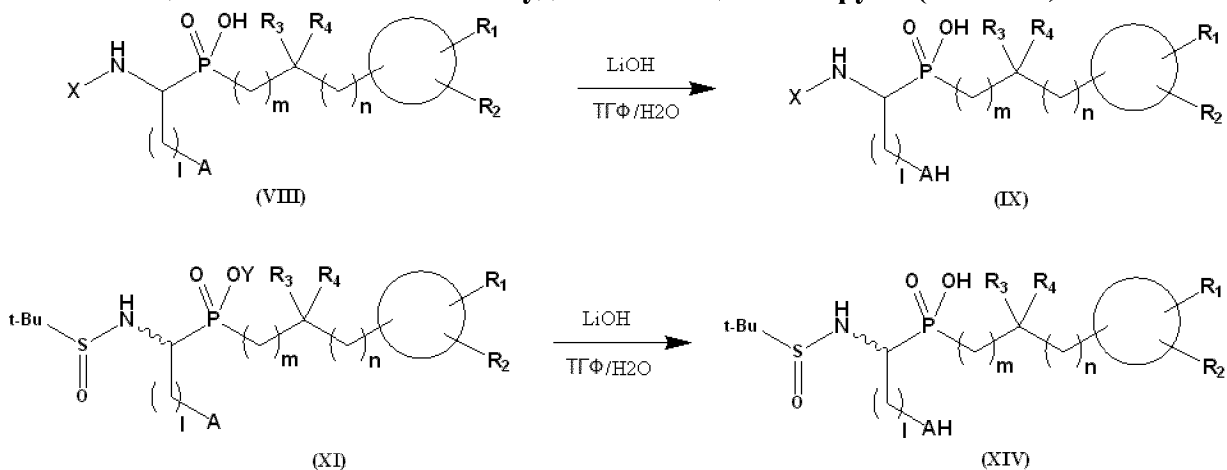
К раствору промежуточного соединения (V) (1,0 экв.) и бензилкарбамата (VII) ( $\text{H}_2\text{N-X}$  с  $\text{X}=\text{CBz}$ ) (1,1 экв.) в смеси ~6:1  $\text{AcOH}$  (0,9-1,8 мл/ммоль промежуточного соединения (V)) и  $\text{AcCl}$  (0,09-0,52 мл/ммоль промежуточного соединения (V)) добавляли по каплям промежуточное соединение (VI) (1,2 экв.). Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь совместно упаривали с толуолом (три раза). Остаток обрабатывали  $\text{DCM}$ , затем добавляли воду для гашения оставшегося  $\text{AcCl}$  и затем водный слой экстрагировали  $\text{DCM}$  (три раза). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали в  $\text{Et}_2\text{O}$ , фильтровали и полученное твердое вещество сушили с получением желаемого промежуточного соединения (VIII).

#### Общий способ альтернативной многокомпонентной реакции (способ E)



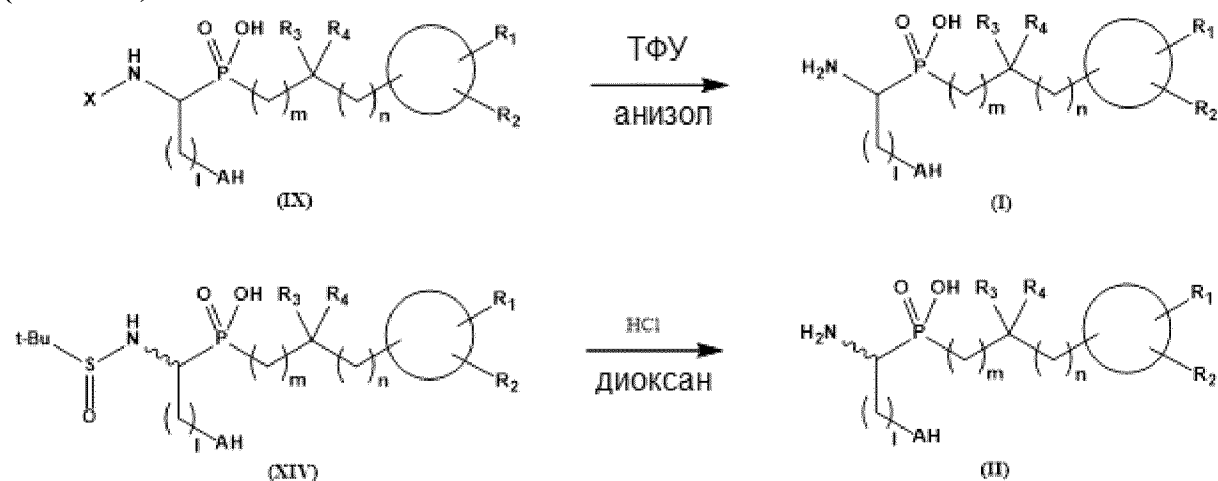
К карбонату цезия (2,5 экв.) в  $\text{DCM}$  (0,95 мл/ммоль карбоната цезия) добавляли фосфинат (Vbis) (1,5 экв.). Через 15 мин добавляли рацемический или хиральный сульфоимин формулы (X) (1,0 экв.) в  $\text{DCM}$  (2,4 мл/ммоль имида (X)) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой. Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 раза). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке (нормальная или обращенная фаза) с получением желаемого промежуточного продукта (XI).

#### Общий способ селективного удаления защитных групп (способ F)



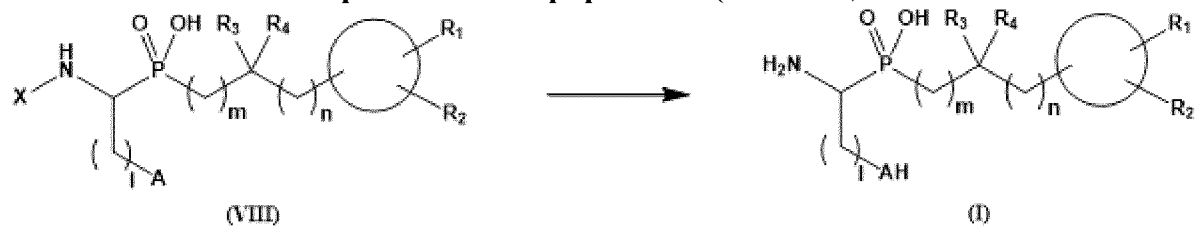
К промежуточным соединениям (VIII) или (XI) (1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4:1) одной порцией добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3,0 экв.). Смесь мгновенно приобрела оранжевую окраску, и ее перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали для выпаривания ТГФ, затем водный слой экстрагировали EtOAc (три раза). Водный слой затем подкисляли до pH 1 водным раствором HCl до появления осадка. Большую часть времени водный слой экстрагировали DCM (пять раз) и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соответствующих промежуточных продуктов с селективным удалением защитных групп (IX) и (XIV). В некоторых случаях осадок, полученный после кислотной обработки, напрямую фильтровали и сушили с получением ожидаемых промежуточных соединений.

**Общий способ окончательного удаления защитных групп в кислых условиях (способ G)**



К промежуточному соединению (IX) или (XIV), у которого селективно удалили защитную группу в соответствии со **способом F**, добавляли ТФУ/анизол или HCl/диоксан. Полученный раствор перемешивали при температуре 75°C в течение от 2 до 6 ч в среде ТФУ/анизол, затем при комнатной температуре, если необходимо, или при комнатной температуре в среде HCl/диоксан. После концентрирования и совместного упаривания с толуолом (три раза), или прямой фильтрации в случае появления осадка, сырой продукт очищали растиранием, препаративной ЖХМС или на обращенно-фазовой колонке с получением желаемого соединения по изобретению формулы (I) или (II).

**Общий способ проведения гидрирования (способ H)**



Промежуточное соединение (VIII) (1,0 экв.) растворяли в смеси EtOH/AcOH или MeOH/AcOH (общий объем: 17-34 мл/ммоль защищенного соединения, в зависимости от

его растворимости). Порошок обрабатывали ультразвуком для повышения растворимости, а затем прозрачный раствор отправляли в H-Cube (катализатор=10% Pd/C, T=40°C, скорость потока=0,6-0,8 мл/мин, режим полного H<sub>2</sub> или 10 бар). После концентрирования сырой продукт очищали растиранием или на колонке с обращенной фазой, получая желаемое соединение по изобретению формулы (I).

### **Получение бензил-4-оксобутаноата**

#### ***Стадия 1: синтез бензил 4-гидроксibuтаноата***

Гамма-бутиролактон (20 мл, 255 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (10,2 г, 255 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в воде (170 мл) и температуру повышали до 70°C. Спустя 12 часов воду выпаривали и белая паста выпаривали с толуолом (три раза). Твердое вещество белого цвета помещали в вакуум и нагревали до температуры 70°C в течение 2 часов. Твердое вещество опять обрабатывали толуолом для удаления каких-либо следов воды. Полученное твердое вещество белого цвета суспендировали в ацетоне (280 мл). К суспензии добавляли тетрабутиламмоний йодид (4,72 г, 12,8 ммоль, 0,05 экв.) и бензилхлорид (29,4 мл, 255 ммоль, 1,0 экв.). Раствор кипятили в обратном холодильнике в течение 6 ч и затем снова оставляли при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. При комнатной температуре, смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на силикагеле. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (36,5 г, 74%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,39-7,31 (м, 5H); 5,13 (с, 2H); 3,69 (т, 2H, J=6,0 Гц); 2,50 (т, 2H, J=7,0 Гц); 1,93-1,88 (м, 2H)

#### ***Стадия 2: синтез бензил 4-оксобуtаноата***

Бензил 4-гидроксibuтаноат (10 г, 51,49 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (1,7 л) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли перйодинан Десса-Мартина (33 г, 77,23 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 30 мин. Смесь концентрировали и сырой продукт очищали путем флеш хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, 81%) в виде масла светло-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,82 (с, 1H); 7,39-7,31 (м, 5H); 5,14 (с, 2H); 2,82 (т, 2H, J=7,0 Гц); 2,71-2,67 (м, 2H)

### **Получение метил 4-оксобуtаноата**

#### ***Стадия 1: метил 4-гидроксibuтаноат***

К раствору γ-бутиролактона (10 мл, 127,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (638 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (104 мл, 766,6 ммоль, 6,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до температуры 60°C и перемешивали в течение 19 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли толуолом (200 мл) и концентрировали в вакууме. Остаточный MeOH удаляли азеотропно с толуолом (2×40 мл). Сырой продукт (15 г)

очищали хроматографией на колонке. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г, 80%) в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 3,67 (м, 5H); 2,44 (м, 2H); 1,89 (м, 3H)

#### **Стадия 2: метил 4-оксобутаноат**

Метил 4-гидроксипропаноат (6 г, 50,79 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 л) и охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли перйодинан Десса-Мартина (32,3 г, 76,19 ммоль, 1,5 экв.) и смесь желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и сырой продукт (30 г) очищали хроматографией на колонке. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, 38%) в виде масла светло-желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 9,81 (с, 1H), 3,69 (с, 3H); 2,80 (м, 2H); 2,63 (м, 2H)

#### **Получение бензил (4E)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]бутаноата**

К раствору бензил 4-оксобутаноата (3,27 г, 17,0 ммоль, 1,03 экв.) и рацемического *трет*-бутилсульфинамида (2,0 г, 16,5 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (32 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{CuSO}_4$  (5,27 г, 33,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, затем фильтровали через целит (промывание EtOAc) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 82%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=296,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м. д.): 8,16 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H); 7,48-7,31 (м, 4H); 5,28-5,04 (м, 2H); 2,99-2,76 (м, 3H); 2,76-2,63 (м, 1H); 1,18 (с, 9H)

#### **Получение бензил (4E)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата**

При комнатной температуре к раствору (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,75 г, 6,19 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (12,0 мл), добавляли последовательно  $\text{CuSO}_4$  (1,98 г, 12,38 ммоль, 2,0 экв.) и бензил 4-оксобутаноат (1,23 г, 6,37 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали на целите и слой на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с получением ожидаемого соединения (1,3 г, 71%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=296,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,14 (т, 1H,  $J=3,0$  Гц); 7,38-7,31 (м, 5H); 5,15-5,10 (м, 2H); 2,94-2,66 (м, 4H); 1,15 (с, 9H)

#### **Получение бензил (4E)-4-[(R)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата**

При комнатной температуре к раствору (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,2 г, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3,3 мл), добавляли последовательно  $\text{CuSO}_4$  (527 мг, 3,3 ммоль, 2,0 экв.) и бензил 4-оксобутаноат (412 мг, 2,15 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор фильтровали на целите и слой на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с получением ожидаемого соединения (257 мг, 53%) в виде масла светло-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=296,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,13 (т, 1H, J=3,0 Гц); 7,38-7,31 (м, 5H); 5,15-5,09 (м, 2H); 2,94-2,66 (м, 4H); 1,15 (с, 9H)

### **Получение 2,2-диметилпропил 3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]пропан-1-сульфоната**

#### ***Стадия 1: 2,2-диметилпропил метансульфонат***

К охлажденному при температуре 0°C раствору 2,2-диметилпропан-1-ола (10 г, 113,4 ммоль, 1,0 экв.) и метан-сульфонил хлорида (8,2 мл, 323,3 ммоль, 0,94 экв.) в DCM (200 мл) добавляли по каплям триметиламин (45 мл, 106,6 ммоль, 2,85 экв.). Внутреннюю реакционную температуру поддерживали ниже 10°C (внутренний термометр). Добавление завершали в течение 1 час 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C еще 2,5 ч. Смесь затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (16,8 г, 89%) в виде масла бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 3,90 (с, 2H); 3,03 (с, 3H); 1,02 (с, 9H)

#### ***Стадия 2: 2,2-диметилпропил 3-гидроксипропан-1-сульфонат***

К охлаждаемому (-78°C, сухой лед, ацетон) раствору продукта, полученного на предыдущей стадии, (8,0 г, 48,1 ммоль, 1,0 экв.) и тетраметилэтилендиамина (7,9 мл, 96,2 ммоль, 2,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона в течение 15 мин добавляли по каплям раствор н-бутиллития (2,5 М в гексане, 23 мл, 57,7 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение еще 30 мин при температуре -78°C, затем в течение 15 мин добавляли по каплям раствор этиленоксида (3,0 М в ТГФ, 19,3 мл, 57,7 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли Et<sub>2</sub>O и промывали насыщенным соевым раствором. Водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 ×) и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло бледно-желтого цвета очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (7,73 г, 76%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 3,88 (с, 2H); 3,79 (т, J=5,5 Гц, 2H); 3,26 (т, J=8,0 Гц, 2H); 2,11 (тт, J=5,5 и 8,0 Гц, 2H); 0,99 (с, 9H)

#### ***Стадия 3: 2,2-диметилпропил 3-оксопропан-1-сульфонат***

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии, (7,7 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (810 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли перйодинан Десса Мартина (23,3 г, 54,9 ммоль, 1,5 экв.). После 1,5 ч перемешивания раствор становился молочным, и расход исходного вещества был завершен. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме и остаток (25 г) очищали хроматографией. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением ожидаемого соединения (3,9 г, 59%) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 9,81 (с, 1H); 3,89 (с, 2H); 3,43 (т,  $J=7,5$  Гц 2H); 3,07 (т,  $J=7,5$  Гц 2H); 0,99 (с, 9H)

**Стадия 4: 2,2-диметилпропил (3E)-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]пропан-1-сульфонат**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии, (4,10 г, 19,7 ммоль, 1,0 экв.) и рацемического *трет*-бутилсульфинамида (3,1 г, 25,6 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (33 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{CuSO}_4$  (6,28 г, 39,4 ммоль, 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем фильтровали через целит (промывание EtOAc) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м. д.): 8,18 (т,  $J=3,1$  Гц, 1H); 3,99-3,87 (м, 2H); 3,64-3,40 (м, 2H); 3,19-3,05 (м, 2H); 1,23 (с, 9H); 1,02 (с, 9H)

**Пример 1: 4-амино-4-[бензил(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: бензилфосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (252 мг, 55%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу А** из бензилбромид (317 мкл, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) и свежеполученного BTSP (14,62 ммоль, 5,0 экв.).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,34-7,31 (м, 2H); 7,29-7,21 (м, 3H); 6,98 (дт, 1H,  $J_{\text{H-H}}=5,60$  и 1,8 Гц); 5,93 (шир. с, 1H); 3,12 (дд, 2H,  $J=18,3$  и 1,8 Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,84

**Стадия 2: бензил(1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-метокси-4-оксобутил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (522 мг, 80%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (252 мг, 1,61 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (268 мг, 1,78 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,0 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением метил 4-оксобутаноата (90%-ная чистота, 208 мкл, 1,78 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 11,16 (шир. с, 1H); 7,49-7,17 (м, 11H); 5,07 (с, 2H); 3,72 (м, 1H); 3,56 (с, 3H); 2,98 (д, 2H,  $J=15,0$  Гц); 2,43-2,30 (м, 2H); 2,05-1,91 (м, 1H); 1,78-1,69 (м, 1H)

**Стадия 3: 4-[бензил(гидрокси)фосфорил]-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (304 мг, 60%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей



стадии, (522 мг, 1,29 ммоль) в смеси ТГФ/вода (4 мл/1 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (92 мг, 3,86 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=392,2

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 11,60 (шир. с, 2H); 7,47 (д, 1H, J=9,6 Гц); 7,42-7,10 (м, 9H); 5,07 (с, 2H); 3,76-3,69 (м, 1H); 2,98 (д, 2H, J=15,0 Гц); 2,36-2,20 (м, 2H); 2,03-1,97 (м, 1H); 1,73-1,66 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 43,62

**Стадия 4: 4-амино-4-[бензил(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (125 мг, 62%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (304 мг, 0,78 ммоль) в смеси EtOH/AcOH 9/1 (14 мл/1,5 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=240,1; [M+H]<sup>+</sup>=; 258,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=512,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=772,4

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 500 МГц) δ (м. д.): 7,44-7,34 (м, 5H); 3,22 (td, 1H, J=8,5 и 5,0 Гц); 3,08 (дд, 2H, J=16,5 и 3,0 Гц); 2,57-2,42 (м, 2H); 2,11-2,04 (м, 1H); 1,94-1,85 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O, 202 МГц) δ (м. д.): 30,41

**Пример 2: 4-амино-4-{гидрокси[(2-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(2-метилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (354 мг, 38%), выделяемое в виде твердого вещества, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-2-метилбензола (1,0 г, 5,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,9 мл) и свежеполученного BTSP (27,02 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=171,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,91 (шир. с, 1H); 7,18-7,12 (м, 4H); 6,90 (дт, 1H, J=558,5 и 2,0 Гц); 3,11 (дд, 2H, J=18,5 и 2,0 Гц); 2,32 (с, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,60

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил] [(2-метилфенил) метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (534 мг, 52%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (354 мг, 2,08 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (320 мг, 2,29 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (443 мг, 2,50 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=496,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,06 (м, 14H); 5,16-5,05 (м, 4H); 4,04-3,99 (м, 1H); 3,19-3,08 (м, 2H); 2,57-2,45 (м, 2H); 2,32 (с, 3H); 2,27-2,19 (м, 1H); 1,93-1,84 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 45,10

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[(2-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (92 мг, 56%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 18 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,1; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,31-7,28 (м, 1H); 7,15-7,05 (м, 3H); 3,17-3,13 (м, 1H); 3,07 (дд, 2H, J=16,0 и 1,5 Гц); 2,55 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,42 (с, 3H); 2,26-2,17 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,25

**Пример 3: 4-амино-4-{гидрокси[(3-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(3-метилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (518 мг, 56%, 80-85%-ная чистота), выделяемое в виде твердого вещества, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-3-метилбензола (1,0 г, 5,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,9 мл) и свежеполученного BTSP (27,02 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=171,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,24 (шир. с, 1H); 7,22-7,17 (м, 1H); 7,08-7,01 (м, 3H); 6,94 (дт, 1H, J=560 и 2,0 Гц); 3,07 (дд, 2H, J=18,5 и 2,0 Гц); 2,32 (с, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 32,68

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][(3-метилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (899 мг, 60%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (518 мг, 3,04 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (506 мг, 3,35 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (702 мг, 3,65 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=496,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40-7,27 (м, 10H); 7,16 (т, 1H, J=7,5 Гц); 7,10 (шир. с, 1H); 7,05 (т, 2H, J=7,5 Гц); 5,12 (с, 2H); 5,11 (с, 2H); 4,00-3,95 (м, 1H); 3,10 (дд, 2H, J=16,0 и 6,0 Гц); 2,55-2,43 (м, 2H); 2,31 (с, 3H); 2,25-2,17 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 45,01

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[(3-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (165 мг, 75%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из

продукта, полученного на предыдущей стадии, (400 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 22 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,1; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,18-7,11 (м, 3H); 7,00 (д, 1H, J=7,0 Гц); 3,08-3,04 (м, 1H); 3,00 (д, 2H, J=16,5 Гц); 2,49 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,31 (с, 3H); 2,19-2,10 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,33

**Пример 4: 4-амино-4-{гидрокси[(4-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(4-метилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (574 мг, 62%), выделяемое в виде твердого вещества светло-розового цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-4-метилбензола (1,0 г, 5,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,9 мл) и свежеполученного BTSP (27,02 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=171,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,51 (шир. с, 1H); 7,14-7,09 (м, 4H); 6,93 (дт, 1H, J=559,0 и 2,0 Гц); 3,07 (дд, 2H, J=18,5 и 2,0 Гц); 2,31 (с, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,50

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][(4-метилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (940 мг, 56%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (574 мг, 3,37 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (561 мг, 3,71 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (778 мг, 4,05 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=496,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,26 (м, 10H); 7,14-7,06 (м, 4H); 5,10-5,09 (м, 4H); 3,97-3,92 (м, 1H); 3,06 (дд, 2H, J=15,5 и 5,0 Гц); 2,52-2,40 (м, 2H); 2,28 (с, 3H); 2,23-2,15 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 44,83

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[(4-метилфенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (191 мг, 87%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (400 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 21 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,1; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,22 (дд, 2H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,09 (д, 2H, J=7,5 Гц); 3,07-3,02 (м, 1H); 2,99 (д, 2H, J=16,0 Гц); 2,48 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,29 (с, 3H); 2,17-2,09 (м, 1H); 1,92-1,85 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,44

**Пример 5: 4-амино-4-({[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

**Стадия 1: {[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (160 мг, 17%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-3,5-бис(трифторметил)бензола (1 г, 3,26 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) и свежеполученного BTSP (16,28 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=293,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,81 (с, 1H); 7,72-7,69 (м, 2H); 7,04 (д, 1H, J=569,0 Гц); 6,51 (шир. с, 1H); 3,25 (д, 2H, J=18,0 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 31,49

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]({[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил})фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (149 мг, 44%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (160 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (91 мг, 0,60 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (0,8 мл) и AcCl (0,1 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (131 мг, 0,68 ммоль, 1,2 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,89-7,82 (м, 3H); 7,37-7,26 (м, 10H); 5,13-5,06 (м, 4H); 4,00-3,98 (м, 1H); 3,49 (дд, 2H, J=14,0 и 7,0 Гц); 2,53-2,44 (м, 2H); 2,27-2,19 (м, 1H); 1,93-1,83 (м, 1H)

**Стадия 3: 4-амино-4-({[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (53 мг, 56%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (149 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9:1, 4,3 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=376,0; [M+H]<sup>+</sup>=394,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=787,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,96 (с, 2H); 7,78 (с, 1H); 3,23-3,12 (м, 3H); 2,58 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,27-2,16 (м, 1H); 1,98-1,90 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 24,89

**Пример 6: 4-амино-4-([1,1'-бифенил]-2-ил)метил(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

**Стадия 1: ([1,1'-бифенил]-2-ил)метилфосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (498 мг, 53%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу А** из 2-(бромметил)-1,1'-бифенил (1,0 г, 4,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8,2 мл) и свежеполученного BTSP (20,23 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=233,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,41-7,25 (м, 9,5H); 6,28 (т, 0,5H, J=2,0 Гц); 4,16 (шир. с, 1H); 3,13 (дд, 2H, J=19,0 и 2,0 Гц)

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]({[1,1'-бифенил]-2-ил}метил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,0 г, 85%), выделяемое в виде смолы белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (490 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (351 мг, 2,32 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,2 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (487 мг, 2,53 ммоль, 1,2 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,57-7,20 (м, 19H); 5,17-4,94 (м, 4H); 3,89-3,84 (м, 1H); 3,14 (дт, 2H, J=63,5 и 15,0 Гц); 2,47-2,35 (м, 2H); 2,15-2,05 (м, 1H); 1,83-1,70 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 44,42

**Стадия 3: 4-амино-4-{{[1,1'-бифенил]-2-ил}метил}(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 19%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9:1, 8,0 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=316,0; [M+H]<sup>+</sup>=334,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=667,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,66 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,48-7,41 (м, 4H); 7,36-7,20 (м, 4H); 3,63-3,00 (м, 2H); 2,84-2,80 (м, 1H); 2,35 (td, 2H, J=7,5 и 2,5 Гц); 1,89-1,73 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 29,11

**Пример 7: 4-амино-4-[гидрокси({[3-(трифторметокси)фенил]метил})фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: {[3-(трифторметокси)фенил]метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (460 мг, 49%), выделяемое в виде масла бледно-желтого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензола (1,0 г, 3,92 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,9 мл) и свежеполученного BTSP (19,6 ммоль, 5,0 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,05 (шир. с, 1H); 7,35 (т, 1H, J=8,0 Гц); 7,18-7,11 (м, 3H); 7,00 (д, 1H, J=569,0 Гц); 3,14 (д, 2H, J=18,5 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 34,25

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]({{3-(трифторметокси)фенил}метил})фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (741 мг, 68%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (460 мг, 1,92 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (318 мг, 2,11 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,6 мл) и AcCl (0,9 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (441 мг, 2,30 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=566,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,12 (м, 14H); 5,10 (с, 2H); 5,09 (с, 2H) 3,99-3,94 (м, 1H); 3,17-3,13 (м, 2H); 2,53-2,42 (м, 2H); 2,26-2,17 (м, 1H); 1,91-1,82 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 43,62

**Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси({{3-(трифторметокси)фенил}метил})фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 19%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 12 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=324,0; [M+H]<sup>+</sup>=342,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=683,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,30 (м, 3H); 7,11-7,09 (м, 1H); 3,12-3,02 (м, 3H); 2,54 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,23-2,14 (м, 1H); 1,99-1,87 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 25,90

**Пример 8: 4-амино-4-[гидрокси({{4-(трифторметокси)фенил}метил})фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: {{4-(трифторметокси)фенил}метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (750 мг, 80%), выделяемое в виде масла, получали согласно **способу A** из 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензола (1,0 г, 3,92 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,9 мл) и свежеполученного BTSP (19,6 ммоль, 5,0 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,97 (шир. с, 1H); 7,27-7,24 (м, 2H); 7,18 (д, 2H, J=8,5 Гц); 6,98 (дт, 1H, J=562 и 1,5 Гц); 3,12 (дд, 2H, J=18,0 и 1,5 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 35,03

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]({{4-(трифторметокси)фенил}метил})фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (498 мг, 70%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (207 мг, 1,37 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (1,4 мл) и AcCl (0,245 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (288 мг, 1,50 ммоль, 1,2 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,27 (м, 12H); 7,16 (д, 2H, J=8,5 Гц); 5,10 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 4,00-3,95 (м, 1H); 3,16 (дд, 2H, J=15,0 и 3,0 Гц); 2,54-2,42 (м, 2H); 2,24-2,19 (м, 1H); 1,90-1,85 (м, 1H)

**Стадия** **3:** **4-амино-4-{гидрокси}[(4-трифторметокси)фенил]метил]фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (96 мг, 64%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9:1, 8,0 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=324,0; [M+H]<sup>+</sup>=342,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=683,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,44-7,41 (дд, 2H, J=9,0 и 2,0 Гц); 7,19-7,17 (м, 2H); 3,12-3,03 (м, 3H); 2,55 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,22-2,16 (м, 1H); 1,99-1,90 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 26,32

**Пример** **9:** **4-амино-4-{гидрокси}[(4-метансульфонилфенил)метил]фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1:** **[(4-метансульфонилфенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (218 мг, 23%, 80%-ная чистота), выделяемое в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-4-(метилсульфонил)бензола (1,0 г, 4,01 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5,1 мл) и свежеполученного BTSP (20,07 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=234,9

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,94-7,92 (дд, 2H, J=8,5 и 1,0 Гц); 7,57-7,55 (дд, 2H, J=8,5 и 2,5 Гц); 7,06 (дт, 1H, J=555,0 и 1,5 Гц); 3,36-3,32 (м, 2H); 3,11 (с, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 29,75

**Стадия 2:** **[4-(бензилокси)-1-{(бензилокси)карбонил}амино]-4-оксобутил] [(4-метансульфонил фенил) метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (218 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (155 мг, 1,02 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (1,0 мл) и AcCl (0,2 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (214 мг, 1,12 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов (вместо 18 часов) при комнатной температуре с получением ожидаемого продукта (450 мг, 87%) в виде желтого масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=560,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,84 (д, 2H, J=3,0 Гц); 7,51 (дд, 2H, J=8,5 и 2,5 Гц); 7,39-7,28 (м, 10H); 5,11 (с, 2H); 5,09 (с, 2H); 3,99-3,94 (м, 1H); 3,24 (дд, 2H, J=16,0 и 4,0 Гц); 3,07 (с, 3H); 2,54-2,39 (м, 2H); 2,25-2,17 (м, 1H); 1,91-1,82 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 43,19

**Стадия** **3:** **4-амино-4-{гидрокси}[(4-метансульфонилфенил)метил]фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (19 мг, 21%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (150 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9:1, 4,8 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=336,1

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,77 (д, 2H, J=8,0 Гц); 7,49 (дд, 2H, J=8,5 и 1,5 Гц); 3,16 (с, 3H); 3,01-2,98 (м, 2H); 2,78-2,74 (м, 1H); 2,39-2,33 (м, 1H из CH<sub>2</sub>, другой H находился за сигналом ДМСО); 1,97-1,88 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 21,08

**Пример 10: 4-амино-4-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 1-(бромметил)-2-метоксибензол**

Имеющийся в продаже (2-метоксифенил) метанол (2,0 г, 14,5 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (7,68 г, 23,16 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (6,07 г, 23,16 ммоль, 1,6 экв.). Когда прибавление заканчивали, реакцию среду желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,13 г, 73%) в виде масла светло-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,34-7,26 (м, 2H); 6,94-6,88 (м, 2H); 4,58 (с, 2H); 3,90 (с, 3H)

**Стадия 2: [(2-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,54 г, 59%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-2-метоксибензола (2,1 г, 10,44 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (16,0 мл) и свежеполученного BTSP (104,4 ммоль, 10 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=187,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,18 (шир. с, 1H); 7,29-7,22 (м, 2H); 7,05 (дт, 1H, J=570,5 и 2,0 Гц); 6,96-6,93 (м, 1H); 6,89 (д, 1H, J=8,5 Гц); 3,85 (с, 3H); 3,24 (дд, 2H, J=19,5 и 2,0 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 35,52

**Стадия 3: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил] [(2-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (2,2 г, количественный выход), выделяемое в виде твердого вещества желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (800 мг, 4,30 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (715 мг, 4,73 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (7,8 мл) и AcCl (1,0 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (991 мг, 5,16 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=512,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,18 (м, 12H); 6,94-6,84 (м, 2H); 5,17 (с, 4H); 4,01-3,96 (м, 1H); 3,79 (с, 3H); 3,27-3,15 (м, 2H); 2,51-2,36 (м, 2H); 2,23-2,14 (м, 1H); 1,87-1,77 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 45,42



**Стадия 4: 4-амино-4-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Чистую фракцию указанного в заголовке соединения (39 мг, 5%), выделяемого в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (1,29 г, 2,52 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9:1, 50 мл).

Расчетная чистота: 93% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=270,2; [M+H]<sup>+</sup>=288,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=575,3, [(M×3)+H]<sup>+</sup>=862,6

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,34 (дт, 1H, J=7,5 и 2,5 Гц); 7,19 (тт, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 6,95 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,90 (тт, 1H, J=7,0 и 1,0 Гц); 3,86 (с, 3H); 3,19-3,12 (м, 1H); 3,04-2,98 (м, 2H); 2,46 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,20-2,11 (м, 1H); 1,96-1,85 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 28,56

**Пример 11: 4-амино-4-{гидрокси[(3-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(3-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (393 мг, 42%, 70-80%-ная чистота), выделяемое в виде масла коричневого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-3-метоксибензола (1,0 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10,6 мл) и свежеполученного BTSP (49,74 ммоль, 10 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,23 (т, 1H, J=7,5 Гц); 6,96 (дт, 1H, J=562,0 и 2,0 Гц); 6,82-6,77 (м, 3H); 4,11 (шир. с, 1H); 3,78 (с, 3H); 3,08 (дд, 2H, J=18,5 и 2,0 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 33,26

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{(бензилокси)карбонил}амино]-4-оксобутил}[(3-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (930 мг, 66%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (638 мг, 2,74 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (455 мг, 3,02 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,8 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (632 мг, 3,29 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=512,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,25 (м, 10H); 7,16 (т, 1H, J=7,5 Гц); 6,86-6,76 (м, 3H); 5,094 (с, 2H); 5,088 (с, 2H); 4,00-3,95 (м, 1H); 3,76 (с, 3H); 3,15-3,04 (м, 2H); 2,53-2,41 (м, 2H); 2,24-2,15 (м, 1H); 1,91-1,81 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 44,60

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[(3-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (135 мг, 58%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из

продукта, полученного на предыдущей стадии, (414 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 16 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=270,2; [M+H]<sup>+</sup>=288,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=575,3, [(M×3)+H]<sup>+</sup>=862,6

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,17 (т, 1H, J=7,5 Гц); 6,95 (с, 1H); 6,91 (д, 1H, J=7,5 Гц); 6,75 (м, 1H); 3,78 (с, 3H); 3,09-3,05 (м, 1H); 3,01 (д, 2H, J=16,5 Гц); 2,50 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,20-2,11 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,11

**Пример 12: 4-амино-4-{гидрокси[(4-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(4-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (399 мг, 43%), выделяемое в виде а масла коричневого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-4-метоксибензола (1,0 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10,6 мл) и свежеполученного BTSP (49,74 ммоль, 10 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=187,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,14 (дд, 2H, J=8,5 и 2,5 Гц); 6,94 (д, 1H, J=557,5 Гц); 6,85 (д, 2H, J=8,5 Гц); 5,93 (шир. с, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,05 (д, 2H, J=18,0 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 33,20

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][(4-метоксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (625 мг, 57%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (399 мг, 2,14 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (356 мг, 2,36 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,5 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (494 мг, 2,57 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=512,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,38-7,26 (м, 10H); 7,16 (дд, 2H, J=8,5 и 2,0 Гц); 6,81 (д, 2H, J=8,5 Гц); 5,09 (шир. с, 4H); 3,97-3,92 (м, 1H); 3,74 (с, 3H); 3,09-2,99 (м, 2H); 2,52-2,40 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 1H); 1,90-1,81 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 45,05

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[(4-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (140 мг, 62%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (403 мг, 0,79 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 16 мл).

Расчетная чистота: 92% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=270,2; [M+H]<sup>+</sup>=288,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=575,2, [(M×3)+H]<sup>+</sup>=862,5

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,25 (дд, 2H, J=8,5 и 2,5 Гц); 6,84 (д, 2H, J=10,0 Гц); 3,76 (с, 3H); 3,07-3,02 (м, 1H); 2,96 (дд, 2H, J=16,5 и 2,0 Гц); 2,49 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,18-2,10 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 27,61

**Пример 13: 4-амино-4-[[3-цианофенил]метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(3-цианофенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (487 мг, 26%, 70%-ная чистота), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу А** из 3-(бромметил)бензонитрила (2,0 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (16,2 мл) и свежеполученного BTSP (51,01 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=182,1

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,59-7,43 (м, 4,5H); 6,40 (с, 0,5H); 3,53 (шир. с, 1H); 3,12 (дд, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 33,70

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-[(бензилокси)карбонил]амино}-4-оксобутил][(3-цианофенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (937 мг, 70%), выделяемое в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (478 мг, 2,64 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (438 мг, 2,90 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (608 мг, 3,17 ммоль, 1,2 экв.). Сырой продукт использовали на следующей стадии напрямую.

**Стадия 3: 4-[(бензилокси)карбонил]амино}-4-[(3-цианофенил)метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (316 мг, 41%), используемое напрямую на следующей стадии, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (937 мг, 1,85 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (15,8 мл/4,6 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (233 мг, 5,55 ммоль, 3,0 экв.).

**Стадия 4: 4-амино-4-[(3-цианофенил)метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 14%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (316 мг, 759 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (2,6 мл/527 мкл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=265,1; [M+H]<sup>+</sup>=283,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=565,1; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=847,3

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,72 (кв, 1H, J=2,0 Гц); 7,65 (дкв, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,56 (дкв, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,46 (т, 1H, J=8,0 Гц); 3,13-3,03 (м, 3H); 2,56 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,24-2,15 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 25,56

**Пример 14: 4-амино-4-[[4-цианопенил]метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [4-цианопенил]метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (700 мг, 38%), выделяемое в виде твердого вещества, получали согласно **способу А** из 4-(бромметил)бензонитрила (2,0 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (16,2 мл) и свежеполученного BTSP (51,01 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=182,1

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,64-7,62 (дд, 2H, J=8,5 и 1,0 Гц); 7,36-7,34 (м, 2H); 6,99 (дт, 1H, J=549,0 и 1,5 Гц); 4,18 (шир. с, 1H); 3,18 (дд, 2H, J=18,5 и 1,5 Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 33,82

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил]амино}-4-оксобутил][4-цианопенил]метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (930 мг, 66%), выделяемое в виде порошка светло-желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (459 мг, 3,04 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,8 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (459 мг, 3,31 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=507,1

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,67-7,26 (м, 14H); 5,09 (с, 4H); 3,99-3,94 (м, 1H); 3,26-3,15 (м, 2H); 2,54-2,39 (м, 2H); 2,25-2,16 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 43,35

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил]амино}-4-[[4-цианопенил]метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (343 мг, 83%) получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (9,5 мл/2,4 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (120 мг, 2,85 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=417,0

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,67-7,28 (м, 9H); 5,15-5,05 (м, 2H); 3,97-3,91 (м, 1H); 3,26-3,16 (м, 2H); 2,47-2,33 (м, 2H); 2,22-2,14 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 43,04

**Стадия 4: 4-амино-4-[[4-цианопенил]метил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (84 мг, 36%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (343 мг, 824 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (3,8 мл/834 мкл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=265,1; [M+H]<sup>+</sup>=283,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=565,1; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=847,3

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,63 (д, 2H, J=7,5 Гц); 7,51 (д, 2H, J=7,5 Гц); 3,14-3,10 (м, 3H); 2,55 (т, 2H, J=6,5 Гц); 2,22-2,16 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 25,36

**Пример 15: 4-амино-4-{гидрокси[(нафталин-1-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(нафталин-1-ил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,4 г, 75%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)нафталин (2,0 г, 9,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (29,5 мл) и свежеполученного BTSP (45,23 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=207,1

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,93 (д, 1H, J=10,0 Гц); 7,84 (дд, 1H, J=5,0 Гц и 1,6 Гц); 7,77-7,75 (м, 1H); 7,54-7,44 (м, 2,5H); 7,40 (*псевдо т*, 1H, J=7,5 Гц); 7,35-7,33 (м, 1H); 6,77 (шир. с, 1H); 6,41 (с, 0,5H); 3,51 (д, 2H, J=20,0 Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 35,44

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил] [(нафталин-1-ил) метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,07 г, 59%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (700 мг, 3,40 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (564 мг, 3,73 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (5,6 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (783 мг, 4,07 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=532,2

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,11 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,87-7,85 (м, 1H); 7,78 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,52-7,26 (м, 14H); 5,16-5,07 (м, 4H); 4,12-4,08 (м, 1H); 3,65-3,61 (м, 2H); 2,58-2,46 (м, 2H); 2,31-2,22 (м, 1H); 1,98-1,87 (м, 1H)

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{гидрокси}[(нафталин-1-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (384 мг, 88%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (523 мг, 0,984 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (8,4 мл/2,5 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (123 мг, 2,95 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=442,2

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,11-8,09 (м, 1H); 7,85-7,83 (м, 1H); 7,76 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,50-7,26 (м, 9H); 5,13 (*псевдо кв*, 2H, J=12,0 Гц); 4,12-4,05 (м, 1H); 3,67-3,57 (м, 2H); 2,50-2,36 (м, 2H); 2,28-2,19 (м, 1H); 1,94-1,84 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 44,47

**Стадия 4: 4-амино-4-{гидрокси[(нафталин-1-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (56 мг, 21%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (384 мг, 870 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (2,5 мл/605 мкл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЯМР и ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=290,2; [M+H]<sup>+</sup>=308,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=615,3; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=922,6

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,25 (д, 1H, J=8,5 Гц); 7,84-7,83 (м, 1H); 7,73 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,54-7,51 (м, 2H); 7,48-7,45 (м, 1H); 7,41 (т, 1H, J=7,5 Гц); 3,53 (д, 2H, J=16,5 Гц); 3,15-3,11 (м, 1H); 2,45 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,248-2,14 (м, 1H); 1,97-1,89 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 26,94

**Пример 16: 4-амино-4-{гидрокси[(2-феноксифенил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: (2-феноксифенил)метанол**

Раствор 2-феноксibenзойной кислоты (5,0 г, 23,34 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (12 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М в ТГФ, 23,3 мл, 46,68 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ТГФ (13 мл). Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 2 мл H<sub>2</sub>O. Добавляли последовательно водный раствор NaOH (4 мл, 15%) и H<sub>2</sub>O (6 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,7 г, количественный выход).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=183,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,46 (дд, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,36-7,32 (м, 2H); 7,25 (дт, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,15-7,09 (м, 2H); 6,99-6,97 (м, 2H); 6,88 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 4,76 (д, 2H, J=5,5 Гц); 2,04 (т, 1H, J=6,0 Гц)

**Стадия 2: 1-(бромметил)-2-феноксibenзол**

Ранее полученный (2-феноксифенил)метанол (2,1 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (5,56 г, 16,78 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (4,40 г, 16,78 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную среду желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, количественный выход) в виде масла желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45 (дд, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 7,37-7,33 (м, 2H); 7,27-7,23 (м, 1H); 7,14-7,02 (м, 4H); 6,84 (дд, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 4,61 (с, 2H)

**Стадия 3: [(2-феноксифенил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (572 мг, 61%), выделяемое в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-2-феноксibenзола (1,0 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,6 мл) и свежеполученного BTSP (19,0 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=249,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,30-7,27 (м, 2H); 7,21-7,10 (м, 2H); 7,06-7,01 (м, 2H); 7,01 (дт, 1H, J=554,0 и 2,0 Гц); 6,92-6,89 (м, 2H); 6,77-6,75 (м, 1H); 3,18-3,13 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,80

**Стадия 4: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{{(2-феноксифенил)метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,0 г, 76%), выделяемое в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, получали согласно **способу Д** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (572 мг, 2,30 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (383 мг, 2,53 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (4,0 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (531 мг, 2,77 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=574,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45-7,43 (м, 1H); 7,37-7,24 (м, 13H); 7,20-7,16 (м, 1H); 7,10-7,04 (м, 2H); 6,99 (дд, 1H, J=8,5 и 1,0 Гц); 6,79 (д, 1H, J=8,5 Гц); 5,08-5,04 (м, 4H); 4,04-3,99 (м, 1H); 3,25-3,16 (м, 2H); 2,52-2,39 (м, 2H); 2,24-2,17 (м, 1H); 1,89-1,80 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 44,73

**Стадия 5: 4-амино-4-{{гидрокси}{{(2-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (75 мг, 41%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9,0 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=332,2; [M+H]<sup>+</sup>=350,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=699,4

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,53 (дт, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 7,36-7,33 (м, 2H); 7,18 (дт, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 7,11-7,08 (м, 2H); 7,01-6,99 (м, 2H); 6,82 (д, 1H, J=8,0 Гц); 3,17-3,05 (м, 3H); 2,48 (дт, 2H, J=8,0 и 2,5 Гц); 2,22-2,13 (м, 1H); 1,99-1,88 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,49

**Пример 17: 4-амино-4-{{гидрокси}{{(3-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: {{(3-феноксифенил)метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (208 мг, 44%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-3-феноксibenзола (1 г, 3,26 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) и свежеполученного BTSP (16,28 ммоль, 5,0 экв.).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,34-7,30 (м, 2H); 7,28-7,25 (м, 1H); 7,10 (м, 1H); 7,01-6,95 (м, 3H); 6,99 (дт, 1H,  $J=560$  и 1,8 Гц); 6,91-6,88 (м, 2H); 5,18 (шир. с, 1H); 3,09 (дд, 2H,  $J=18,3$  и 1,8 Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,25

**Стадия 2: (1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-метокси-4-оксобутил){(3-феноксифенил)метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (351 мг, 84%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (208 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (140 мг, 0,92 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (1,0 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,2 мл) с последующим добавлением метил 4-оксобутаноата (90%-ная чистота, 98 мкл, 0,93 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,36-7,27 (м, 7H); 7,18 (т, 1H,  $J=7,9$  Гц); 7,08-7,05 (м, 1H); 6,98-6,91 (м, 4H); 6,83 (д, 1H,  $J=8,4$  Гц); 5,15-5,07 (м, 3H); 4,40 (шир. с, 1H); 3,95 (м, 1H); 3,59 (с, 3H); 3,00 (дд, 2H,  $J=15,9$  и 3,3 Гц); 2,36 (т, 2H,  $J=7,2$  Гц); 2,09-2,03 (м, 1H); 1,81-1,72 (м, 1H)

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{гидрокси}{(3-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (310 мг, 91%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (351 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (3 мл/1 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (51 мг, 2,12 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=484,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 11,62 (шир. с, 2H); 7,46 (дд, 1H,  $J=9,6$  Гц); 7,39-7,20 (м, 8H); 7,12 (тд, 1H,  $J=7,4$  и 1,2 Гц); 7,07-6,96 (м, 3H); 6,95-6,93 (м, 1H); 6,82 (д, 1H,  $J=8,3$  Гц); 5,05 (с, 2H); 3,71 (квд, 1H,  $J=10,0$  и 3,7 Гц); 2,99 (д, 2H,  $J=15,0$  Гц); 2,35-2,18 (м, 2H); 2,03-1,94 (м, 1H); 1,73-1,63 (м, 1H)

**Стадия 4: 4-амино-4-{{гидрокси}{(3-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (173 мг, 77%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (310 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в смеси  $\text{EtOH}/\text{AcOH}$  (9/1, 15,5 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=332,1$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=350,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=699,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,33 (т, 2H,  $J=7,8$  Гц); 7,22 (т, 1H,  $J=7,9$  Гц); 7,08 (т, 1H,  $J=7,4$  Гц); 7,02 (д, 1H,  $J=7,7$  Гц); 6,95-6,91 (м, 3H); 6,72 (д, 1H,  $J=8,2$  Гц); 2,88-2,84 (м, 3H); 2,37-2,24 (м, 2H); 1,92-1,85 (м, 1H); 1,74-1,65 (м, 1H)

**Пример 18: 4-амино-4-{{гидрокси}{(4-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [(4-феноксифенил)метил]фосфиновая кислота**



Указанное в заголовке соединение (559 мг, 65%, 80%-ная чистота, загрязненное продуктом двойного добавления), выделяемое в виде масла, получали согласно **способу А** из 1-(бромметил)-4-феноксibenзола (917 мг, 3,48 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,0 мл) и свежеполученного BTSP (17,42 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=249,0

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,32 (м, 2H); 7,28-7,26 (м, 2H); 7,12-7,09 (м, 1H); 6,99 (дт, 1H, J=553,5 и 2,0 Гц); 6,98 (м, 4H); 3,17 (дд, 2H, J=18,5 и 2,0 Гц)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 32,43

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{{(4-феноксифенил)метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (670 мг, 52%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (559 мг, 2,25 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (374 мг, 2,48 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,4 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (519 мг, 2,70 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=574,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,17 (м, 14H); 7,09 (т, 1H, J=7,5 Гц); 6,96 (м, 2H); 6,87 (д, 2H, J=8,5 Гц); 5,09 (с, 4H); 3,98-3,92 (м, 1H); 3,12-3,08 (м, 2H); 2,54-2,42 (м, 2H); 2,24-2,16 (м, 1H); 1,92-1,82 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 44,66

**Стадия 3: 4-амино-4-{{гидрокси}{{(4-феноксифенил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (21 мг, 14%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 12 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=332,1; [M+H]<sup>+</sup>=350,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=399,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,34-7,30 (м, 4H); 7,08 (тт, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 6,96 (м, 2H); 6,91 (д, 2H, J=8,5 Гц); 3,11-3,06 (м, 1H); 3,02 (дд, 2H, J=16,0 и 3,5 Гц); 2,52 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,21-2,12 (м, 1H); 1,96-1,86 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,03

**Пример 19: 4-амино-4-[[[1,1'-бифенил]-3-ил}метил}(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: {{1,1'-бифенил}-3-ил}метанол**

Раствор этил [1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (2,50 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (5,5 мл) в атмосфере аргона при температуре 0°C добавляли по каплям к имеющемуся в продаже раствору литийалюминийгидрида (2,0 М в ТГФ, 11,0 мл, 22 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до температуры 0°C добавляли воду (0,9 мл), водный раствор 15% NaOH (0,9

мл) и опять воду (2,7 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и суспензию фильтровали через целит (промывание МТВЕ). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=167,2

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,68-7,60 (м, 3H); 7,56 (дт, J=7,8, 1,6 Гц, 1H); 7,47 (т, J=7,6 Гц, 3H); 7,44-7,34 (м, 2H); 4,80 (д, J=5,9 Гц, 2H); 1,71 (т, J=6,0 Гц, 1H)

### **Стадия 2: 3-(йодметил)-1,1'-бифенил**

К раствору трифенилфосфина (3,7 г, 14 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (60 мл) при температуре 0°C, добавляли I<sub>2</sub> (3,58 г, 14,1 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при температуре 0°C в течение 15 мин к этому раствору добавляли имидазол (961 мг, 14,1 ммоль, 1,3 экв.) и соединение, полученное на предыдущей стадии (2,0 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , вызывая обесцвечивание. Слои разделяли и органическую фазу промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 91%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.):  $\delta$  7,67-7,56 (м, 3H); 7,55-7,44 (м, 3H); 7,44-7,34 (м, 3H); 4,55 (с, 2H)

### **Стадия 3: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (2,90 г, 100%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (2,70 г, 9,20 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (4 мл) в присутствии  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OEt})_2\text{H}$  (1,50 г, 11,0 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (25 мл) и LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 11,0 мл, 11,0 ммоль, 1,2 экв.)

MS (ESI): [(M-H<sub>2</sub>)-H]<sup>-</sup>=299

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.):  $\delta$  7,46-7,39 (м, 2H); 7,33 (кв, J=2,1 Гц, 1H); 7,31 (шир. д, J=7,7 Гц, 1H); 7,28-7,21 (м, 2H); 7,21-7,11 (м, 2H); 7,09-7,01 (м, 1H); 3,90-3,79 (м, 4H); 3,08 (д, J=11,7 Гц, 2H); 1,04 (т, J=7,1 Гц, 6H); 0,67-0,14 (м, 3H)

### **Стадия 4: ({[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (862 мг, 74%), выделяемое в виде твердого вещества бледно-розового цвета, получали в соответствии с вариантом второй стадия **метода С** из продукта, полученного ранее (1,5 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (25 мл) в присутствии  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3,38 мл, 24,8 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=233,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=465,0

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,66-7,62 (м, 2H); 7,59-7,50 (м, 2H); 7,49-7,41 (м, 3H); 7,39-7,32 (м, 1H); 7,32-7,24 (м, 1H); 7,06 (дм, J<sup>1</sup><sub>P-H</sub>=500 Гц, 1H); 3,29 (дд, J=18,4, 2,0 Гц, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 32,5

**Стадия 5: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]({[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,2 г, предполагаемый количественный выход) получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (0,43 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (308 мг, 2,04 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,6 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (427 мг, 2,22 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=558,2

**Стадия 6: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-({[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)(гидрокси) фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (390 мг, 45% за две стадии), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (1,2 г, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4/1, 11 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (270 мг, 6,46 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=468,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=935,4

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,70-7,59 (м, 3H); 7,59-7,47 (м, 1H); 7,47-7,41 (м, 2H); 7,41-7,21 (м, 8H); 5,16-5,04 (м, 2H); 4,02 (тд, J=10,0, 3,5 Гц, 1H); 3,30-3,14 (м, 2H); 2,57-2,34 (м, 2H); 2,29-2,13 (м, 1H); 1,95-1,80 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 45,0

**Стадия 7: 4-амино-4-({[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (81 мг, 29%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (390 мг, 834 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,7 мл/2,7 мл).

Расчетная чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=332,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=665,3

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): δ 7,70-7,59 (м, 3H); 7,51-7,40 (м, 3H); 7,40-7,30 (м, 3H); 3,18-3,08 (м, 3H); 2,54 (т, J=7,3 Гц, 2H); 2,28-2,18 (м, 1H); 2,03-1,87 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,0

**Пример 20: 4-амино-4-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 5-метил-3-фенил-1,2-оксазоле**

К раствору (Z)-N-гидрокси бензимидазилхлорида (2,0 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (26 мл) добавляли пропин (1 М раствор в ТГФ, 25,7 мл, 25,7 ммоль, 2,0 экв.) и Et<sub>3</sub>N (2,33 мл, 16,7 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=160,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,88-7,71 (м, 2H); 7,53-7,42 (м, 3H); 6,32 (кв, J=0,9 Гц, 1H); 2,50 (д, J=0,9 Гц, 3H)

**Стадия 2: [(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфиновая кислота**

К раствору полученного ранее соединения (2,94 г, 18,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) при температуре -78°C, добавляли свежеполученного раствор LDA (0,5 М раствор в ТГФ, 44,3 мл, 22,2 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при температуре -78°C в течение 1 ч добавляли по каплям хлордиэтилфосфит (3,18мл, 22,2 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивание продолжали при температуре -78°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл), затем концентрированный раствор водного HCl (2 мл). Суспензию экстрагировали EtOAc (3 ×) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Жидкость желтого цвета обрабатывали 2н раствором NaOH (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Водную фазу промывали Et<sub>2</sub>O, подкисляли концентрированной HCl и экстрагировали DCM (3 ×). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 63%) в виде масла светло-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=224,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=447,0

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м. д.): 7,83-7,74 (м, 2H); 7,56-7,36 (м, 3H); 7,28 (дм, J<sub>PH</sub><sup>1</sup><sub>H</sub>=583 Гц, 1H); 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1H); 3,45 (д, J=18,3 Гц, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 27,6

**Стадия 3: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{{(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,1 г, предположительно количественный выход) получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (450 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (335 мг, 2,22 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,5 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (465 мг, 2,42 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=549,1

**Стадия 4: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{гидрокси}{{(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (717 мг, 78% за две стадии), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (1,1 г, 2,0 ммоль) в смеси ТГФ/вода (4/1, 10 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (252 мг, 6,02 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=459,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=917,3

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,96-7,67 (м, 2H); 7,57-7,42 (м, 3H); 7,41-7,17 (м, 5H); 6,77 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H); 5,24-5,03 (м, 2H); 4,23-4,00 (м, 1H); 3,53-3,38 (м, 2H); 2,55-2,37 (м, 2H); 2,32-2,15 (м, 1H); 1,99-1,80 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 40,4

**Стадия 5:** **4-амино-4-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 7%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (717 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (6 мл/8,5 мл).

Расчетная чистота: >100% (по данным ЖХМС) и >95% (по данным ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=325,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=649,2$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=323,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=647,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,96-7,64 (м, 2H); 7,56-7,31 (м, 3H); 6,78 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H); 3,36 (с, 2H); 3,28 (тд,  $J=8,1, 5,4$  Гц, 1H); 2,63 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H); 2,39-2,18 (м, 1H); 2,10-1,86 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 22,6

**Пример 21:** **4-амино-4-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 3-метил-5-фенил-1,2-оксазоле**

К раствору 1-фенилбутан-1,3-диона (4,87 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/EtOH (1/1, 150 мл добавляли гидроксилламин гидрохлорид (2,08 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (3,78 г, 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=160,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,86-7,70 (м, 2H), 7,55-7,39 (м, 3H), 6,39 (с, 1H), 2,38 (с, 3H)

**Стадия 2: бензил [(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфинат**

К раствору полученного ранее соединения (5,26 г, 33,0 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5,3 мл) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли свежеполученный раствор LDA (0,5 М раствор в ТГФ, 79,3 мл, 39,6 ммоль, 1,2 экв.).

После перемешивания при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч добавляли по каплям хлордиэтилфосфит (5,69 мл, 39,6 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивание продолжали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл), затем концентрированный водный раствор HCl (2 мл). Суспензию экстрагировали EtOAc (3 ×) и объединенные органические экстракты промывали

насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Жидкость желтого цвета обрабатывали 2н раствором  $\text{NaOH}$  (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Водную фазу промывали  $\text{Et}_2\text{O}$ , подкисляли концентрированным водным раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{DCM}$  (3 ×). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,1 г масла желтого цвета. Остаток растворяли в  $\text{DCM}$  (100 мл), добавляли бензиловый спирт (2,48 мл, 23,9 ммоль) и  $\text{EDCI}$  (5,28 г, 27,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  и 1н водным раствором  $\text{HCl}$ . Слои разделяли и органическую фазу промывали 1н водным раствором  $\text{HCl}$  и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 20% за две стадии) в виде масла желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=314,1$

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (м. д.): 7,89-7,81 (м, 2H); 7,57-7,48 (м, 3H); 7,40-7,31 (м, 4H); 7,31-7,20 (м, 1H); 6,82 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H); 4,62 (с, 2H); 3,56-3,41 (м, 2H)

**Стадия 3: бензил 4-[(бензилокси)](5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил/фосфорил]-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (213 мг, 19%), выделяемое как смесь 4 диастереоизомеров в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу E** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (580 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (905 мг, 2,78 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) с последующим добавлением раствора рацемического бензил (4E)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]бутаноата (711 мг, 2,41 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=609,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.):  $\delta$  7,87-7,73 (м, 2H); 7,60-7,47 (м, 3H); 7,45-7,25 (м, 10H); 6,75-6,61 (м, 1H); 5,24-5,02 (м, 4H); 4,00-3,82 (м, 1H); 3,76-3,58 (м, 1H); 3,58-3,43 (м, 1H); 2,87-2,53 (м, 2H); 2,47-2,20 (м, 1H); 2,12-1,93 (м, 1H); 1,30-1,22 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,64; 49,32; 48,78; 48,31

**Стадия 4: 4-{гидрокси}[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил/фосфорил]-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (178 мг, количественный выход), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (213 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4/1, 2 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (44 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=429,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=857,3$

**Стадия 5: 4-амино-4-{гидрокси}[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил/фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 27%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на

предыдущей стадии, (178 мг, 0,416 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (2,31 мл, 9,24 ммоль, 22 экв.).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=325,0; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=649,1

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=323,0; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=647,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,93-7,76 (м, 2H); 7,61-7,42 (м, 3H); 6,85 (д, J=0,9 Гц, 1H); 3,32-3,25 (м, 1H); 3,25-3,08 (м, 2H); 2,62 (т, J=7,3 Гц, 2H); 2,38-2,21 (м, 1H); 2,09-1,89 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 24,4

### **Пример 22: 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутановая кислота**

#### **Стадия 1: (2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (700 мг, 65%), выделяемое в виде масла бледно-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,26 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (10 мл) с последующим добавлением раствора фенилпропилмагний хлорида (1,0 М в ТГФ, 6,6 мл, 6,56 ммоль, 1,05 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,94 (шир. с); 7,12 (дт, 1H, J=547,0 и 1,9 Гц); 7,32-7,21 (м, 5H); 2,97-2,91 (м, 2H); 2,14-2,07 (м, 2H)

#### **Стадия 2: (1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-метокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (356 мг, 72%), выделяемое в виде порошка бледно-желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (195 мг, 1,29 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,0 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением метил 4-оксобутаноата (90%-ная чистота, 165 мкл, 1,41 ммоль, 1,2 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,53 (шир. с, 1H); 7,31-7,14 (м, 10H); 5,35 (д, 1H, J=10,3 Гц); 5,10 (д, 2H, J=15,0 Гц); 4,05 (тдд, 1H, J=11,1, 8,1 и 3,5 Гц); 3,60 (с, 3H); 3,00-2,82 (м, 2H); 2,48-2,39 (м, 2H); 2,25 (ддт, 1H, J=10,8, 7,3 и 3,5 Гц); 2,11-1,99 (м, 2H); 1,97-1,88 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 53,56

#### **Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (184 мг, 95%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4 мл/1 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (60 мг, 1,43 ммоль, 3,0 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 11,94 (шир. с, 2H); 7,50 (д, 1H, J=9,7 Гц); 7,37-7,20 (м, 7H); 7,21-7,12 (м, 3H); 5,09 (д, 1H, J=12,8 Гц); 5,01 (д, 1H, J=12,7 Гц); 3,73 (ддт, 1H, J=13,5, 9,6 и 4,7 Гц); 2,83-2,68 (м, 2H); 2,39-2,33 (м, 1H); 2,29-2,23 (м, 1H); 2,08-2,00 (м, 1H); 1,83-1,69 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 43,44

**Стадия 4: 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (62 мг, 47%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (184 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (9 мл/1 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,2; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,3; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,6

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 500 МГц) δ (м. д.): 7,44-7,37 (м, 4H); 7,34-7,31 (м, 1H); 3,14 (тд, 1H, J=8,8 и 4,8 Гц); 2,95-2,89 (м, 2H); 2,67-2,55 (м, 2H); 2,26-2,17 (м, 1H); 2,05-1,93 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (D<sub>2</sub>O, 202 МГц) δ (м. д.): 34,54

**Пример 23: 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота****Стадия 1: [2-(2-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (856 мг, 62%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2-метилбензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=185,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,32 (шир. с, 1H); 7,17-7,13 (м, 4H); 7,16 (дт, 1H, J=546,0 и 2,0 Гц); 2,95-2,89 (м, 2H); 2,33 (с, 3H); 2,09-2,02 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,48

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(2-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (866 мг, 63%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Д** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 2,71 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (420 мг, 2,78 ммоль, 1,02 экв.) в AcOH (4,7 мл) и AcCl (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (582 мг, 3,03 ммоль, 1,12 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=510,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,23 (м, 10H); 7,13-7,07 (м, 4H); 5,15-5,03 (м, 4H); 4,06-4,01 (м, 1H); 2,93-2,79 (м, 2H); 2,58-2,45 (м, 2H); 2,33-2,22 (м, 1H); 2,26 (с, 3H); 1,98-1,82 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,97

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (220 мг, 87%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (450 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:2, 20 мл).

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)



MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=268,2; [M+H]<sup>+</sup>=286,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=571,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,19 (дд, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 7,12-7,04 (м, 3H); 3,13-3,08 (м, 1H); 2,90 (кв, 2H, J=8,0 Гц); 2,60 (дт, 2H, J=7,5 и 1,5 Гц); 2,34 (с, 3H); 2,28-2,19 (м, 1H); 1,99-1,79 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,36

**Пример 24: 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(3-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (908 мг, 71%), выделяемое в виде светлого белого масла, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-3-метилбензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=185,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,18 (т, 1H, J=8,0 Гц); 7,11 (дт, 1H, J=543,0 и 2,0 Гц); 7,03-6,99 (м, 3H); 6,57 (шир. с, 1H); 2,91-2,85 (м, 2H); 2,32 (с, 3H); 2,10-2,03 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,61

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(3-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (961 мг, 69%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Д** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 2,71 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (451 мг, 2,99 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (5,0 мл) и AcCl (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (626 мг, 3,26 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=510,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,28 (м, 7H); 7,27-7,23 (м, 3H); 7,14 (т, 1H, J=7,5 Гц); 7,01-6,99 (м, 2H); 6,94 (д, 1H, J=7,5 Гц); 5,17-5,04 (м, 4H); 4,05-4,00 (м, 1H); 2,89-2,73 (м, 2H); 2,66-2,44 (м, 2H); 2,31-2,20 (м, 1H); 2,29 (с, 3H); 2,02-1,84 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,31

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (123 мг, 44%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из предшествующего соединения (500 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 20 мл).

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=268,2; [M+H]<sup>+</sup>=286,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=571,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,14 (т, 1H, J=7,5 Гц); 7,08 (с, 1H); 7,04 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,99 (д, 1H, J=7,5 Гц); 3,07-3,02 (м, 1H); 2,88-2,83 (м, 2H); 2,59-2,56 (м, 2H); 2,30 (с, 3H); 2,26-2,17 (м, 1H); 1,97-1,85 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,34

**Пример 25: 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1:[2-(4-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (858 мг, 68%), выделяемое в виде масла, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-4-метилбензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=185,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,34-7,29 (м, 5H); 7,19 (дт, 1H, J=540,5 и 2,0 Гц); 3,07-3,01 (м, 2H); 2,49 (с, 3H); 2,26-2,19 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 33,97

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(4-метилфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,16 г, 90%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 2,71 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (420 мг, 2,78 ммоль, 1,02 экв.) в AcOH (4,5 мл) и AcCl (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (582 мг, 3,03 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=510,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40-7,25 (м, 10H); 7,12-6,97 (м, 4H); 5,17-5,03 (м, 4H); 4,04-4,00 (м, 1H); 2,88-2,72 (м, 2H); 2,66-2,41 (м, 2H); 2,29 (с, 3H); 2,29-2,21 (м, 1H); 2,04-1,83 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,32

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метилфенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Соединение, полученное на предшествующей стадии (500 мг, 0,981 ммоль, 1,0 экв.), в смеси H<sub>2</sub>O/AcOH (1:1, 16 мл) в атмосфере аргона добавляли над 5% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (137 мг, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (1 атм). Когда реакция завершалась, реакционную смесь помещали в атмосферу аргона, фильтровали через фильтр PTFE и концентрировали. Сырой продукт совместно упаривали с толуолом (три раза), растирали в горячем EtOH и сушили с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 14%) в виде твердого вещества белого цвета.

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=268,2; [M+H]<sup>+</sup>=286,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=571,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,13 (д, 2H, J=8,0 Гц); 7,08 (д, 2H, J=8,0 Гц); 3,06-3,02 (м, 1H); 2,88-2,83 (м, 2H); 2,59-2,56 (м, 2H); 2,28 (с, 3H); 2,26-2,15 (м, 1H); 1,97-1,85 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,51

**Пример 26: 4-амино-4-[гидрокси({2-[3-(трифторметил)фенил]этил})фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: {2-[3-(трифторметил)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (953 мг, 58%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-3-трифторметилбензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=239,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,51-7,39 (м, 4H); 7,15 (дт, 1H, J=550,0 и 1,5 Гц); 6,13 (шир. с, 1H); 3,03-2,97 (м, 2H); 2,15-2,09 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,39

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{2-[3-(трифторметил)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (350 мг, 37%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (400 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (387 мг, 2,02 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,4 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (387 мг, 2,02 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=564,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,57-7,22 (м, 14H); 5,16-5,05 (м, 4H); 4,06-4,01 (м, 1H); 3,02-2,84 (м, 2H); 2,58-2,45 (м, 2H); 2,30-2,21 (м, 1H); 2,02-1,83 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,36

**Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси{2-[3-(трифторметил)фенил]этил}фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 25%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из соединения, полученного на предшествующей стадии (200 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 12 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=322,0; [M+H]<sup>+</sup>=340,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=697,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,59 (с, 1H); 7,54-7,53 (м, 1H); 7,49-7,47 (м, 2H); 3,15-3,11 (м, 1H); 3,01-2,96 (м, 2H); 2,62 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,29-2,20 (м, 1H); 1,99-1,86 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,53

**Пример 27: 4-амино-4-[гидрокси(2-метил-2-фенилпропил)фосфорил]бутановая кислота****Стадия 1: (2-метил-2-фенилпропил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (349 мг, 26%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением раствора (2-метил-2-фенилпропил)магний хлорида (0,5 М в ТГФ, 14,5 мл, 7,24 ммоль, 1,05 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=199,1

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,46-7,44 (м, 2H); 7,35-7,31 (м, 2H); 7,22-7,19 (м, 1H); 6,59 (дт, 1H); 2,19 (дд, 2H); 1,53 (с, 3H); 1,52 (с, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,97

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил](2-метил-2-фенил пропил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (393 мг, 43%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (349 мг, 1,76 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (293 мг, 1,94 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (1,8 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (406 мг, 2,11 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=524,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,38-7,13 (м, 15H); 5,16-5,02 (м, 4H); 3,74-3,69 (м, 1H); 2,47-2,41 (м, 1H); 2,38-2,32 (м, 1H); 2,16-2,07 (м, 3H); 1,81-1,69 (м, 1H); 1,524 (с, 3H), 1,518 (с, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 47,23

**Стадия 3: 4-амино-4-[гидрокси(2-метил-2-фенилпропил)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (30 мг, 27%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из предшествующего соединения (193 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 12 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=282,1$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=300,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=599,2$ ;  $[(\text{M}\times 3)+\text{H}]^+=898,5$

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,49-7,46 (м, 2H); 7,32-7,29 (м, 2H); 7,19-7,16 (м, 1H); 2,38-2,30 (м, 2H); 2,20-2,16 (м, 1H); 2,08-1,98 (м, 3H); 1,76-1,68 (м, 1H); 1,58 (с, 3H); 1,57 (с, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 29,13

**Пример 28: 4-амино-4-[[2-(2-хлорфенил)этил](гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(2-хлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (734 мг, 52%) получали согласно **способу B** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением раствора (2-хлорфенетил)магний бромид (0,5 М в ТГФ, 14,5 мл, 7,24 ммоль, 1,05 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=205,0$  и  $207,0$

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 10,18 (шир. с, 1H); 7,35 (дд, 1H, J=7,0 и 2,0 Гц); 7,28-7,26 (м, 2H); 7,22-7,16 (м, 1H); 7,16 (дт, 1H, J=549 и 2,0 Гц); 3,07-3,01 (м, 2H); 2,16-2,09 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,58

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(2-хлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (740 мг, 82%), выделяемое в виде твердого вещества, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (305 мг, 2,02 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,5 мл) и AcCl (0,9 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (424 мг, 2,20 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=530,2 и 532,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,20 (м, 14H); 5,17-5,07 (м, 4H); 4,08-4,04 (м, 1H); 3,03-2,98 (м, 2H); 2,60-2,48 (м, 2H); 2,31-2,22 (м, 1H); 2,03-1,88 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,54

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{2-(2-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (191 мг, 73%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (316 мг, 0,596 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (6 мл/1,5 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (75 мг, 1,79 ммоль, 3 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=440,0 и 442,0

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,19 (м, 9H); 5,11 (дд, 2H, J=47,0 и 12,5 Гц); 4,05-4,01 (м, 1H); 3,03-2,93 (м, 2H); 2,52-2,35 (м, 2H); 2,27-2,19 (м, 1H); 2,02-1,95 (м, 2H); 1,92-1,82 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,76

**Стадия 4: 4-амино-4-{{2-(2-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (73 мг, 55%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (191 мг, 434 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (3,0 мл/454 мкл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=288,1 и 290,1; [M+H]<sup>+</sup>=306,1 и 308,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=611,1, 613,1 и 615,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,34 (м, 2H); 7,23 (тд, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,18 (тд, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 3,16-3,12 (м, 1H); 3,05-3,00 (м, 2H); 2,61 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,29-2,00 (м, 1H); 2,01-1,83 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,65

**Пример 29: 4-амино-4-{{2-(3-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(3-хлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,0 г, 71%) получали согласно **способу B** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим

добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-3-хлорбензол в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=205,0 и 207,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 10,26 (шир. с, 1H); 7,28-7,21 (м, 3H); 7,16 (дт, 1H, J=549,0 и 2,0 Гц); 7,13 (дт, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 2,97-2,91 (м, 2H); 2,15-2,08 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 36,0

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(3-хлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (748 мг, 58%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 2,44 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (406 мг, 2,93 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (3,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (564 мг, 2,93 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=530,1 и 532,0

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,19 (м, 13H); 7,08 (д, 1H, J=7,5 Гц); 5,18-5,05 (м, 4H); 4,05-4,00 (м, 1H); 2,92-2,76 (м, 2H); 2,58-2,46 (м, 2H); 2,29-2,21 (м, 1H); 1,99-1,84 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,70

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{2-(3-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (157 мг, 95%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4 мл/1 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (47 мг, 1,13 ммоль, 3,0 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,35-7,21 (м, 8H); 7,09 (д, 1H, J=7,5 Гц); 5,13 (дд, 2H, J=64,5 и 12,5 Гц); 4,04-3,99 (м, 1H); 2,95-2,76 (м, 2H); 2,52-2,36 (м, 2H); 2,27-2,17 (м, 1H); 1,99-1,81 (м, 3H)

**Стадия 4: 4-амино-4-{{2-(3-хлорфенил)этил}(гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (60 мг, 33%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (265 мг, 602 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (9,0 мл/1,8 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=288,1 и 290,1; [M+H]<sup>+</sup>=306,1 и 308,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=611,2, 613,1 и 615,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,30 (т, 1H, J=2,0 Гц); 7,25 (т, 1H, J=8,0 Гц); 7,20-7,17 (м, 2H); 3,13-3,08 (м, 1H); 2,91-2,86 (м, 2H); 2,61 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,28-2,19 (м, 1H); 1,99-1,82 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,72

**Пример 30: 4-амино-4-{гидрокси[2-(нафталин-2-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(нафталин-2-ил)этан-1-ол**

При температуре 0°C раствор 2-нафтилуксусной кислоты (5,0 г, 26,85 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (13 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М раствор в ТГФ, 27 мл, 53,70 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ТГФ (13 мл). Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 х при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 2 мл H<sub>2</sub>O. Добавляли последовательно водный раствор NaOH (4 мл, 15%) и H<sub>2</sub>O (6 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением ожидаемого соединения (4,5 г, 97%) в виде порошка желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,83-7,79 (м, 3H); 7,69 (т, 1H, J=1,0 Гц); 7,49-7,43 (м, 2H); 7,37 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 3,96 (т, 2H, J=6,5 Гц); 3,04 (т, 2H, J=6,5 Гц)

**Стадия 2: 2-(2-бромэтил)нафталин**

Раствор трифенилфосфина (4,72 г, 18 ммоль, 1,3 экв.) и N-бромсукцинимида (3,2 г, 18 ммоль, 1,3 экв.) в безводном DCM (45 мл) перемешивали в течение 10 минут. Добавляли продукт, полученный на предыдущей стадии (2,33 г, 13,5 ммоль, 1,0 экв.), затем сразу имидазол (919 мг, 13,5 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь распределяли между H<sub>2</sub>O и DCM и водный слой экстрагировали DCM (три раза). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт остаток очищали хроматографией на колонке с получением ожидаемого соединения (2,3 г, 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,83-7,80 (м, 3H); 7,67 (шир. с, 1H); 7,50-7,44 (м, 2H); 7,34 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 3,66 (т, 2H, J=7,5 Гц); 3,34 (т, 2H, J=7,5 Гц)

**Стадия 3: [2-(нафталин-2-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,24 г, 82%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 2-(2-бромэтил)нафталина в безводном ТГФ.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=221,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,81-7,76 (м, 3H); 7,66 (шир. с, 1H); 7,48-7,42 (м, 2H); 7,34 (дд, 1H, J=8,5 и 1,5 Гц); 7,16 (дт, 1H, J=550,0 и 2,0 Гц); 3,13-3,08 (м, 2H); 2,23-2,16 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 37,46

**Стадия 4: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(нафталин-2-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (880 мг, 89%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (400 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (302 мг, 2,00 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (2,9 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,4 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (418 мг, 2,18 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=546,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,81 (дд, 1H,  $J=7,5$  и  $2,0$  Гц); 7,77 (дд, 2H,  $J=7,5$  и  $2,5$  Гц); 7,63 (шир. с, 1H); 7,46-7,41 (м, 2H); 7,37-7,28 (м, 8H); 7,20-7,13 (м, 3H); 5,18-5,03 (м, 4H); 4,09-4,04 (м, 1H); 3,10-2,95 (м, 2H); 2,58-2,46 (м, 2H); 2,31-2,24 (м, 1H); 2,12-1,99 (м, 2H); 1,95-1,86 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,01

**Стадия 5: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{гидроксил}2-(нафталин-2-ил)этил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (250 мг, 68%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (440 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (7 мл/2 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (102 мг, 2,42 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=456,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,82-7,80 (м, 1H); 7,78-7,76 (м, 2H); 7,64 (шир. с, 1H); 7,46-7,41 (м, 2H); 7,33-7,30 (м, 3H); 7,21-7,14 (м, 3H); 5,13 (дд, 2H,  $J=71,5$  и  $12,5$  Гц); 4,08-4,04 (м, 1H); 3,12-2,96 (м, 2H); 2,52-2,38 (м, 2H); 2,29-2,21 (м, 1H); 2,13-2,01 (м, 2H); 1,93-1,84 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,01

**Стадия 6: 4-амино-4-{{гидроксил}2-(нафталин-2-ил)этил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (84 мг, 48%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 549 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,6 мл/380 мкл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ВЭЖХ и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=304,1$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=322,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=643,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,81-7,78 (м, 3H); 7,71 (с, 1H); 7,45-7,39 (м, 3H); 3,10-3,05 (м, 3H); 2,57 (т, 2H,  $J=7,0$  Гц); 2,28-2,19 (м, 1H); 2,04-1,89 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 34,98

**Пример 31: 4-амино-4-{{гидроксил}2-(нафталин-1-ил)этил}фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(нафталин-1-ил)этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (777 мг, 51%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу B** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)нафталина в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .



MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=221,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,07 (дкв, 1H, J=8,5 и 1,0 Гц); 7,89-7,87 (м, 1H); 7,77-7,74 (м, 1H); 7,57-7,53 (м, 1H); 7,51-7,47 (м, 1H); 7,43-7,39 (м, 1H); 7,10 (дт, 1H, J=541,5 и 2,0 Гц); 3,40-3,34 (м, 2H); 2,20-2,13 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 37,79

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(нафталин-1-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (520 мг, 27%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (777 мг, 3,53 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (587 мг, 3,88 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (5,0 мл) и AcCl (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (813 мг, 4,23 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=546,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,05 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,88-7,87 (м, 1H); 7,75 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,51-7,46 (м, 2H); 7,40-7,27 (м, 10H); 7,18-7,17 (м, 2H); 5,15-5,04 (м, 4H); 4,12-4,07 (м, 1H); 2,61-2,47 (м, 2H); 2,33-2,25 (м, 1H); 2,16-1,99 (м, 2H); 1,96-1,86 (м, 1H)-2 протона были за тиком MeOD

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,08

**Стадия 3: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{{гидрокси}}[2-(нафталин-1-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (340 мг, 78%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (520 мг, 0,90 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (7 мл/2 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (120 мг, 2,86 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=456,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,06 (д, 1H, J=7,5 Гц); 7,88-7,87 (м, 1H); 7,75 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,52-7,46 (м, 2H); 7,40-7,29 (м, 5H); 7,20-7,19 (м, 2H); 5,11 (дд, 2H, J=51,0 и 12,5 Гц); 4,12-4,07 (м, 1H); 2,53-2,34 (м, 2H); 2,31-2,22 (м, 1H); 2,15-2,02 (м, 2H); 1,94-1,84 (м, 1H)-2 протона были за тиком MeOD

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,31

**Стадия 4: 4-амино-4-{{гидрокси}}[2-(нафталин-1-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (37 мг, 15%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (340 мг, 623 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,8 мл/435 мкл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ВЭЖХ и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=304,2; [M+H]<sup>+</sup>=322,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=643,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,18 (д, 1H, J=8,5 Гц); 7,85 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,72 (д, 1H, J=8,0 Гц); 7,55-7,51 (м, 1H); 7,48-7,45 (м, 1H); 7,43-7,37 (м, 2H); 3,38 (кв, 2H, J=8,0 Гц); 3,14-3,10 (м, 1H); 2,59 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,28-2,19 (м, 1H); 2,07-1,89 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,27

**Пример 32: 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (620 мг, 60%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,75 мл, 5,17 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением раствора (2-метоксифенетил)магний бромид (0,5 М в ТГФ, 10,9 мл, 5,43 ммоль, 1,05 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=201,1

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,22-7,15 (м, 2H); 6,99 (дт, 1H, J=538,5 и 2,0 Гц); 6,93 (дд, 1H, J=8,5 и 1,5 Гц); 6,87 (дт, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 3,84 (с, 3H); 2,90-2,84 (м, 2H); 2,05-1,98 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 34,83

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (605 мг, 69%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Д** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (334 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (277 мг, 1,84 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (1,8 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (384 мг, 2,00 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=526,2

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,37-7,21 (м, 10H); 7,18 (дт, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,08 (дд, 1H, 7,5 и 1,5 Гц); 6,90 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,86-6,83 (м, 1H); 5,15-5,05 (м, 4H); 4,02-3,98 (м, 1H); 3,78 (с, 3H); 2,88-2,83 (м, 2H); 2,56-2,43 (м, 2H); 2,28-2,19 (м, 1H); 1,99-1,83 (м, 3H).

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (23 мг, 20%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:2, 12 мл).

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=284,1; [M+H]<sup>+</sup>=302,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=603,2

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,19-7,15 (м, 2H); 6,91 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,85 дт, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 3,83 (с, 3H); 3,09-3,05 (м, 1H); 2,90-2,85 (м, 2H); 2,57 (дт, 2H, J=7,5 и 1,0 Гц); 2,27-2,18 (м, 1H); 2,00-1,79 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,92

**Пример 33: 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(3-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (657 мг, 48%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-3-метоксибензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=201,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,23-7,20 (м, 1H); 7,13 (дт, 1H, J=547,5 и 2,0 Гц); 6,81-6,76 (м, 3H); 6,30 (шир. с, 1H); 3,79 (с, 3H); 2,94-2,88 (м, 2H); 2,13-2,07 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 33,45

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(3-метокси фенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,3 г, 75%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (657 мг, 3,28 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (546 мг, 3,61 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (6,0 мл) и AcCl (0,8 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (757 мг, 3,94 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=526,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,23 (м, 10H); 7,17 (т, 1H, J=8,0 Гц); 6,76-6,73 (м, 3H); 5,20-5,04 (м, 4H); 4,05-4,00 (м, 1H); 3,76 (с, 3H); 2,91-2,75 (м, 2H); 2,58-2,45 (м, 2H); 2,29-2,20 (м, 1H); 2,03-1,84 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,23

**Стадия 3: 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (151 мг, 53%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 20 мл).

Предполагаемая чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=284,2; [M+H]<sup>+</sup>=302,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=603,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,17 (т, 1H, J=8,0 Гц); 6,84-6,82 (м, 2H); 6,74-6,72 (м, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,08-3,03 (м, 1H); 2,87 (кв, 2H, J=8,5 Гц); 2,62-2,55 (м, 2H); 2,26-2,18 (м, 1H); 1,99-1,86 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,22

**Пример 34: 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: [2-(4-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (553 мг, 40%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1 мл, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-4-метоксибензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=201,2

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,17-7,15 (м, 2H); 6,99 (дт, 1H,  $J=538,5$  и  $2,0$  Гц); 6,86-6,83 (м, 2H); 3,76 (с, 3H); 2,86-2,80 (м, 2H); 2,05-1,98 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 33,82

**Стадия 2: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(4-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 83%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (553 мг, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (460 мг, 3,04 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (4,0 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (637 мг, 3,32 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=526,2$

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,37-7,24 (м, 10H); 7,06 (д, 2H,  $J=8,5$  Гц); 6,81 (д, 2H,  $J=8,5$  Гц); 5,17-5,03 (м, 4H); 4,04-3,99 (м, 1H); 3,76 (с, 3H); 2,87-2,71 (м, 2H); 2,57-2,44 (м, 2H); 2,28-2,20 (м, 1H); 2,00-1,83 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,36

**Стадия 3: 4-амино-4-{{гидрокси[2-(4-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (220 мг, 77%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 20 мл).

Расчетная чистота: >94% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=284,2$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=302,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=603,3$

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,16 (д, 2H,  $J=8,5$  Гц); 6,83 (д, 2H,  $J=9,0$  Гц); 3,76 (с, 3H); 3,06-3,01 (м, 1H); 2,86-2,81 (м, 2H); 2,58 (дт, 2H,  $J=7,5$  и  $2,0$  Гц); 2,26-2,16 (м, 1H); 1,99-1,84 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,37

**Пример 35: 4-амино-4-{{гидрокси[2-(2-феноксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(2-феноксифенил)этан-1-ол**

При температуре 0°C раствор 2-(2-феноксифенил)уксусной кислоты (2,5 г, 10,95 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (5,5 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М в ТГФ, 10,95 мл, 21,91 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ТГФ (5,5 мл). Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Добавляли последовательно водный раствор NaOH (2 мл, 15%) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и смесь перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 81%) в виде масла желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=197,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,34-7,30 (м, 3H); 7,20 (дт, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 7,11-7,06 (м, 2H); 6,96-6,93 (м, 2H); 6,89 (дд, 1H, J=8,5 и 1,5 Гц); 3,87 (т, 2H, J=6,5 Гц); 2,93 (т, 2H, J=6,5 Гц)

**Стадия 2: 1-(2-бромэтил)-2-феноксibenзол**

2-(2-феноксифенил)этан-1-ол, полученный на предыдущей стадии (1,9 г, 8,87 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (4,71 г, 14,19 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (3,72 г, 14,19 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную смесь желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 77%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,35-7,31 (м, 2H); 7,29 (дд, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,22 (дт, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,11-7,07 (м, 2H); 6,97-6,95 (м, 2H); 6,87 (дд, 1H, J=8,0 и 1,0 Гц); 3,62 (т, 2H, J=7,5 Гц); 3,23 (т, 2H, J=7,5 Гц)

**Стадия 3: [2-(2-феноксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (950 мг, 55%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,95 мл, 6,55 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (9 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2-феноксibenзола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=263,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,31 (м, 3H); 7,22 (дт, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 7,12-7,07 (м, 2H); 6,98 (дт, 1H, J=540,0 и 2,0 Гц); 6,95-6,92 (м, 2H); 6,85 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 2,94-2,88 (м, 2H); 2,09-2,02 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 34,02

**Стадия 4: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(2-феноксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (622 мг, 56%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (500 мг, 1,91 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (317 мг, 2,10 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (4,0 мл) и AcCl (0,5 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (440 мг, 2,29 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=588,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,18 (м, 14H); 7,08-7,04 (м, 2H); 6,91 (дд, 2H, J=8,5 и 1,5 Гц); 6,80 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 5,17-4,97 (м, 4H); 4,02-3,98 (м, 1H); 2,94-2,89 (м, 2H); 2,54-2,41 (м, 2H); 2,24-2,15 (м, 1H); 2,04-1,98 (м, 2H); 1,89-1,81 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,20

**Стадия 5: 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-феноксифенил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (85 мг, 46%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из предшествующего соединения (300 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 9,0 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=346,2; [M+H]<sup>+</sup>=364,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=727,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37 (дд, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,33-7,30 (м, 2H); 7,18 (дт, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,11-7,04 (м, 2H); 6,93 (дд, 2H, J=8,5 и 1,5 Гц); 6,82 (дд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 3,07-3,03 (м, 1H); 2,93 (*псевдо* кв, 2H, J=8,0 Гц); 2,52 (т, 2H, J=7,5 Гц); 2,19-2,10 (м, 1H); 1,97-1,85 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,14

**Пример 36: 4-амино-4-({2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

**Стадия 1: метил 2-[2-(циклопентилокси)фенил]ацетат**

К раствору метил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (1,5 г, 9,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (9 мл) при температуре 0°C добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,41 г, 13,54 ммоль, 1,5 экв.). Через 10 мин добавляли йодциклопентан (1,57 мл, 13,54 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Затем добавляли воду и водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 66%) в виде масла желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=235,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,21 (дт, 1H, J=8,0 и 2,0 Гц); 7,16 (дд, 1H, J=7,5 и 2,0 Гц); 6,89-6,84 (м, 2H); 4,80-4,77 (м, 1H); 3,67 (с, 3H); 3,58 (с, 2H); 1,89-1,72 (м, 6H); 1,65-1,59 (м, 2H)

**Стадия 2: 2-[2-(циклопентилокси)фенил]этан-1-ол**

Раствор соединения, полученного на предыдущей стадии (1,6 г, 6,83 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (3,4 мл) в атмосфере аргона при температуре 0°C добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М раствор в ТГФ, 6,8 мл, 13,66 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 0,6 мл H<sub>2</sub>O. Добавляли последовательно водный раствор NaOH (0,6 мл, 15%) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 92%) в виде масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=207,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,20-7,14 (м, 2H); 6,89-6,85 (м, 2H); 4,82-4,74 (м, 1H); 3,82 (т, 2H, J=6,5 Гц); 2,88 (т, 2H, J=6,5 Гц); 1,95-1,76 (м, 6H); 1,68-1,54 (м, 3H)

**Стадия 3: 1-(2-бромэтил)-2-(циклопентилокси)бензол**

Соединение, полученное на предыдущей стадии (1,3 г, 6,30 ммоль, 1,0 экв.), и тетрабромид углерода (3,34 г, 10,08 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Раствор охлаждали до температуры  $-5^\circ\text{C}$  (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (2,64 г, 10,08 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакцию среду желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,20-7,14 (дт, 1H,  $J=7,5$  и  $1,5$  Гц); 7,13 (дд, 1H,  $J=7,5$  и  $1,5$  Гц); 6,88-6,84 (м, 2H); 4,81-4,78 (м, 1H); 3,56 (т, 2H,  $J=7,5$  Гц); 3,14 (т, 2H,  $J=7,5$  Гц); 1,94-1,76 (м, 6H); 1,69-1,61 (м, 2H)

**Стадия 4: {2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (622 мг, 53%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,67 мл, 4,62 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2-(циклопентилокси)бензола в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=255,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,19-7,13 (м, 2H); 7,10 (дт, 1H,  $J=544,0$  и  $2,0$  Гц); 6,85-6,81 (м, 2H); 6,04 (шир. с, 1H); 4,80-4,77 (м, 1H); 2,90-2,84 (м, 2H); 2,11-2,01 (м, 2H); 1,93-1,75 (м, 6H); 1,68-1,57 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 39,24

**Стадия 5: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (620 мг, 44%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу Д** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (622 мг, 2,45 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (407 мг, 2,69 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (5,3 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,8 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (564 мг, 2,94 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=580,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,39-7,29 (м, 10H); 7,26-7,21 (м, 1H); 7,17-7,13 (м, 1H); 7,08-7,06 (м, 1H); 6,88 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц); 6,81 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц); 5,13-5,04 (м, 4H); 4,01-3,96 (м, 1H); 2,87-2,79 (м, 2H); 2,56-2,43 (м, 2H); 2,27-2,19 (м, 1H); 2,04-1,76 (м, 9H); 1,67-1,60 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,82

**Стадия 6: 4-амино-4-((2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил}{(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (50 мг, 26%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из предшествующего соединения (310 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в смеси  $\text{EtOH}/\text{AcOH}$  (1:1, 9,0 мл).

Расчетная чистота:  $>95\%$  (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=338,2$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=356,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=711,5$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 6,66-6,62 (м, 2H); 6,40 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц); 6,32 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц); 4,28-4,23 (м, 1H); 2,76-2,72 (м, 1H); 2,32-2,22 (м, 2H); 2,04-1,88 (м, 2H); 1,68-1,51 (м, 3H); 1,46-1,37 (м, 1H); 1,34-1,25 (м, 2H); 1,20-0,97 (м, 6H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,97

**Пример 37: 4-амино-4-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]бутановая кислота**  
**Стадия 1: (3-фенилпропил)фосфиновая кислота**

Получение (3-фенилпропил)фосфиновой кислоты первоначально описано Smid, P. et al, PCT Int. Appl., 2008071738, 2008.

В атмосфере аргона в предварительно дегазированный раствор гипофосфористой кислоты (50 влажн.% в воде, 2,47 мл, 22,6 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли аллилбензол (1 мл, 7,6 ммоль) и AIBN (100 мг, 1,2 ммоль). Смесь кипятили в обратном холодильнике в течение 6 ч, и Данные ЖХМС показывали, что конверсия не была завершена. Затем добавляли другую часть AIBN (100 мг, 1,2 ммоль) и после этого смесь кипятили в обратном холодильнике в течение 18 ч. В процессе реакции смесь все время оставалась бесцветной и прозрачной. Смесь затем концентрировали в вакууме и образовавшееся масло охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$  и добавляли 15 мл 2н раствор NaOH до pH 14. Раствор переносили в делительную воронку и этот водный слой промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  мл). Водный слой подкисляли 2н HCl до pH 1 и затем экстрагировали AcOEt ( $4 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 86%) в виде бесцветного масла, загрязненного 8% побочным продуктом при двойной добавлении.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=185$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,08 (дт, 1H,  $J=545,0$  и  $5,0$  Гц); 7,30-7,27 (м, 2H); 7,22-7,18 (м, 1H); 7,18-7,13 (м, 2H); 2,72 (т, 2H,  $J=10,0$  Гц); 1,97-1,88 (м, 2H); 1,78-1,72 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 39,53

**Стадия 2: (1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-метокси-4-оксобутил)(3-фенилпропил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (389 мг, 83%), выделяемое в виде мелкого белого порошка, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (181 мг, 1,19 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2 мл) и AcCl (0,4 мл) с последующим добавлением метил 4-оксобутаноата (90%-ная чистота, 150 мкл, 1,3 ммоль).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=434$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,48-7,30 (м, 5H); 7,28-7,23 (м, 2H); 7,83-7,17 (м, 1H); 7,16-7,13 (м, 1H); 6,30-6,20 (шир. с, 1H); 5,28-5,18 (м, 1H); 5,14-5,08 (м, 2H); 3,67 (ддт,  $J=2,0$ ,  $9,5$  и  $10,0$  Гц, 1H); 3,63 (с, 3H); 2,65 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H); 2,42 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H); 2,25-2,16 (м, 1H); 1,99-1,81 (м, 3H); 1,76-1,64 (м, 2H)



$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  (м. д.): 173,5; 156,5 (д,  $J=5,0$  Гц); 141,1; 136,4; 128,8 (2С); 128,7 (2С); 128,6 (2С); 128,5; 128,3; 126,4; 67,5; 51,9; 49,2 (д,  $J=102,0$  Гц); 36,7 (д,  $J=15,0$  Гц); 30,5 (д,  $J=11,9$  Гц); 26,5; 25,8; 23,6; 22,9 (д,  $J=3,1$  Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 55,29

**Стадия 3: 4-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил)бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (473 мг, 96%), выделяемое в виде маслянистого остатка, которое кристаллизовалось при стоянии, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (510 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4 мл/1 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (85 мг, 3,53 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI):  $[\text{M}-\text{H}]^- = 418$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 11,5 (шир. с, 1H); 7,43 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H); 7,39-7,30 (м, 5H); 7,28 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H); 7,22-7,12 (м, 3H); 5,07 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H); 5,03 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H); 3,69 (м, 1H); 2,58 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H); 2,38-2,30 (м, 1H); 2,26-2,20 (м, 1H); 2,04-1,96 (м, 1H); 1,85-1,62 (м, 3H); 1,52 (ддд,  $J=7,5, 9,0$  и  $13,5$  Гц, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 46,42

**Стадия 4: 4-амино-4-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (71 мг, 60%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (473 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.) в смеси  $\text{EtOH}/\text{AcOH}$  (9:1,  $c=50$  мМ).

Расчетная чистота: 90% (по данным ВЭЖХ)

MS (ESI $^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+ = 268,2$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+ = 571,5$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,41 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H); 7,34 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H); 7,30 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H); 3,22 (тд,  $J=7,5$  и  $5,0$  Гц, 1H); 2,76 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H); 2,59 (тд,  $J=7,5$  и  $3,5$  Гц, 2H); 2,20-2,09 (м, 1H); 1,99-1,82 (м, 3H); 1,71-1,60 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 35,79

**Пример 38: 4-амино-4-[гидрокси(2-[2-(трифторметокси)фенил]этил)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-[2-(трифторметокси)фенил]этан-1-ол**

Раствор 2-[2-(трифторметокси)фенил]уксусной кислоты (2,5 г, 11 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (6 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М раствор в ТГФ, 23 ммоль, 11 мл). Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре, охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$  и затем медленно гасили 0,86 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Добавляли последовательно 15% водный раствор  $\text{NaOH}$  (0,86 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2,6 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и смесь перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением желаемого промежуточного продукта (2 г, 85%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=207,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,35-7,31 (м, 1H); 7,29-7,21 (м, 3H); 3,87 (т, J=6,8 Гц, 2H); 2,96 (т, J=6,7 Гц, 2H); 1,46 (с, 1H)

**Стадия 2: 1-(2-бромэтил)-2-(трифторметокси)бензол**

Продукт, полученный на предыдущей стадии (2,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (5,2 г, 15 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C и по частям добавляли трифенилфосфин (4,1 г, 15 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением ожидаемого промежуточного продукта (2,27 г, 87%) в виде масла бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,33-7,29 (м, 2H); 7,27-7,23 (м, 2H); 3,57 (т, J=7,5 Гц, 2H); 3,24 (т, J=7,5 Гц, 2H)

**Стадия 3: {2-[2-(трифторметокси)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (740 мг, 48%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,87 мл, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (5 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2-(трифторметокси)бензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=255,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=509,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,69 (т, J=2,0 Гц, 0,5H); 7,35-7,17 (м, 4H); 6,59 (т, J=1,9 Гц, 0,5H); 3,04-2,88 (м, 2H); 2,08 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 36,48

**Стадия 4: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил]{2-[2-(трифторметокси)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (800 мг, 47%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (740 мг, 3,1 ммоль, 1 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (481 мг, 3,19 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (5,2 мл) и AcCl (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (707 мг, 3,48 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=580,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,43-7,19 (м, 14H); 5,18-5,00 (м, 4H); 4,08-3,96 (м, 1H); 3,00-2,89 (м, 2H); 2,59-2,44 (м, 2H); 2,30-2,20 (м, 1H); 1,99-1,81 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,45

**Стадия 5: 4-амино-4-{гидрокси}{2-[2-(трифторметокси)фенил]этил}фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 46%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из предшествующего соединения (350 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 10 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ВЭЖХ и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=338,1; [M+H]<sup>+</sup>=356,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=711,3

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,48-7,39 (м, 1H); 7,31-7,21 (м, 3H); 3,12 (тд, J=8,4, 5,2 Гц, 1H); 2,98 (кв, J=8,4 Гц, 2H); 2,60 (т, J=7,5 Гц, 2H); 2,30-2,16 (м, 1H); 2,01-1,75 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,36

**Пример 39: 4-амино-4-[(2-{{1,1'-бифенил}-2-ил}этил)(гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: этил 2-{{1,1'-бифенил}-2-ил}ацетат**

Этил 2-(2-бромфенил)ацетат (2,5 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), фенолбороновую кислоту (1,5 г, 12 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (7,1 г, 51 ммоль, 5,0 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 г, 1,03 ммоль, 0,1 экв.) помещали в сосуд и продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли дегазированную аргоном смесь 4/1 диоксан/вода (0,2 М, 50 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три раза). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,39 г, 97%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=241

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45-7,20 (м, 9H); 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 2H); 3,59 (с, 2H); 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H)

**Стадия 2: 2-{{1,1'-бифенил}-2-ил}этан-1-ол**

Раствор соединения, полученного на предыдущей стадии (2,4 г, 9,3 ммоль, 1,0 экв.), в безводном ТГФ (5 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М раствор в ТГФ, 9,9 мл, 20 ммоль). Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 0,7 мл H<sub>2</sub>O. Добавляли последовательно 15%-ный водный раствор NaOH (0,7 мл) и H<sub>2</sub>O (2,1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,17 г, 59%) в виде порошка желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=181,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,49-7,19 (м, 9H); 3,71 (тд, J=6,8, 5,7 Гц, 2H); 2,91 (т, J=6,9 Гц, 2H)

**Стадия 3: 2-(2-бромэтил)-1,1'-бифенил**

Соединение, полученное на предыдущей стадии (1,17 г, 5,90 ммоль, 1,0 экв.), и тетрабромид углерода (3,13 г, 9,44 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C и по частям добавляли трифенилфосфин (2,48 г, 9,44 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакцию смесь желтого цвета

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,48-7,17 (м, 9H); 3,40-3,29 (м, 2H); 3,17 (дд,  $J=8,4, 7,2$  Гц, 2H)

**Стадия 4: (2- $\{1,1'$ -бифенил}-2-ил $\}$ этил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (460 мг, 37%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,74 мл, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 2-(2-бромэтил)-1,1'-бифенила в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=247$

**Стадия 5: [4-(бензилокси)-1- $\{$ (бензилокси)карбонил $\}$ амино $\}$ -4-оксобутил] $\{$ 1,1'-бифенил $\}$ -2-ил $\}$ этил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (245 мг, 23%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (460 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (313 мг, 2,07 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (2,3 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (434 мг, 2,26 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=572,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,43-7,09 (м, 19H); 5,28-4,94 (м, 4H); 3,88 (м, 1H); 2,86 (м, 2H); 2,62-2,29 (м, 2H); 2,15-1,99 (м, 1H); 1,87-1,66 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 48,47

**Стадия 6: 4-амино-4- $\{$ (2- $\{1,1'$ -бифенил}-2-ил $\}$ этил) $\}$ (гидрокси)фосфорил $\}$ бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (76 мг, 51%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из предшествующего соединения (245 мг, 0,428 ммоль) в смеси  $\text{EtOH}/\text{AcOH}$  (1:1, 8,0 мл).

Расчетная чистота: >97% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=330,2$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=348$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=695,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,46-7,39 (м, 2H); 7,39-7,27 (м, 5H); 7,23 (тд,  $J=7,5, 1,4$  Гц, 1H); 7,15 (дд,  $J=7,5, 1,5$  Гц, 1H); 2,93-2,84 (м, 3H); 2,45 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H); 2,05-1,91 (м, 1H); 1,85-1,63 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): **31,05**

**Пример 40: 4-амино-4- $\{$ [2-(2,3-дихлорфенил)этил] $\}$ (гидрокси)фосфорил $\}$ бутановая кислота**

**Стадия 1: 1-(2-бромэтил)-2,3-дихлорбензол**

2-(2,3-Дихлорфенил)этан-1-ол (1,5 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (4,2 г, 12 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C и по частям добавляли трифенилфосфин (3,3 г, 12,0 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную смесь желтого цвета перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 90%) в виде бесцветного масла бледно-желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,39 (дд,  $J=7,1, 2,4$  Гц, 1H); 7,22-7,13 (м, 2H); 3,60 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H); 3,33 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H).

**Стадия 2: [2-(2,3-дихлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (690 мг, 43%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (1,4 мл, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-2,3-дихлорбензола в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=240$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,65 (т,  $J=1,9$  Гц, 0,5H); 7,50-7,12 (м, 3H); 6,56 (т,  $J=1,9$  Гц, 0,5H); 3,16-2,98 (м, 2H); 2,20-2,03 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц): 32,83

**Стадия 3: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(2,3-дихлорфенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,1 г, 67%), выделяемое в виде твердого вещества желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (690 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (479 мг, 3,17 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (5 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,6 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (665 мг, 3,46 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=565$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,48-7,08 (м, 13H); 5,22-4,98 (м, 4H); 4,15-3,90 (м, 1H); 3,21-2,92 (м, 2H); 2,70-2,37 (м, 2H); 2,33-2,22 (м, 1H); 2,13-1,81 (м, 2H); 1,42-1,25 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 48,44

**Стадия 4: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-[[2-(2,3-дихлорфенил)этил](гидрокси) фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (266 мг, 29%), выделяемое в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии (1,1 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (3/1, 20 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (245 мг, 5,85 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=474,0$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,50-7,12 (м, 8H); 5,26-5,01 (м, 2H); 4,05 (ддд,  $J=11,9, 8,7, 3,5$  Гц, 1H); 3,16-2,97 (м, 2H); 2,55-2,36 (м, 2H); 2,34-2,17 (м, 1H); 2,02-1,68 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 48,45

**Стадия 5: 4-амино-4-[[2-(2,3-дихлорфенил)этил](гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (39 мг, 20%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (266 мг, 561 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,7 мл/1,2 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=323; [M+H]<sup>+</sup>=341; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=681,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H); 7,35 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H); 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H); 3,21-3,14 (м, 1H); 3,13-3,05 (м, 2H); 2,64 (т, J=7,3 Гц, 2H); 2,33-2,21 (м, 1H); 2,08-1,83 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,29

**Пример 41: 4-амино-4-[[2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

**Стадия 1: 3-хлор-2-метоксибензальдегид**

К раствору 3-хлор-2-гидрокси-бензальдегида (3,0 г, 19 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (28 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 г, 29 ммоль, 1,5 экв.) и метилйодид (1,92 мл, 30,6 ммоль, 1,6 экв.). Смесь мгновенно приобрела желтую окраску, и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Разбавляли водой (140 мл) и переносили в делительную воронку, водный слой затем дважды экстрагировали EtOAc. Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке продукта (3 г, 92%) в виде прозрачного твердого вещества.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=171,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 10,38 (д, J=0,8 Гц, 1H); 7,76 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H); 7,64 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H); 7,19 (дд, J=7,9, 0,8 Гц, 1H); 4,01 (с, 3H)

**Стадия 2: 1-хлор-2-метокси-3-[2-метоксиэтил]бензол**

К суспензии метоксиметилтрифенилфосфоний хлорида (10,5 г, 30,6 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (88 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона одной порцией добавляли KOtBu (4,4 г, 39 ммоль, 1,3 экв.). Суспензию перемешивали в течение еще 10 мин при температуре 0°C. Продукт, полученный на предыдущей стадии (3,0 г, 18 ммоль, 0,58 экв.), добавляли небольшой порцией. Через 30 мин реакционную смесь гасили водой (50 мл) и разбавляли эфиром (50 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством эфира (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 71%).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=199,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,94 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 0,5H); 7,22-7,09 (м, 2H); 6,97 (дт, J=22,3, 7,9 Гц, 1H); 6,23 (д, J=7,2 Гц, 0,5H); 5,99 (д, J=13,0 Гц, 0,5H); 5,57 (д, J=7,2 Гц, 0,5H); 3,83-3,70 (м, 6H)

**Стадия 3: 2-(3-хлор-2-метоксифенил)ацетальдегид**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (4,0 г, 20 ммоль, 1 экв.), в ТГФ (110 мл) добавляли 10 мл 10%-ного водного раствора HCl. Смесь нагревали при

кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Через 1 ч добавляли еще 2 мл 10%-ного водного раствора HCl и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до нейтрализации. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и МТВЕ. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством МТВЕ. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,74 г, 74%).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=185,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,74 (т, J=2,0 Гц, 1H); 7,34 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H); 7,16-6,97 (м, 3H); 3,83 (с, 3H); 3,73 (д, J=2,0 Гц, 2H)

**Стадия 4: 2-(3-хлор-2-метоксифенил)этан-1-ол**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (2,7 г, 15 ммоль, 1,0 экв.), в MeOH (75 мл) при температуре 0°C добавляли частями NaBH<sub>4</sub> (674 мг, 17,8 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении затем разбавляли водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 50%) в виде масла желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=169,1; [M+H]<sup>+</sup>=187,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,28-7,25 (м, 1H); 7,18-7,09 (м, 1H); 7,01 (т, J=7,8 Гц, 1H); 3,87 (с, 5H); 2,93 (т, J=6,5 Гц, 2H)

**Стадия 5: 1-(2-бромэтил)-3-хлор-2-метоксибензол**

2-(3-Хлор-2-метоксифенил)этан-1-ол (1,4 г, 7,5 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (4 г, 12 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C и по частям добавляли трифенилфосфин (3,2 г, 12 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную смесь желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 85%) в виде масла бледно-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,29 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H); 7,13-7,10 (м, 1H); 7,01 (т, J=7,8 Гц, 1H); 3,88 (с, 3H); 3,58 (дд, J=7,9, 7,3 Гц, 2H); 3,20 (т, J=7,6 Гц, 2H)

**Стадия 6: [2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (245 мг, 17%) получали согласно способу В из диэтилхлорфосфита (0,67мл, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (2,2 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-3-хлор-2-метоксибензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=235,1

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,59 (т,  $J=1,9$  Гц, 0,5H); 7,28 (дд,  $J=8,0$ , 1,6 Гц, 1H); 7,21 (дд,  $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H); 7,05 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H); 6,51 (т,  $J=1,9$  Гц, 0,5H); 3,86 (с, 3H); 2,98-2,88 (м, 2H); 2,10-2,00 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 33,58

**Стадия 7:** [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(3-хлор-2-метокси фенил)этил]фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (400 мг, 68%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (245 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (174 мг, 1,25 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (2 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,9 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (240 мг, 1,25 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=560,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,44-7,16 (м, 11H); 7,09 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H); 7,01 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H); 5,25-5,20 (м, 4H); 3,80 (с, 3H); 2,91 (кв,  $J=7,9$  Гц, 2H); 2,68-2,41 (м, 3H); 2,27 (м, 1H); 1,93 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 48,66

**Стадия 8:** 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-[[2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил](гидрокси) фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (327 мг, 97%) получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии (400 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (3 мл/0,5 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (60 мг, 1,4 ммоль, 2,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=470,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,44-7,21 (м, 6H); 7,12 (дд,  $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H); 7,03 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H); 5,14 (м, 2H); 4,05 (тд,  $J=9,2$ , 8,6, 5,0 Гц, 1H); 3,83 (с, 3H); 2,95 (дт,  $J=10,7$ , 7,0 Гц, 2H); 2,57-2,36 (м, 2H); 2,33-2,17 (м, 1H); 2,07-1,82 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): **51,27**

**Стадия 9:** 4-амино-4-[[2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил]бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (69 мг, 29%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (327 мг, 695 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (2,14 мл/1,5 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=318,1$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=336,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=671,2$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=334,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,23 (м, 2H); 7,03 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H); 3,86 (с, 3H); 3,13 (тд,  $J=8,5$ , 5,1 Гц, 1H); 2,95 (кв,  $J=8,1$  Гц, 2H); 2,61 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,03-1,79 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): **30,85**

**Пример 42:** 3-карбокси-1-{гидрокси[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфорил}пропан-1-аминий хлорид



**Стадия 1: метил 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)ацетат**

К 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)уксусной кислоте (3,0 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) при температуре 0°C добавляли концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 капель). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и переносили в делительную воронку. Органический слой экстрагировали дважды EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (3,17 г, 98%) в виде масла коричневого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=204,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,60 (дт, J=7,9, 1,0 Гц, 1H); 7,30 (дт, J=8,2, 0,9 Гц, 1H); 7,24 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H); 7,13 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H); 7,05 (д, J=1,0 Гц, 1H); 3,77 (м, 5H); 3,70 (с, 3H)

**Стадия 2: 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этан-1-ол**

Раствор соединения, полученное на предыдущей стадии (3,2 г, 15 ммоль, 1,0 экв.), в безводном ТГФ (8 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям к раствору литийалюминийгидрида (2 М раствор в ТГФ, 16 мл, 32 ммоль) в атмосфере аргона. Реакция была экзотермической и смесь становилась желтой. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре, охлаждали до температуры 0°C и затем медленно гасили 1,2 мл H<sub>2</sub>O, 1,2 мл 15%-ным водным раствором NaOH и затем 3,5 мл H<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь затем перемешивали в течение 15 мин. Желтую смесь фильтровали через слой из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (2,7 г, 99%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=176,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,61 (дт, J=7,9, 1,0 Гц, 1H); 7,31 (дт, J=8,2, 0,9 Гц, 1H); 7,25-7,22 (м, 1H); 7,12 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,1 Гц, 1H); 6,95 (с, 1H); 3,90 (т, J=6,3 Гц, 2H); 3,77 (с, 3H); 3,03 (тд, J=6,4, 0,8 Гц, 2H)

**Стадия 3: 3-(2-бромэтил)-1-метил-1H-индол**

К раствору соединения, полученное на предыдущей стадии (1,5 г, 8,6 ммоль, 1,0 экв.), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 мл) добавляли тетрабромид углерода (4,5 г, 14 ммоль, 1,6 экв.). Раствор охлаждали на бане лед/соль и по частям добавляли трифенилфосфин (3,6 г, 14 ммоль, 1,6 экв.). Когда добавление заканчивалось, реакционную смесь желтого цвета нагревали до комнатной температуры в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 79%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-Br)]<sup>+</sup>=158,2

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,58 (дт,  $J=7,9$ , 1,0 Гц, 1H); 7,31 (дт,  $J=8,2$ , 0,9 Гц, 1H); 7,26-7,22 (м, 1H); 7,13 (ддд,  $J=8,0$ , 7,0, 1,1 Гц, 1H); 6,95 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,62 (дд,  $J=8,1$ , 7,3 Гц, 2H); 3,33 (тд,  $J=7,7$ , 0,8 Гц, 2H)

**Стадия 4: [2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (950 мг, 65%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,71 мл, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 3-(2-бромэтил)-1-метил-1H-индола в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=224,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,70 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 7,60 (дт,  $J=8,0$ , 1,0 Гц, 1H); 7,31 (дт,  $J=8,2$ , 0,9 Гц, 1H); 7,25 (ддд,  $J=8,2$ , 6,9, 1,1 Гц, 1H); 7,13 (ддд,  $J=8,0$ , 6,9, 1,1 Гц, 1H); 6,90 (с, 1H); 6,60 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 3,75 (с, 3H); 3,18-3,06 (м, 2H); 2,21 (ддд,  $J=15,6$ , 10,0, 6,1, 2,1 Гц, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 38,65

**Стадия 5: бензил [2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфинат**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (450 мг, 2,02 ммоль, 1,0 экв.), и бензилового спирта (241 мкл, 2,32 ммоль, 1,15 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (33 мл) одной порцией добавляли EDCI (773 мг, 4,03 ммоль, 2 экв.) в виде твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 ×), затем насыщенным соевым раствором. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (434 мг, 78%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=314,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=627,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,59 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 7,51 (дт,  $J=7,9$ , 1,0 Гц, 1H); 7,40-7,29 (м, 6H); 7,16 (ддд,  $J=8,2$ , 7,0, 1,2 Гц, 1H); 7,04 (ддд,  $J=8,0$ , 7,0, 1,0 Гц, 1H); 6,97 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H); 6,49 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 5,15-4,97 (м, 2H); 3,71 (с, 3H); 3,05 (м, 2H); 2,30-2,17 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 41,58

**Стадия 6: бензил 4-[(бензилокси)[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфорил]-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (579 мг, 69%) получали согласно **способу Е** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (434 мг, 1,39 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (753 мг, 2,31 ммоль, 2,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,2 мл) с последующим добавлением раствора рацемического бензил (4E)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]бутаноата (273 мг, 0,924 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,2 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=609,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,60-7,44 (м, 1H); 7,42-7,27 (м, 11H); 7,20-7,11 (м, 1H); 7,08-6,98 (м, 1H); 6,99-6,93 (м, 1H); 5,16-4,91 (м, 4H); 4,59 (с, 1H); 4,10 (кв,  $J=7,1$

Гц, 1H); 3,75-3,36 (м, 2H); 3,11-2,93 (м, 2H); 2,68-2,12 (м, 5H); 1,98-1,78 (м, 1H); 1,27-1,09 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 57,02; 56,61; 56,31 и 56,05

**Стадия 7: 4- $\{$ гидрокси $\{$ 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил $\}$ фосфорил $\}$ -4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (350 мг, 86%) получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии (580 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (5/1, 4,7 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (120 мг, 2,85 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=429,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,61-7,53 (м, 1H); 7,37-7,29 (м, 1H); 7,19-7,13 (м, 1H); 7,06-6,99 (м, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,47-3,38 (м, 1H); 3,05 (м, 2H); 2,69-2,06 (м, 5H); 1,90 (м, 1H); 1,22 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,53

**Стадия 8: 3-карбоксо-1- $\{$ гидрокси $\{$ 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил $\}$ фосфорил $\}$ пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (122 мг, 41%), выделяемое в виде порошка бежевого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 0,815 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (4,5 мл, 22 экв.).

Расчетная чистота: >97% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=307,1$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=325,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=649,3$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=323,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=647,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,59 (дт,  $J=7,9$ , 1,0 Гц, 1H); 7,37-7,30 (м, 1H); 7,19-7,15 (м, 1H); 7,09-6,96 (м, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,24-3,14 (м, 1H); 3,09 (дт,  $J=10,6$ , 8,1 Гц, 2H); 2,58-2,39 (м, 2H); 2,27-2,14 (м, 3H); 2,00-1,87 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 40,27

**Пример 43: 3-карбоксо-1- $\{$ (2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил) $\}$ (гидрокси)фосфорил) пропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: метил 2-[2-(циклогексилокси)фенил]ацетат**

К раствору метил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (2,0 г, 12 ммоль, 1,0 экв.), циклогексанола (1,81 г, 18,1 ммоль, 1,5 экв.) и трифенилфосфина (3,79 г, 14,4 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (24 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$ , добавляли ди-трет-бутил азодикарбоксилат (3,33 г, 14,4 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный густой сироп растирали в смеси пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1/1, 100 мл). Полученную суспензию фильтровали через фриттованное стекло (промывания смесью пентан/ $\text{Et}_2\text{O}$ :1/1) и фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,35g 45%) в виде бесцветного масла.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=249,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,26-7,18 (м, 2H); 6,95-6,85 (м, 2H); 4,33 (м, 1H); 3,71 (с, 3H); 3,65 (с, 2H); 1,98-1,89 (м, 2H); 1,83-1,74 (м, 2H); 1,65-1,50 (м, 3H); 1,45-1,35 (м, 3H)

**Стадия 2: 2-[2-(циклогексилокси)фенил]этан-1-ол**

К имеющемуся в продаже раствору  $\text{LiAlH}_4$  (2,0 М в ТГФ, 5,4 мл, 10,8 ммоль, 2 экв.) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор продукта, полученного на предыдущей стадии (1,35 г, 5,42 ммоль, 1 экв.), в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до температуры  $0^\circ\text{C}$  добавляли воду (650 мкл), 15%-ный водный раствор  $\text{NaOH}$  (650 мкл) и опять воду (2 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и суспензию фильтровали через целит (промывание МТБЕ). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,19 г, 100%) в виде едкого бесцветного масла.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=221,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,26-7,15 (м, 2H); 6,92-6,88 (м, 2H); 4,34 (м, 1H); 3,88 (м, 2H); 2,95 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H); 2,05-1,95 (м, 2H); 1,92 (шир. с, 1H); 1,86-1,75 (м, 2H); 1,65-1,55 (м, 3H); 1,46-1,35 (м, 3H)

**Стадия 3: 1-(циклогексилокси)-2-(2-йодэтил)бензол**

К раствору трифенилфосфина (774 мг, 2,95 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{I}_2$  (749 мг, 2,95 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин и добавляли имидазол (201 мг, 2,95 ммоль, 1,3 экв.) и раствор предыдущего соединения (500 мг, 2,27 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , вызывая обесцвечивание. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (657 мг, 88%) в виде бесцветного масла.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{I})]^+=203,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,23 (тд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J=7,6$ , 1,8 Гц, 1H); 6,90-6,86 (м, 2H); 4,34 (м, 1H); 3,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H); 3,22 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H); 2,01-1,92 (м, 2H); 1,86-1,76 (м, 2H); 1,67-1,54 (м, 3H); 1,49-1,38 (м, 3H)

**Стадия 4: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (542 мг, 81%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией метода С из продукта, полученного ранее (650 мг, 1,97 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (3 мл) в присутствии  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OEt})_2\text{H}$  (321 мг, 2,36 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (7 мл) и  $\text{LiHMDS}$  (1,0 М раствор в ТГФ, 2,36 мл, 2,36 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2)+\text{H}]^+=337,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 6,95-6,88 (м, 2H); 6,69 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H); 6,60 (тд,  $J=7,5$ , 1,2 Гц, 1H); 4,18 (м, 1H); 4,90-3,75 (м, 4H); 2,60 (м, 2H); 1,82 (м, 2H); 1,77-1,68 (м, 2H); 1,65-1,55 (м, 2H); 1,45-1,30 (м, 3H); 1,28-1,16 (м, 3H); 1,07 (т,  $J=7,0$  Гц, 6H); 0,65-0,00 (м, 3H)

**Стадия 5: бензил {2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}фосфинат**

Указанное в заголовке соединение (108 мг, 21%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с вариантом второй стадии **метода С** из продукта, полученного ранее (540 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (8 мл) в присутствии  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,09 мл, 7,98 ммоль, 5,0 экв.) с последующим добавлением  $\text{VpOH}$  (224 мг, 2,08 ммоль, 1,3 экв.) и  $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$  (460 мг, 2,40 ммоль, 1,5 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=359,2$ ;  $[(\text{M} \times 2)+\text{H}]^+=717,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,45-7,35 (м, 5H); 7,21-7,16 (м, 1H); 7,16 (дм,  $J=533$  Гц, 1H); 7,13 (дд,  $J=7,4$ , 1,7 Гц, 1H); 6,88-6,83 (м, 2H); 5,17 (дд,  $J=11,9$ , 9,8 Гц, 1H); 5,07 (дд,  $J=11,9$ , 8,3 Гц, 1H); 4,32 (м, 1H); 2,96-2,87 (м, 2H); 2,26-2,13 (м, 2H); 1,99-1,91 (м, 2H); 1,85-1,73 (м, 2H); 1,62-1,53 (м, 3H); 1,47-1,33 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 39,02

**Стадия 6: бензил 4-[(бензилокси){2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}фосфорил]-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (134 мг, 70%), выделяемое как смесь четырех диастереизомеров в виде масла оранжевого цвета, получали согласно **способу Е** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (105 мг, 0,293 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (143 мг, 0,439 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) с последующим добавлением раствора рацемического бензил (4E)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил) имино]бутаноата (113 мг, 0,38 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=654,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,50-7,30 (м, 10H); 7,20-7,05 (м, 2H); 6,95-6,80 (м, 2H); 5,20-5,00 (м, 4H); 4,40-4,30 (м, 1H); 3,75-3,60 (м, 1H); 2,98-2,78 (м, 2H); 2,75-2,50 (м, 2H); 2,50-2,15 (м, 3H); 2,05-1,90 (м, 3H); 1,85-1,71 (м, 2H); 1,63-1,47 (м, 3H); 1,45-1,30 (м, 3H); 1,27-1,17 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 56,69; 56,58; 55,73; 55,49

**Стадия 7: 4-[(2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (82 мг, 86%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из диастереизомерной смеси, полученной на предыдущей стадии (132 мг, 0,202 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (4/1, 2,0 мл) в присутствии  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (14,5 мг, 0,606 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=474,2$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=472,2$

**Стадия** **8:** **3-карбоксит-1-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (40 мг, 57%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (90 мг, 0,240 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (1,73 мл, 6,93 ммоль, 40 экв.).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M×2)+H]<sup>+</sup>=739,4

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=368,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=737,4

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,24-7,16 (м, 2H); 6,97 (д, J=7,8 Гц, 1H); 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H); 4,40 (м, 1H); 3,38 (м, 1H); 3,03-2,90 (м, 2H); 2,68-2,53 (м, 2H); 2,30-2,10 (м, 3H); 2,08-1,96 (м, 3H); 1,89-1,79 (м, 2H); 1,67-1,55 (м, 3H); 1,53-1,35 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 42,40

**Пример** **44:** **3-карбоксит-1-[гидрокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил})фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: 2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этан-1-ол**

К раствору имеющегося в продаже 2-(2-гидроксиэтил)фенола (1,0 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-2-метоксиэтана (1,09 мл, 11,6 ммоль, 1,6 экв.) в ДМФ (7,2 мл) при комнатной температуре, добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 г, 14,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали при температуре 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 88%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=197,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,26-7,16 (м, 2H); 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H); 6,89 (д, J=6,2 Гц, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,87 (т, J=6,2 Гц, 2H); 3,79 (м, 2H); 3,47 (с, 3H); 2,96 (т, J=6,2 Гц, 2H); 2,11 (шир. с, 1H)

**Стадия 2: 1-(2-йодэтил)-2-(2-метоксиэтокси)бензол**

К раствору трифенилфосфина (768 мг, 2,93 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (15 мл) при температуре 0°C добавляли I<sub>2</sub> (743 мг, 2,93 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин и добавляли имидазол (199 мг, 2,93 ммоль, 1,3 экв.) и продукт, полученный на предыдущей стадии (442 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, вызывая обесцвечивание. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (625 мг, 90%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M-I]<sup>+</sup>=179,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,26 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H); 7,16 (д, J=7,4 Гц, 1H); 6,93 (т, J=7,5 Гц, 1H); 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H); 4,16 (м, 2H); 3,79 (м, 2H); 3,49 (с, 3H); 3,43 (т, J=7,8 Гц, 2H); 3,24 (т, J=7,8 Гц)

**Стадия 3: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (440 мг, 69%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (620 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (3 мл) в присутствии (BH<sub>3</sub>)P(OEt)<sub>2</sub>H (330 мг, 2,43 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (7 мл) и LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 2,43 мл, 2,43 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>=313,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,06 (тд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H); 7,02 (дд, J=7,4, 2,6 Гц, 1H); 6,80 (т J=8,2 Гц, 1H); 6,88 (тд, J=8,5, 1,1 Гц, 1H); 4,05-4,01 (м, 2H); 4,00-3,87 (м, 4H); 3,66 (м, 2H); 3,33 (с, 3H); 2,72 (м, 2H); 1,96 (м, 2H); 1,18 (т, J=7,0 Гц, 6H); 0,38 (шир. м, 3H)

**Стадия 4: этил {2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил}фосфинат**

Указанное в заголовке соединение (382 мг, 100%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии со второй стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (435 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (7 мл) в присутствии HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O (942мкл, 6,92 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=273,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,22 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H); 7,18 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H); 7,10 (дт, J=528, 2,1 Гц, 1H); 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H); 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H); 4,20 (м, 1H); 4,16 (м, 2H); 4,11 (м, 1H); 3,79 (м, 2H); 3,47 (с, 3H); 2,93 (м, 2H); 2,21-2,12 (м, 2H); 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 38,60

**Стадия 5: бензил 4-[этокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил}фосфорил)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (464 мг, 60%), выделяемое как смесь четырех диастереизомеров в виде масла оранжевого цвета, получали согласно **способу Е** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (375 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (673 мг, 2,07 ммоль, 1,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) с последующим добавлением раствора рацемического бензил (4E)-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]бутаноата (529 мг, 1,79 ммоль, 1,3 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=568,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,44-7,30 (м, 5H); 7,25-7,14 (м, 2H); 6,99-6,87 (м, 2H); 5,20-5,11 (м, 2H); 4,24-4,04 (м, 4H); 3,84-3,74 (м, 2H); 3,70-3,54 (м, 1H); 3,46-3,41

(м, 3H); 3,00-2,80 (м, 2H); 2,80-2,53 (м, 2H); 2,54-2,10 (м, 3H); 2,06-1,86 (м, 1H); 1,38-1,30 (м, 3H); 1,28-1,22 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 55,74; 55,38; 54,76; 54,54

**Стадия 6: 4-[гидрокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил})фосфорил]-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (364 мг, 100%), выделяемое в виде липкого масла, получали согласно **способу F** из диастереоизомерной смеси, полученный на предыдущей стадии (460 мг, 0,810 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (4/1, 4 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (58 мг, 2,4 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=450,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=899,5$

**Стадия 7: 3-карбокси-1-[гидрокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил})фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (230 мг, 74%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (364 мг, 0,810 ммоль, 1 экв.) с 4,0 М раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (4,05 мл, 16,2 ммоль, 20 экв.).

Расчетная чистота: >97% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=346,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=691,4$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=344,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=689,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,28-7,20 (м, 2H); 6,98 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H); 6,92 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H); 4,20 (м, 2H); 3,82 (м, 2H); 3,46 (с, 3H); 3,41 (м, 1H); 3,02-2,93 (м, 2H); 2,68-2,53 (м, 2H); 2,34-2,15 (м, 3H); 2,08-1,96 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 43,76

**Пример 45: 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этан-1-ол**

К раствору  $\alpha$ -хлорбензальдоксима (2,0 г, 13 ммоль, 1,0 экв.) в DCM при комнатной температуре добавляли 3-бутин-1-ол (1,35 г, 19,3 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,26 мл, 16,7 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 65%, 4/1 смесь изомеров) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=190,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,85-7,70 (м, 2H); 7,50-7,35 (м, 3H); 6,46 (с, 3H); 4,05 (м, 2H); 3,10 (м, 2H)

**Стадия 2: 5-(2-бромэтил)-3-фенил-1,2-оксазол**

К раствору соединения, полученное на предыдущей стадии (1,7 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.), и тетрабромид углерода (4,77 г, 14,4 ммоль, 1,6 экв.) в DCM при температуре  $-5^\circ\text{C}$  по частям добавляли трифенилфосфин (3,77 г, 14,4 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали при



пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 97%, 4/1 смесь изомеров) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=252/254

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,86-7,80 (м, 2H); 7,53-7,45 (м, 3H); 6,50 (с, 3H); 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2H); 3,42 (т, J=7,0 Гц, 2H)

**Стадия 3: 5-(2-йодэтил)-3-фенил-1,2-оксазол**

К раствору предыдущего соединения (2,1 г, 8,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (220 мл) добавляли йодид натрия (1,87 г, 12,5 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали дважды DCM. Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 96%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=300,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,81-7,79 (м, 2H); 7,48-7,44 (м, 3H); 6,44 (с, 1H); 3,47-3,39 (м, 4H)

**Стадия 4: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (697 мг, 66%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (1,01 г, 3,37 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (0,5 мл) в присутствии (BH<sub>3</sub>)P(OEt)<sub>2</sub>H (550 мг, 4,05 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (9 мл) и LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 4,05 мл, 4,05 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>)+H]<sup>+</sup>=306,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,82-7,80 (м, 2H); 7,49-7,45 (м, 3H); 6,67 (с, 1H); 4,15-4,02 (м, 4H); 3,11-3,05 (м, 2H); 2,26-2,21 (м, 2H); 1,29 (т, 6H, J=7,0 Гц); 0,86-0,13 (м, 3H)

**Стадия 5: [2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (500 мг, 93%) получали в соответствии с вариантом второй стадия **метода С** из продукта, полученного ранее (697 мг, 2,27 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (11 мл) в присутствии HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,54 мл, 11,4 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=238,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,89-7,73 (м, 2H); 7,68 (т, J=1,9 Гц, 0,5H); 7,51-7,42 (м, 3H); 6,70 (с, 1H); 6,58 (т, J=1,9 Гц, 0,5H); 3,16-3,05 (м, 2H); 2,27-2,17 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,74

**Стадия 6: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (447 мг, 75%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) и

$\text{NH}_2\text{Cbz}$  (175 мг, 1,16 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (2,0 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,9 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (243 мг, 1,26 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=563,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,84-7,77 (м, 2H); 7,48 (дд,  $J=5,2, 1,9$  Гц, 3H); 7,39-7,07 (м, 10H); 6,57 (с, 1H); 5,22-4,93 (м, 4H); 4,04 (ддд,  $J=12,0, 8,7, 3,5$  Гц, 1H); 3,22-2,91 (м, 2H); 2,64-2,40 (м, 2H); 2,31-2,21 (м, 1H); 2,16-2,08 (м, 2H); 1,91 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 47,65

**Стадия 7: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-{гидрокси}[2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил] фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (134 мг, 64%) получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (250 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (5/1, 2,4 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (37 мг, 0,89 ммоль, 2,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=473,1$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,84-7,77 (м, 2H); 7,52-7,44 (м, 3H); 7,37-7,32 (м, 2H); 7,31-7,24 (м, 2H); 7,20 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H); 6,57 (с, 1H); 5,19 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H); 5,06 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H); 4,03 (ддд,  $J=11,8, 8,6, 3,4$  Гц, 1H); 3,21-2,94 (м, 2H); 2,55-2,35 (м, 2H); 2,31-2,18 (м, 1H); 2,18-2,07 (м, 2H); 1,88 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 47,32

**Стадия 8: 4-амино-4-{гидрокси}[2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (19,5 мг, 20%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (134 мг, 284 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,1 мл/0,9 мл).

Расчетная чистота: 70% (по данным ЖХМС) и 75% (по данным ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=339,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=677,3$

MS (ESI<sup>-</sup>):  $[\text{M}-\text{H}]^-=337,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=675,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,84-7,78 (м, 2H); 7,51-7,44 (м, 3H); 6,67 (м, 1H); 3,20-3,04 (м, 3H); 2,63 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H); 2,39-2,20 (м, 1H); 2,10-1,91 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 29,86

**Пример 46: 4-амино-4-{{[2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(4-фтор-2-метоксифенил)этан-1-ол**

К имеющемуся в продаже раствору  $\text{LiAlH}_4$  (2,0 М в ТГФ, 5,43 мл, 10,9 ммоль, 2,0 экв.) при температуре 0°C добавляли раствор 2-(4-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до температуры 0°C добавляли воду (0,5 мл), насыщенный водный раствор 15%  $\text{NaOH}$  (0,5 мл) и опять воду (1,5 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и суспензию фильтровали через целит (промывание МТВЕ). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,93 г, 100%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=153,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,15-7,11 (м, 1H); 6,97-6,60 (м, 2H); 3,83 (т, J=6,7 Гц, 2H); 2,90 (с, 3H); 2,88 (т, J=6,7 Гц, 2H)

**Стадия 2: 1-(2-бромэтил)-4-фтор-2-метоксибензол**

Предыдущее соединение (0,93 г, 5,5 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабромид углерода (2,9 г, 8,7 ммоль, 1,6 экв.) разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 мл). Раствор охлаждали до температуры -5°C (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (2,3 г, 8,7 ммоль, 1,6 экв.). После завершения добавления реакционную смесь желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г, 88%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м. д.): 7,17-6,97 (м, 1H); 6,73-6,52 (м, 2H); 3,84 (с, 3H); 3,56 (т, J=7,6 Гц, 2H); 3,15 (т, J=7,5 Гц, 2H)

**Стадия 3: [2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (720 мг, 72%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,50 мл, 4,57 ммоль, 1,0 экв.) в безводном Et<sub>2</sub>O (3 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(2-бромэтил)-4-фтор-2-метоксибензола в безводном Et<sub>2</sub>O.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=219,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=437,1

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ (м. д.): 7,17 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 1H); 7,01 (дм, J<sup>1</sup><sub>P-H</sub>=538 Гц, 1H); 6,76 (дд, J=11,1, 2,5 Гц, 1H); 6,62 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H); 3,87 (с, 3H); 2,98-2,75 (м, 2H); 2,21-1,92 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 34,52

**Стадия 4: [4-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-оксобутил][2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (540 мг, 75%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (267 мг, 1,76 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (5,0 мл) и AcCl (1,3 мл) с последующим добавлением бензил 4-оксобутаноата (370 мг, 1,93 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=544,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45-7,17 (м, 10H); 7,07 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 1H); 6,72 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H); 6,58 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H); 5,25-5,04 (м, 4H); 4,03 (ддд, J=12,1, 9,0, 3,4 Гц, 1H); 3,81 (с, 3H); 2,93-2,79 (м, 2H); 2,65-2,39 (м, 2H); 2,33-2,18 (м, 1H); 2,03-1,72 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 49,7

**Стадия 5: 4-амино-4-[[2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (73 мг, 42%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (300 мг, 0,55 ммоль) в смеси EtOH/AcOH (1:1, 10 мл).

Расчетная чистота: >97% (по данным ЖХМС) и >95% (по данным ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=302,1; [M+H]<sup>+</sup>=320,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=639,2

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=318,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=637,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,18 (дд, J=8,4, 6,7 Гц, 1H); 6,73 (дд, J=11,1, 2,5 Гц, 1H); 6,60 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H); 3,85 (с, 3H), 3,16-3,05 (м, 1H); 3,01-2,74 (м, 2H); 2,70-2,48 (м, 2H); 2,37-2,19 (м, 1H); 2,07-1,92 (м, 1H); 1,92-1,76 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): **31,6**

**Пример 47: 4-амино-4-{гидрокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

**Стадия 1: 2-(1H-индазол-1-ил)этан-1-ол**

Раствор 2-фторбензальдегида (1,02 мл, 9,67 ммоль, 1,0 экв.), 2-гидроксиэтилгидразина (0,79 мл, 11,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (2,47 мл, 14,5 ммоль, 1,5 экв.) в NMP (9,4 мл) перемешивали при температуре 200°C при воздействии микроволновым облучением в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали (вода и насыщенный солевой раствор), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, 20%), выделяемое в виде масла оранжевого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=163,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,06 (с, 1H); 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1H); 7,52-7,40 (м, 2H); 7,24-7,12 (м, 1H); 4,59-4,47 (м, 2H); 4,25-4,09 (м, 2H); 2,97 (с, 1H)

**Стадия 2: 1-(2-йодэтил)-1H-индазол**

К раствору трифенилфосфина (0,64 г, 2,44 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (12 мл) при температуре 0°C, добавляли I<sub>2</sub> (0,62 г, 2,44 ммоль, 1,3 экв.) и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин. Добавляли имидазол (166 мг, 2,44 ммоль, 1,3 экв.) и раствор соединения, полученного на предыдущей стадии (305 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, вызывая обесцвечивание. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (625 мг, 100%), выделяемое в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=273

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 8,07 (д, J=0,9 Гц, 1H); 7,77 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H); 7,50-7,42 (м, 2H); 7,20 (ддд, J=7,9, 6,4, 1,4 Гц, 1H); 4,78 (т, J=7,4 Гц, 2H); 3,63-3,57 (м, 2H)

**Стадия 3: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (574 мг, 92%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (605 мг, 2,22 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (10 мл) в присутствии  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OEt})_2\text{H}$  (363 мг, 2,67 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (8 мл) и LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 2,67 мл, 2,67 ммоль, 1,2 экв.)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[(\text{M}-\text{H}_2)+\text{H}]^+=279,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,81 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H); 7,53 (дт,  $J=8,1$ , 1,0 Гц, 1H); 7,32 (шир. д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 7,21 (ддд,  $J=8,6$ , 6,9, 1,1 Гц, 1H); 6,94 (ддд,  $J=7,9$ , 6,9, 0,9 Гц, 1H); 4,51-4,37 (м, 2H); 3,88-3,62 (м, 4H); 2,24-2,01 (м, 2H); 0,97 (т,  $J=7,0$  Гц, 6H); 0,71-0,24 (м, 3H)

**Стадия 4: этил [2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфинат**

Указанное в заголовке соединение (355 мг, 73%), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали в соответствии со второй стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (570 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.), в DCM (10 мл) в присутствии  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,38 мл, 10,2 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=239,1$

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (м. д.): 8,12-7,99 (м, 1H); 7,78 (дт,  $J=8,1$ , 1,0 Гц, 1H); 7,67-7,60 (м, 1H); 7,51-7,37 (м, 1H); 7,34-7,02 (м, 1H); 7,05 (дм,  $J_{\text{P-H}}^1=560$  Гц, 1H); 4,74 (дт,  $J=16,4$ , 7,0 Гц, 2H); 4,22-3,89 (м, 2H); 2,69-2,42 (м, 2H); 1,25 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): **37,1**

**Стадия 5: бензил 4-{этокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (725 мг, 92%), выделяемое как смесь четырех диастереоизомеров в виде масла светло-желтого цвета получали согласно **способу Е** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (350 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (718 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) с последующим добавлением раствора рацемического (4E)-бензил-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]бутаноата (564 мг, 1,91 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 мл).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=534,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 8,10-7,99 (м, 1H); 7,82-7,72 (м, 1H); 7,71-7,60 (м, 1H); 7,49-7,41 (м, 1H); 7,41-7,26 (м, 5H); 7,26-7,11 (м, 1H); 5,22-5,08 (м, 2H); 4,81-4,65 (м, 2H); 4,17-3,88 (м, 2H); 3,72-3,44 (м, 1H); 2,81-2,39 (м, 4H); 2,33-2,11 (м, 1H); 1,98-1,79 (м, 1H); 1,28-1,21 (м, 9H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 52,88; 52,74; 51,83; 51,73

**Стадия 6: 4-{гидрокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (520 мг, 94%), выделяемое в виде пены светло-желтого цвета получали согласно **способу F** из диастереоизомерной смеси, полученный на

предыдущей стадии (712 мг, 1,33 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (3/1, 13 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (128 мг, 5,34 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=414,1

**Стадия 7: 4-амино-4-{гидрокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (20 мг, 5%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (520 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (6,3 мл, 20 экв.).

Расчетная чистота: >97% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=294,1; [M+H]<sup>+</sup>=312,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=623,2

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=310,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=621,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 8,05 (д, J=0,9 Гц, 1H); 7,77 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H); 7,70 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H); 7,45 (ддд, J=8,3, 6,8, 1,1 Гц, 1H); 7,18 (ддд, J=7,9, 6,9, 0,8 Гц, 1H); 4,72 (кв, J=7,9 Гц, 2H); 2,99 (тд, J=8,3, 5,2 Гц, 1H); 2,56 (т, J=7,3 Гц, 2H); 2,35-2,11 (м, 3H); 2,03-1,79 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 27,9

**Пример 48: 1-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-3-карбоксипропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: 2-[2-(бензилокси)фенил]этан-1-ол**

К 2-(2-гидроксиэтил)фенолу (5,0 г, 36 ммоль, 1,0 экв.), разбавленному в ацетоне (145 мл), добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 г, 40 ммоль, 1,1 экв.) и бензилбромид (6,8 г, 40 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой и DCM, затем переносили в делительную воронку. Водный слой экстрагировали дважды DCM. Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г, 20%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=211,2; [M+H]<sup>+</sup>=229,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45-7,37 (м, 4H); 7,36-7,30 (м, 1H); 7,21 (дд, J=7,9, 6,3 Гц, 2H); 6,93 (дд, J=7,8, 6,8 Гц, 2H); 5,09 (с, 2H); 3,87 (т, J=6,4 Гц, 2H); 2,97 (т, J=6,4 Гц, 2H)

**Стадия 2: 1-(бензилокси)-2-(2-бромэтил)бензол**

К раствору предыдущего соединения (1,6 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) добавляли тетрабромид углерода (3,7 г, 11 ммоль, 1,6 экв.). Раствор охлаждали до температуры -5°C (баня лед/соль) и по частям добавляли трифенилфосфин (2,9 г, 11 ммоль, 1,6 экв.). Когда добавление заканчивали, реакционную смесь желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 98%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,49-7,43 (м, 4H); 7,40-7,36 (м, 1H); 7,31-7,22 (м, 2H); 6,97 (м, 2H); 5,15 (с, 2H); 3,66 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H); 3,29 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H)

**Стадия 3: {2-[2-(бензилокси)фенил]этил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,0 г, 55%) получали согласно **способу В** из диэтилхлорфосфита (0,715 мл, 6,53 ммоль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 мл) с последующим добавлением свежеполученного реактива Гриньяра из 1-(бензилокси)-2-(2-бромэтил)бензол в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$ .

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=277,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=553,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,50 (т,  $J=2,2$  Гц, 0,5H); 7,46 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H); 7,38 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H); 7,31 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H); 7,18 (дд,  $J=8,0$ , 6,6 Гц, 2H); 7,01 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H); 6,89 (тд,  $J=7,4$ , 1,0 Гц, 1H); 6,42 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 5,12 (с, 2H); 2,99-2,82 (м, 2H); 2,04 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): **34,69**

**Стадия 4: этил {2-[2-(бензилокси)фенил]этил}фосфинат**

К раствору предыдущего соединения (1,0 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и этанола (423 мкл, 7,24 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (36 мл) одной порцией добавляли EDCI (1,3 г, 4,7 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Поскольку реакция останавливалась, добавляли еще этанол (1,5 экв.), EDCI (1,5 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 мл, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч 30. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$ ), затем насыщенным соевым раствором. Органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (548 мг, 20%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=305,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=609,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,51 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 7,48-7,45 (м, 2H); 7,42-7,36 (м, 2H); 7,35-7,29 (м, 1H); 7,20 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H); 7,05-7,01 (м, 1H); 6,89 (тд,  $J=7,4$ , 1,1 Гц, 1H); 6,42 (т,  $J=2,1$  Гц, 0,5H); 5,12 (с, 2H); 4,14-3,93 (м, 2H); 2,91 (дт,  $J=13,3$ , 8,0 Гц, 2H); 2,20-2,04 (м, 2H); 1,29 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 41,26

**Стадия 5: метил 4-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил}(этокси)фосфорил)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (525 мг, 84%) получали согласно **способу Е** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (534 мг, 1,79 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (973 мг, 2,99 ммоль, 2,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,8 мл) с последующим добавлением раствора рацемического метил (4E)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата (262 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=524,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,54-7,47 (м, 2H); 7,44-7,39 (м, 2H); 7,37-7,32 (м, 1H); 7,28-7,19 (м, 2H); 7,08-7,02 (м, 1H); 6,96-6,89 (м, 1H); 5,18-5,05 (м, 2H); 4,21-3,92

(м, 2H); 3,74-3,62 (м, 3H); 2,95 (м, 2H); 2,69-2,53 (м, 1H); 2,49 (м, 1H); 2,31 (м, 2H); 2,18 (м, 2H); 2,01-1,80 (м, 1H); 1,31-1,16 (м, 12H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 55,49; 55,21; 54,54; 54,37

**Стадия 6:** 4-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-4-{{(S)-2-метил пропан-2-сульфинил}амино}бутановая кислота

Указанное в заголовке соединение (470 мг, 100%) получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (425 мг, 0,811 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (**5/1**, 4,7 мл) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (68 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Для завершения реакции требовалось дополнительное количество реагента  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2,0 экв., затем 4,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=482,1$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,53-7,46 (м, 2H); 7,44-7,36 (м, 2H); 7,35-7,29 (м, 1H); 7,28-7,13 (м, 2H); 7,06-6,98 (м, 1H); 6,95-6,87 (м, 1H); 5,15 (д,  $J=5,2$  Гц, 2H); 3,55-3,42 (м, 1H); 3,13-2,88 (м, 2H); 2,60-2,39 (м, 1H); 2,31-1,84 (м, 5H); 1,39 (м, 1H); 1,26 (с, 3H); 1,22-1,14 (м, 5H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,68; 48,99

**Стадия 7:** 1-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-3-карбоксивпропан-1-аминий хлорид

Указанное в заголовке соединение (83 мг, 20%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (470 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (5,42 мл, 21,7 ммоль, 22 экв.).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=378$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,48 (дд,  $J=7,3$ , 1,7 Гц, 2H); 7,41-7,36 (м, 2H); 7,33-7,29 (м, 1H); 7,24-7,17 (м, 2H); 7,03 (дд,  $J=8,2$ , 1,1 Гц, 1H); 6,90 (тд,  $J=7,4$ , 1,1 Гц, 1H); 5,14 (с, 2H); 3,40-3,31 (м, 1H); 3,07-2,90 (м, 2H); 2,55-2,42 (м, 2H); 2,26-2,04 (м, 3H); 1,96-1,84 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 42,08

**Пример 49:** 5-амино-5-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пентановая кислота

**Стадия 1:** бензил 5-гидроксипентаноат

К суспензии валеролактона (5,0 г, 50 ммоль, 1 экв.) в воде (45 мл) добавляли 32%-ный раствор  $\text{NaOH}$  в воде (4,6 мл, 50 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при температуре  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. Остаток измельчали и суспендировали в ацетоне (50 мл) при комнатной температуре и добавляли  $(\text{n-Bu})_4\text{NBr}$  (805 мг, 2,50 ммоль, 0,05 экв.) и  $\text{VnBr}$  (7,1 мл, 60 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и  $\text{EtOAc}$  и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты промывали (вода, насыщенный солевой раствор), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (12 г).



Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (4,12 г, 40%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=209,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40-7,30 (м, 5H); 5,13 (с, 2H); 3,65 (шир. с, 2H); 2,42 (т, J=7,5 Гц, 2H); 1,75 (м, 2H); 1,61 (м, 2H); 1,48 (шир. с, 1H, OH)

**Стадия 2: бензил 5-оксопентаноат**

К раствору полученного ранее соединения (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (19 мл) при комнатной температуре добавляли перйодинан Десса-Мартина (3,05 г, 7,20 ммоль, 1,5 экв.) и каплю воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между МТВЕ (100 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), получая суспензию в воде. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,15 г в виде мутного масла. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 72%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,77 (т, J=1,4 Гц, 1H); 7,41-7,31 (м, 5H); 5,13 (с, 2H); 2,53 (тд, J=7,2 Гц и J=1,4 Гц, 2H); 2,43 (т, J=7,3 Гц, 2H); 1,98 (м, 2H)

**Стадия 3: [5-(бензилокси)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-5-оксопентил](2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (528 мг), выделяемое в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из фенетилфосфиновой кислоты (250 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (266 мг, 1,76 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (2 мл) и AcCl (315 мкл) с последующим добавлением альдегида, полученного на предыдущей стадии (363 мг, 1,76 ммоль, 1,2 экв.). Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=510

**Стадия 4: 5-амино-5-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пентановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (20 мг), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу H** проведения гидрирования из продукта, полученного на предыдущей стадии, (520 мг, 1,02 ммоль) в смеси EtOH/AcOH 1/1 (10 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС) и >85% (по данным ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=268,2; [M+H]<sup>+</sup>=286,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=571,2

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=284,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=569,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,31-7,21 (м, 4H); 7,20-7,12 (м, 1H); 2,98-2,83 (м, 3H); 2,40-2,34 (м, 2H); 1,99-1,76 (м, 4H), 1,75-1,64 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,64

**Пример 50: (1R)-3-карбоксо-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: бензил (2-фенилэтил)фосфинат**

К раствору фенетилфосфиновой кислоты (2,84 г, 16,69 ммоль, 1,0 экв.) и бензилового спирта (1,91 мл, 18,36 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (284 мл) одной порцией добавляли EDCI (6,40 г, 33,38 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем переносили в делительную воронку, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 ×) и затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением ожидаемого соединения (2,34 г, 54%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=261,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,40-7,34 (м, 5H); 7,30-7,28 (м, 2H); 7,23-7,17 (м, 3H); 7,14 (дт, 1H, J=535,5 и 2,0 Гц); 5,17-5,03 (м, 2H); 2,95-2,89 (м, 2H); 2,17-2,09 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 37,11

**Стадия 2: бензил (4R)-4-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (471 мг, 33%), выделяемое как смесь 2 диастереомеров в виде бесцветного масла, получали согласно **способу E** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (991 мг, 3,81 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (2,07 г, 6,35 ммоль, 2,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,5 мл) с последующим добавлением раствора энантичистого бензил (4E)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата (750 мг, 2,54 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,39-7,15 (м, 15H); 5,14-5,00 (м, 4H); 4,16 (т, 0,4H, J=8,5 Гц); 3,87 (шир. с, 0,6H); 3,54-3,47 (м, 0,4H); 3,45-3,39 (м, 0,6H); 2,97-2,78 (м, 2H); 2,61-2,36 (м, 3H); 2,32-2,21 (м, 1H); 2,21-2,11 (м, 1H); 1,86-1,76 (м, 1H); 1,23 (с, 3,4H); 1,18 (с, 5,6H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 54,86 (0,4P); 53,24 (0,6P)

**Стадия 3: (4R)-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (90 мг, 77%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу F** из диастереомерной смеси, полученной на предыдущей стадии (173 мг, 0,311 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (3,8 мл/1,0 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (39 мг, 0,934 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=376,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,28-7,27 (м, 4H); 7,21-7,16 (м, 1H); 3,55-3,50 (м, 1H); 2,95-2,89 (м, 2H); 2,61-2,45 (м, 2H); 2,36-2,13 (м, 3H); 1,98-1,88 (м, 1H); 1,28 (с, 9H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,99

**Стадия 4: (1R)-3-карбоксо-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (33 мг, 45%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на

предыдущей стадии, (90 мг, 0,240 ммоль, 1 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (1,3 мл, 22 экв.).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,1; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,33-7,28 (м, 4H); 7,24-7,20 (м, 1H); 3,32-3,29 (м, 1H); 2,94 (кв, 2H, J=8,5 Гц); 2,59 (дт, 2H, J=7,0 и 3,5 Гц); 2,31-2,22 (м, 1H); 2,18-2,06 (м, 2H); 2,03-1,94 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 38,88

**Пример 51: (1S)-3-карбоксит-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: бензил (4S)-4-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-[[R]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (200 мг, 41%), выделяемое как смесь 2 диастереомеров, получали согласно **способу E** из бензил (2-фенилэтил)фосфината (340 мг, 1,31 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (709 мг, 2,18 ммоль, 2,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,7 мл) с последующим добавлением раствора энантиоочистого бензил (4E)-4-[[R]-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата (257 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,39-7,15 (м, 15H); 5,14-5,00 (м, 4H); 4,16 (т, 0,4H, J=8,5 Гц); 3,87 (шир. с, 0,6H); 3,54-3,47 (м, 0,4H); 3,45-3,39 (м, 0,6H); 2,97-2,78 (м, 2H); 2,61-2,36 (м, 3H); 2,32-2,21 (м, 1H); 2,21-2,11 (м, 1H); 1,86-1,76 (м, 1H); 1,23 (с, 3,4H); 1,18 (с, 5,6H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 54,86 (0,4P); 53,24 (0,6P)

**Стадия 2: (4S)-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]-4-[[R]-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (164 мг, 85%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали согласно **способу F** из диастереоизомерной смеси, полученный на предыдущей стадии (284 мг, 0,511 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/вода (6,3 мл/1,7 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (64 мг, 1,53 ммоль, 3,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=376,1

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,36-7,16 (м, 5H); 3,55-3,50 (м, 1H); 2,97-2,87 (м, 2H); 2,61-2,55 (м, 1H); 2,51-2,45 (м, 1H); 2,36-2,13 (м, 3H); 1,98-1,83 (м, 1H); 1,28 (с, 9H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,98

**Стадия 3: (1S)-3-карбоксит-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (71 мг, 53%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (164 мг, 0,437 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (2,4 мл, 22 экв.).

Предполагаемая чистота: 95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=254,1; [M+H]<sup>+</sup>=272,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=543,2; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=814,5

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,31-7,26 (м, 4H); 7,22-7,18 (м, 1H); 3,35-3,33 (м, 1H); 2,94 (кв, 2H, J=9,0 Гц); 2,61-2,58 (м, 2H); 2,29-2,20 (м, 1H); 2,17-2,08 (м, 2H); 2,02-1,92 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 39,80

**Пример 52: (1R)-3-карбоксит-1-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: бензил [2-(2-метоксифенил)этил]фосфинат**

К раствору (2-метоксифенетил)фосфиновой кислоты (825 мг, 4,12 ммоль, 1,0 экв.) и бензилового спирта (0,471 мл, 4,53 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (70 мл) одной порцией добавляли EDCI (1,58 г, 8,24 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем переносили в делительную воронку, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 x) и затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, 70%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=291,2

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,42-7,34 (м, 5H); 7,21-7,18 (м, 1H); 7,12 (дд, 1H, J=7,5 и 1,5 Гц); 7,04 (дт, 1H, J=547,5 и 2,0 Гц); 6,92 (дд, 1H, J=8,5 и 1,0 Гц); 6,85 (тд, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 5,13-5,03 (м, 2H); 3,81 (с, 3H); 2,90-2,84 (м, 2H); 2,17-2,10 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 41,41

**Стадия 2: бензил (4R)-4-[(бензилокси)[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил]-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (1,5 г, 40%), выделяемое как смесь 2 диастереизомеров, получали согласно **способу E** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (2,28 г, 7,85 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (5,24 г, 16,08 ммоль, 2,5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,5 мл) с последующим добавлением раствора энантиоочищенного бензил (4E)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата (1,90 г, 6,43 ммоль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,45-7,28 (м, 10H); 7,18 (тд, 1H, J=8,0 и 1,5 Гц); 7,10 (дд, 1H, J=17,5, 8,0 Гц); 6,89 (дд, 1H, J=8,0 и 5,0 Гц); 6,84 (м, 1H); 5,16-4,99 (м, 4H); 3,79 (с, 1,5H); 3,78 (с, 1,5H); 3,68-3,63 (м, 0,5H); 3,60-3,55 (м, 0,5H); 2,89-2,75 (м, 2H); 2,69-2,63 (м, 1H); 2,58-2,49 (м, 1H); 2,40-2,16 (м, 3H); 2,03-1,98 (м, 1H); 1,22 (с, 4H); 1,19 (с, 5H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 202 МГц) δ (м. д.): 56,71 (0,47P); 55,80 (0,53P)

**Стадия 3: (4R)-4-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (848 мг, 82%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу F** из диастереизомерной смеси,

полученный на предыдущей стадии (1,5 г, 2,56 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (18 мл/6 мл) в присутствии LiOH·H<sub>2</sub>O (322 мг, 7,68 ммоль, 3,0 экв.).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,20-7,17 (м, 2H); 6,92 (дд, 1H, J=8,5 и 1,0 Гц); 6,86 (тд, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц); 3,84 (с, 3H); 3,53-3,48 (м, 1H); 2,97-2,84 (м, 2H); 2,62-2,56 (м, 1H); 2,50-2,44 (м, 1H); 2,36-2,14 (м, 3H); 2,00-1,90 (м, 1H); 1,27 (с, 9H)

**Стадия 4: (1R)-3-карбокси-1-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-аминий хлорид**

Указанное в заголовке соединение (519 мг, 73%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (848 мг, 2,09 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором HCl в диоксане (11,6 мл, 22 экв.).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=284,2; [M+H]<sup>+</sup>=302,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=603,3; [(M×3)+H]<sup>+</sup>=904,7

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,21-7,18 (м, 2H); 6,93 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,87 (тд, 1H, J=8,0 и 1,0 Гц); 3,84 (с, 3H); 3,26 (тд, 1H, J=8,0 и 5,0 Гц); 2,97-2,85 (м, 2H); 2,64-2,53 (м, 2H); 2,28-2,19 (м, 1H); 2,10-1,93 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 38,10

**Пример 53: (4R)-4-амино-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил} (гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

**Стадия 1: метил 2-[2-(циклогексилокси)фенил]ацетат**

К раствору метил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (5,95 г, 35,82 ммоль, 1,0 экв.), циклогексанола (5,38 г, 53,7 ммоль, 1,5 экв.) и трифенилфосфина (11,27 г, 43,0 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (70 мл) при температуре 0°C добавляли DTAD (9,89 г, 43,0 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный густой сироп растирали в смеси пентан/Et<sub>2</sub>O (75/25, 200 мл). Полученную суспензию фильтровали через фриттованное стекло (пентан/Et<sub>2</sub>O: 75/25) и фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (4,28 г, 48%), выделяемое в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=249,2

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,26-7,18 (м, 2H); 6,95-6,85 (м, 2H); 4,33 (м, 1H); 3,71 (с, 3H); 3,65 (с, 2H); 1,98-1,89 (м, 2H); 1,83-1,74 (м, 2H); 1,65-1,50 (м, 3H); 1,45-1,35 (м, 3H)

**Стадия 2: 2-[2-(циклогексилокси)фенил]этан-1-ол**

К раствору сложного эфира, полученного на предыдущей стадии (4,28 г, 17,2 ммоль, 1,0 экв.), в ТГФ (69 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям имеющийся в продаже раствор LiAlH<sub>4</sub> (2,0 М в ТГФ, 17,2 мл, 34,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до температуры 0°C добавляли воду, насыщенный 15% водный раствор NaOH и опять воду. После

перемешивания в течение 15 мин добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и суспензию фильтровали через целит (промывание МТВЕ). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (3,73 г, 98%), выделяемого в виде едкого бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=221,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,26-7,15 (м, 2H); 6,92-6,88 (м, 2H); 4,34 (м, 1H); 3,88 (м, 2H); 2,95 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H); 2,05-1,95 (м, 2H); 1,92 (шир. с, 1H); 1,86-1,75 (м, 2H); 1,65-1,55 (м, 3H); 1,46-1,35 (м, 3H)

### **Стадия 3: 1-(циклогексилокси)-2-(2-йодэтил)бензол**

К раствору  $\text{PPh}_3$  (3,1 г, 11,8 ммоль, 1,3 экв.) в DCM (35 мл) при температуре 0°C добавляли  $\text{I}_2$  (3,0 г, 11,8 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин и добавляли имидазол (803 мг, 11,8 ммоль, 1,3 экв.) и раствор спирта, полученного на предыдущей стадии (2,0 г, 9,08 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , вызывая обесцвечивание. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,74 г, 91%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}-\text{I}]^+=203,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,23 (тд,  $J=7,8$  Гц и  $J=1,8$  Гц, 1H); 7,15 (дд,  $J=7,6$  Гц и  $J=1,8$  Гц, 1H); 6,90-6,86 (м, 2H); 4,34 (м, 1H); 3,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H); 3,22 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H); 2,01-1,92 (м, 2H); 1,86-1,76 (м, 2H); 1,67-1,54 (м, 3H); 1,49-1,38 (м, 3H)

### **Стадия 4: промежуточный фосфин-борановый комплекс**

Указанное в заголовке соединение (1,97 г, 70%), выделяемое в виде бесцветного масла, получали в соответствии с первой стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (2,73 г, 8,27 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) в присутствии  $(\text{BH}_3)\text{P}(\text{OEt})_2\text{H}$  (1,35 г, 9,92 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (30 мл) и LiHMDS (1,0 М раствор в ТГФ, 9,92 мл, 9,92 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[(\text{M}-\text{H}_2)+\text{H}]^+=337,2$

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 6,95-6,88 (м, 2H); 6,69 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H); 6,60 (тд,  $J=7,5$  Гц и  $J=1,2$  Гц, 1H); 4,18 (м, 1H); 4,90-3,75 (м, 4H); 2,60 (м, 2H); 1,82 (м, 2H); 1,77-1,68 (м, 2H); 1,65-1,55 (м, 2H); 1,45-1,30 (м, 3H); 1,28-1,16 (м, 3H); 1,07 (т,  $J=7,0$  Гц, 6H); 0,65-0,00 (м, 3H)

### **Стадия 5: этил {2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}фосфинат**

Указанное в заголовке соединение (1,56 г), выделяемое в виде масла светло-желтого цвета, получали в соответствии со второй стадией **метода С** из продукта, полученного ранее (1,96 г, 5,79 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (23 мл) в присутствии  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3,94 мл, 29,0 ммоль, 5,0 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+=297,1$ ;  $[(\text{M} \times 2)+\text{H}]^+=593,3$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,23-7,15 (м, 2H); 7,11 (дм,  $J_{\text{P-H}}^1=545$  Гц, 1H); 7,90-6,82 (м, 2H); 4,35 (м, 1H); 4,25-4,16 (м, 1H); 4,15-4,05 (м, 1H); 2,95-2,86 (м, 2H); 2,23-2,10 (м, 2H); 2,02-1,93 (м, 2H); 1,85-1,73 (м, 2H); 1,66-1,55 (м, 3H); 1,47-1,33 (м, 6H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 38,6

**Стадия 6: бензил (4R)-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(этокси)фосфорил)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутаноат**

Указанное в заголовке соединение (454 мг, 29%), выделяемое как смесь 2 диастереоизомеров в виде бесцветного масла, получали согласно **способу E** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (775 мг, 2,62 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (1,28 г, 3,92 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) с последующим добавлением раствора энантиочистого бензил (4E)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}бутаноата (1,0 г, 3,4 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл).

MS (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=592,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,47-7,30 (м, 5H); 7,23-7,14 (м, 2H); 6,97-6,92 (м, 1H); 6,87-6,82 (м, 1H); 5,21-5,12 (м, 2H); 4,43-4,35 (м, 1H); 4,20-4,05 (м, 2H); 3,70-3,55 (м, 1H); 3,00-2,80 (м, 2H); 2,75-2,53 (м, 2H); 2,40-2,20 (м, 3H); 2,05-1,90 (м, 3H); 1,87-1,77 (м, 2H); 1,65-1,55 (м, 3H); 1,50-1,30 (м, 6H); 1,27-1,20 (м, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 55,74; 54,70

**Стадия 7: (4R)-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-4-[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (500 мг, количественный выход), выделяемое в виде белой пены получали согласно **способу F** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (445 мг, 0,752 ммоль) в смеси ТГФ/вода (6 мл/1,5 мл) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (54 мг, 2,3 ммоль).

MS (ESI $^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=472,1$

**Стадия 8: (4R)-4-амино-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)бутановая кислота**

Указанное в заголовке соединение (125 мг, 45%), выделяемое в виде твердого вещества не совсем белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (354 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) с 4,0 М раствором  $\text{HCl}$  в диоксане (5,6 мл, 22,6 ммоль, 30 экв.).

Расчетная чистота: 99% (по данным ЖХМС) и >95% (по данным ЯМР)

MS (ESI $^+$ ):  $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+=352,2$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=370,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=739,4$

MS (ESI $^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=368,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=737,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,21 (д,  $J=4,5$  Гц, 1H); 6,14 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H); 6,92 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H); 6,84 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H); 4,35 (м, 1H); 3,06 (м, 1H); 2,91 (м, 2H); 2,58 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 2,08-1,94 (м, 4H); 1,92-1,79 (м, 3H); 1,66-1,54 (м, 3H); 1,50-1,34 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 32,0

**Пример 54: (1-амино-4-метокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (44 мг, 26%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из продукта, описанного на стадии 2 примера 22 (250 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH/AcOH (9:1, c=50 mM).

Расчетная чистота: 96% (по данным ВЭЖХ)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=268,1; [M+H]<sup>+</sup>=286,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=571,3

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,29-7,23 (м, 4H); 7,18-7,14 (м, 1H); 3,69 (с, 3H); 3,05 (тд, J=8,5 и 5,5 Гц, 1H); 2,94-2,84 (м, 2H); 2,76 (т, J=7,5 Гц, 2H); 2,67-2,56 (м, 2H); 2,28-2,19 (м, 1H); 2,01-1,83 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,00

**Пример 55: (1-амино-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**  
**Стадия 1: (1-амино-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (111 мг, 88%), выделяемое в виде порошка белого цвета, получали согласно **способу Н** проведения гидрирования из 4-этокси аналога продукта, описанного на стадии 2 **примера 22** (200 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH/AcOEt (9 мл/1 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ВЭЖХ)

MS (ESI<sup>+</sup>): [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>=282,2; [M+H]<sup>+</sup>=300,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=599,4

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,31-7,21 (м, 4H); 7,20-7,16 (м, 1H); 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 3,08 (тд, J=8,5 и 5,5 Гц, 1H); 2,95-2,89 (м, 2H); 2,70-2,55 (м, 2H); 2,30-2,20 (м, 1H); 2,03-1,85 (м, 3H); 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 31,16

**Пример 56: {4-этокси-1-[(1-(2-метилпропаноил)окси)этил карбонил]амино]-4-оксобутил}(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

К суспензии 4-этоксианалога продукта, полученного на стадии 2 **примера 22** (380 мг, 1,27 ммоль), в ДМФ (4 мл), добавляли раствор 1-[(4-нитрофенокси)карбонил]оксиэтил 2-метилпропаноат, описанный в патенте W2010/063002 (566 мг, 1,9 ммоль) в ДМФ (4 мл). При температуре 0°C к этой суспензии не совсем белого цвета добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (533 мг, 6,37 ммоль) в воде (3 мл). Смесь мгновенно становилась желтой и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч (ЖХМС анализ показывал незавершенность реакции). Опять добавляли NaHCO<sub>3</sub> (533 мг, 1,9 ммоль) и 1-[(4-нитрофенокси)карбонил]оксиэтил 2-метилпропаноат (188 мг, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали водой и осторожно подкисляли до pH 4 с помощью 2 M водного раствора HCl. Смесь концентрировали в вакууме и затем обрабатывали смесью DCM/MeOH 90/10 и фильтровали на фильтре PTFE для удаления оставшегося NaCl. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на колонке. Фракцию, содержащую продукт, концентрировали в вакууме



и обрабатывали смесью DCM/MeOH 95/5, опять фильтровали на фильтре PTFE, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (231 мг, 40%) в виде белой пены.

Предполагаемая чистота: 95% (по данным ВЭЖХ и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=458,2; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=915,3

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,29-7,19 (м, 4H); 7,33-7,26 (м, 1H); 6,80-6,75 (м, 1H); 4,14 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 3,82-3,75 (м, 1H); 2,94-2,80 (м, 2H); 2,60-2,53 (м, 0,5H); 2,52-2,36 (м, 2H); 2,34-2,24 (м, 1,5H); 1,94-1,72 (м, 3H); 1,46 (д, J=5,5 Гц, 1,5H); 1,44 (д, J=5,5 Гц, 1,5H); 1,29-1,25 (м, 3H); 1,18 (д, J=6,0 Гц, 1,5H); 1,17 (д, J=6,0 Гц, 1,5 Гц); 1,01 (д, J=5,5 Гц, 1,5H); 0,95 (д, J=6,0 Гц, 1,5 H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 38,42 и 38,18

**Пример 57: 1-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-этокси-4-оксобутан-1-аминий хлорид**

**Стадия 1: (1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

К суспензии 4-этокси аналога продукта, полученного на стадии 2 **примера 22** (375 мг, 1,25 ммоль), в ДМФ (2,5 мл) по каплям добавляли последовательно (Вос)<sub>2</sub>O (273 мг, 1,25 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,7 мл, 5,01 ммоль). Суспензия становилась прозрачной и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесью концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой и DCM. Водный слой экстрагировали DCM и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, 39%) в виде масла бледно-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=400

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,28 (т, J=7,5 Гц, 2H); 7,24 (д, J=7,5 Гц, 2H); 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H); 4,16 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 3,98 (тд, J=8,5 и 5,5 Гц, 1H); 2,99-2,84 (м, 2H); 2,55-2,39 (м, 2H); 2,31-2,19 (м, 2H); 2,11-1,96 (м, 2H); 1,90-1,80 (м, 1H); 1,45 (с, 9H); 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,5

**Стадия 2: этил 4-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноат**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (196 мг, 0,49 ммоль), в ДМФ (2,0 мл) добавляли карбоната цезия (79 мг, 0,24 ммоль). В полученную взвесь добавляли по каплям бензилбромид (64 мкл, 0,54 ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и появлялся белый осадок. Сырой продукт концентрировали досуха, затем разбавляли смесью Et<sub>2</sub>O/вода (1/1) и водный слой экстрагировали 2 раза Et<sub>2</sub>O. Объединенный органический слой промывали NaHCO<sub>3</sub> (10%) и затем насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией, приводя к получению указанного в заголовке продукта (172 мг, 72%), выделяемого в виде

прозрачного масла, которое кристаллизовалось при стоянии до смеси диастереомеров (dr=50/50 согласно данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=490

$^1\text{H}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,44-7,30 (м, 5H); 7,27-7,21 (м, 2H); 7,20-7,11 (м, 3H); 5,11-5,04 (м, 2H); 4,17-4,07 (м, 2H); 3,98 (тд, J=8,5 и 5,5 Гц, 1H); 2,99-2,75 (м, 2H); 2,52-2,35 (м, 2H); 2,28-2,03 (м, 3H); 1,89-1,73 (м, 1H); 1,45-1,44 (м, 9H); 1,27-1,23 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 55,95 и 55,89

**Стадия 3: 1-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-этокси-4-оксобутан-1-аминий хлорид**

Раствор продукта, полученного на предыдущей стадии (72 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) перемешивали в течение 4 ч в чистой муравьиной кислоте (1 мл) и по данным ЖХМС конверсия продолжалась. Сырой продукт выливали в ледяную воду и по частям добавляли NaHCO<sub>3</sub> (ОСТОРОЖНО! Бурное газообразование). Водный слой (pH=7-8) выливали в делительную воронку и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Данные ЖХМС водного слоя показывали отсутствие оставшегося продукта. Затем эфирный слой подкисляли 5 эквивалентами 2 М раствора HCl в эфире, пока не образовалось тонкий молочный слой. Эфирный слой затем 3 раза экстрагировали холодной водой (3 × 5 мл) и водную фазу непосредственно замораживали сухим льдом и лиофилизировали с получением ожидаемого продукта (31 мг, 50%), выделяемого в виде тонкой белой ваты как смесь диастереомеров (dr=50/50 согласно данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=390

$^1\text{H}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,52-7,37 (м, 5H); 7,33-7,26 (м, 2H); 7,25-7,18 (м, 3H); 5,21-5,15 (м, 2H); 4,17 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 3,68-3,61 (м, 1H); 3,00-2,74 (м, 2H); 2,68-2,53 (м, 2H); 2,38-2,22 (м, 3H); 2,09-1,98 (м, 1H); 1,29-1,25 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 51,16 и 51,09

**Пример 58: [1-амино-4-(бензилокси)-4-оксобутил](2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (7 мг, 10%) получали согласно способу G из (4-(бензилокси)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксобутил)(фенетил)фосфиновой кислоты (100 мг, 202 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,0 мл/200 мкл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=362,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=723,3

$^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,37-7,14 (м, 10H); 5,14 (с, 2H); 3,07-3,02 (м, 1H); 2,90-2,85 (м, 2H); 2,71-2,60 (м, 2H); 2,29-2,00 (м, 1H); 2,01-1,92 (м, 1H); 1,90-1,84 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 30,93

**Пример 59: (4-этокси-4-оксо-1-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил]формамидо}бутил)(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

**Стадия 1: (4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота**

При температуре 0°C (ледяная баня) в трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную мешалкой, внутренним регулятором температуры и капельной воронкой, помещают раствор NaOH (43 мл, 32% масс., 10,6 М, 459 ммоль) и воду (47 мл), добавляли по частям моногидрат гидрохлорида L-цистеина (17,6 г, 100 ммоль, 1,0 экв.). Добавление было слегка экзотермическим (температура падала от 1°C до 9°C). После полного растворения кристаллов температуре давали подняться до 20°C, при этом по каплям добавляли раствор фенилхлорформиата (31,3 г, 200 ммоль, 2 экв.) в толуоле (35 мл). Двухфазную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Водный слой отделяли, промывали толуолом (35 мл) и подкисляли до pH=1 путем добавления концентрированной HCl. Водный слой сушили в вакууме и остаток растирали в AcOEt, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученное твердое вещество собирали и дважды перекристаллизовывали из воды с получением указанного в заголовке соединения (10,42 г, 71%) в виде белых кристаллов.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=147

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d6, 500 МГц) δ (м. д.): 13,18 (шир. с, 1H); 8,43 (шир. с, 1H); 4,39 (ддд, 1H, J=8,5, 3,5, 1,5 Гц); 3,72 (дд, 1H, J=11,5, 8,5 Гц); 3,45 (дд, 1H, J=11,5, 3,5 Гц)

**Стадия 2: (4-этокси-4-оксо-1-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил]формамидо}бутил)(2-фенил этил)фосфиновая кислота**

При комнатной температуре к раствору продукта, полученного на первой стадии (245 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.), в смеси ТГФ/ДМФ (1/1, 10 мл) добавляли DCC и N-гидроксисукцинимид (326 мг, 2,84 ммоль, 1,7 экв.). Через 10 мин образовывался твердый продукт. Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч (реакцию контролировали путем гашения аликвоты реакционной смеси бензиламином; соответствующий амид (m/z=236) наблюдали с помощью ЖХМС). К реакционной смеси добавляли раствор 4-этокси аналога продукта, полученного на стадии 2 **примера 22** (500 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.), в смеси ТГФ/ДМФ/EtOH (1/1/1, 5 мл) и затем последовательно добавляли по каплям DIPEA (2 мл, 11,69 ммоль, 7,0 экв.). Полученный раствор светло-оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Образовавшийся твердый продукт фильтровали и промывали с использованием AcOEt. Фильтрат концентрировали и остаток обрабатывали EtOAc и добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl. Водный слой отделяли и затем экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем флеш хроматографии с получением ожидаемого соединения (319 мг, 39%) в виде белой пены. Часть этого продукта повторно очищали для анализа.

Расчетная чистота: 87% (по данным ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=429,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=857,3

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,27-7,19 (м, 4H); 7,17-7,11 (м, 1H); 4,49-4,43 (м, 1H); 4,20-4,09 (м, 3H); 3,79 (дд, 1H, J=11,5, 8,5 Гц); 3,53 (дд, 1H, J=11,5, 5,0 Гц); 2,93-2,80 (м, 2H); 2,50-2,40 (м, 3H); 1,97-1,87 (м, 1H); 1,83-1,69 (м, 2H); 1,26 (т, 3H, J=7,0 Гц)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,21, 36,01

**Пример 60: 3-амино-3-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1:** (1-{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[(2,2-диметилпропокси)сульфонил]пропил){(2-метоксифенил)метил}фосфиновая кислота

Указанное в заголовке соединение (1,2 г, 57%), выделяемое в виде твердого вещества желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из [(2-метоксифенил)метил]фосфиновой кислоты (740 мг, 3,98 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (661 мг, 4,37 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (5,4 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,7 мл) с последующим добавлением 2,2-диметилпропил 3-оксопропан-1-сульфоната (993 мг, 4,77 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=528,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,39-7,19 (м, 7H); 6,94 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц); 6,87 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц); 5,13 (с, 2H); 4,01 (дт, 1H,  $J=4,0$  и  $10,5$  Гц); 3,85 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,28-3,18 (м, 4H); 2,36-2,28 (м, 1H); 2,09-1,99 (м, 1H); 0,97 (с, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 44,20

**Стадия 2: 3-амино-3-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоная кислота**

Указанное в заголовке соединение (105 мг, 29%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (595 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) в смеси ТФУ/анизол (3,5 мл/2,5 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=324,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=647,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,38-7,32 (м, 2H); 7,10 (д, 1H,  $J=8,0$  Гц); 7,05 (т, 1H,  $J=7,5$  Гц); 3,91 (с, 3H); 3,35-3,28 (м, 2H); 3,14-3,03 (м, 3H); 2,38-2,29 (м, 1H); 2,16-2,06 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 34,57

**Пример 61: 3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1: 3-(ацетилсульфанил)пропаналь**

К тиоуксусной кислоте (1,04 мл, 14,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона (чрезвычайно экзотермическая реакция) добавляли по каплям акролеин (900 мкл, 12,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрирование в вакууме для удаления избытка тиоуксусной кислоты дает указанное в заголовке соединение (1,50 г, 88%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 9,75 (т, 1H,  $J=0,9$  Гц); 3,11 (т, 2H,  $J=6,7$  Гц); 2,80 (дт, 2H,  $J=0,9$  Гц и  $6,7$  Гц); 2,32 (с, 3H)

**Стадия 2: [3-(ацетилсульфанил)-1-{(бензилокси)карбонил}амино}пропил](2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (721 мг, 74%), выделяемое в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из (2-фенетил)фосфиновой кислоты (380 мг, 2,23 ммоль) и NH<sub>2</sub>Cbz (337 мг, 2,23 ммоль) в AcOH (6 мл) и AcCl (1 мл) с последующим добавлением 3-(ацетилсульфанил)пропаналя (354 мг, 2,68 ммоль). Через 24 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительное количество NH<sub>2</sub>Cbz (168 мг, 1,11 ммоль) и 3-(ацетилсульфанил)пропаналя (147 мг, 1,11 ммоль) для продолжения реакции в соответствии с **методом D**.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 11 (шир. с, 1H); 7,58 (д, 1H, J=9,4 Гц); 7,36-7,25 (м, 7H); 7,20-7,15 (м, 3H); 5,10 (д, 1H, J=12,6 Гц); 5,02 (д, 1H, J=12,6 Гц); 3,84-3,78 (м, 1H); 3,00-2,96 (м, 1H); 2,84-2,71 (м, 3H); 2,33 (с, 3H); 2,00-1,93 (м, 1H); 1,87-1,78 (м, 3H)

**Стадия 3: 3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (200 мг, 0,46 ммоль), в AcOH (1 мл) добавляли по каплям водный пероксид водорода (30%, 283 мкл, 2,78 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя, снабженного дутьевой защитой. Неочищенный продукт упаривали совместно с гептаном с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=442,3

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 7,56 (д, 1H, J=9,7 Гц); 7,35-7,26 (м, 7H); 7,20-7,17 (м, 3H); 5,10 (д, 1H, J=12,6 Гц); 5,02 (д, 1H, J=12,6 Гц); 3,78-3,72 (м, 1H); 2,83-2,68 (м, 2H); 2,60-2,53 (м, 1H); 2,45-2,37 (м, 1H); 2,15-2,07 (м, 1H); 1,87-1,75 (м, 3H)

**Стадия 4: 3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

Указанное в заголовке соединение (74 мг, 53%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (200 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.) в смеси ТФУ/анизол (44 мг/400 мкл).

Расчетная чистота: 95% (по данным ЯМР)

MS (ESI): [M-H]<sup>-</sup>=306,4

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 500 МГц) δ (м. д.): 7,43-7,31 (м, 5H); 3,38-3,28 (м, 1H); 3,12-3,03 (м, 2H); 2,96-2,90 (м, 2H); 2,42-2,33 (м, 1H); 2,20-2,10 (м, 1H); 2,10-2,02 (м, 2H).

**Пример 62: 3-амино-3-{{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1: (1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[(2,2-диметилпропокси)сульфонил]пропил)[2-(2-метоксифенил)этил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (298 мг, 37%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из [2-(2-метоксифенил)этил]фосфиновой кислоты (300 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) и NH<sub>2</sub>Cbz (250 мг, 1,65 ммоль, 1,1 экв.) в AcOH (2,0 мл) и AcCl (0,3 мл) с последующим

добавлением 2,2-диметилпропил 3-оксопропан-1-сульфоната (374 мг, 1,80 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=542,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,39-7,24 (м, 5H); 7,21-7,18 (м, 1H); 7,08 (д, 1H, J=7,5 Гц); 6,91 (д, 1H, J=8,5 Гц); 6,85 (т, 1H, J=7,5 Гц); 5,20-5,05 (м, 2H); 4,10-4,02 (м, 1H); 3,89 (с, 2H); 3,79 (с, 3H); 3,30-3,28 (м, 1H); 2,89-2,84 (м, 2H); 2,42-2,34 (м, 1H); 2,15-2,06 (м, 1H); 2,02- 1,96 (м, 2H); 0,99 (с, 9H) {один H находился за пиком MeOD}

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 48,97

**Стадия 2: 3-амино-3-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-сульфоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (28 мг, 15%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (298 мг, 550 мкмоль, 1 экв.) в смеси ТФУ/анизол (1,6 мл/0,385 мл).

Расчетная чистота: >95% (согласно данным ЖХМС и ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=338,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=675,3

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,22-7,19 (м, 2H); 6,94 (д, 1H, J=8,0 Гц); 6,88 (т, 1H, J=7,5 Гц); 3,85 (с, 3H); 3,56-3,51 (м, 1H); 3,01 (дт, 2H, J=7,0 и 2,5 Гц); 2,96-2,90 (м, 2H); 2,47-2,37 (м, 1H); 2,21-2,06 (м, 3H)

<sup>31</sup>P ЯМР (MeOD, 202 МГц) δ (м. д.): 40,18

**Пример 63: 3-амино-3-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]пропан-1-сульфоновая кислота**

**Стадия 1: (3-фенилпропил)фосфиновая кислота**

Получение (3-фенилпропил)фосфиновой кислоты первоначально описано Smid, P. et al, PCT Int. Appl., 2008071738, 2008.

В атмосфере аргона в предварительно дегазированный раствор гипофосфористой кислоты (50 влажн.% в воде, 2,47 мл, 22,6 ммоль) in EtOH (15 мл) добавляли аллилбензол (1 мл, 7,6 ммоль) и AIBN (100 мг, 1,2 ммоль). Смесь кипятили в обратном холодильнике в течение 6 ч, и данные ЖХМС показывали, что конверсия не была завершена. Затем добавляли другую часть AIBN (100 мг, 1,2 ммоль) и смесь после этого кипятили в обратном холодильнике в течение 18 ч. Смесь все время оставалась бесцветной и прозрачной в процессе реакции. Смесь затем концентрировали в вакууме и образовавшееся масло охлаждали до температуры 0°C и добавляли 2 н NaOH (15 мл) до pH 14. Раствор переносили в делительную воронку и этот водный слой промывали Et<sub>2</sub>O (3×20 мл). Водный слой подкисляли 2н HCl до pH 1 и затем экстрагировали AcOEt (4×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 86%) в виде бесцветного масла, загрязненного 8% побочным продуктом при двойной добавлении.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=185

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,08 (дт, 1H,  $J=545,0$  и  $5,0$  Гц); 7,30-7,27 (м, 2H); 7,22-7,18 (м, 1H); 7,18-7,13 (м, 2H); 2,72 (т, 2H,  $J=10,0$  Гц); 1,97-1,88 (м, 2H); 1,78-1,72 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 39,53

**Стадия 2: (1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-метансульфинилпропил)(3-фенилпропил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (254 мг, 69%), выделяемое в виде мелкого белого порошка, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из продукта, полученного на предыдущей стадии, (150 мг, 0,814 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (135 мг, 0,895 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (1,5 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,4 мл) с последующим добавлением 3-(ацетилсульфанил)пропаналя, полученного на стадии 1 **примера 61** (130 мг, 0,977 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{AcOH}$  (0,5 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=450$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=899$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,51 (д, 1H,  $J=10,0$  Гц); 7,40-7,30 (м, 5H); 7,28 (т, 2H,  $J=5,0$  Гц); 7,21-7,13 (м, 2H); 5,09 (д, 1H,  $J=15,0$  Гц); 5,04 (д, 1H,  $J=15,0$  Гц); 3,74 (дтд, 1H,  $J=13,0$ ,  $10,0$  и  $3,5$  Гц); 2,97 (ддд, 1H,  $J=13,0$ ,  $8,0$  и  $5,0$  Гц); 2,97 (дт, 1H,  $J=13,0$  и  $8,0$  Гц); 2,58 (т, 2H,  $5,0$  Гц); 2,32 (с, 3H); 1,95-1,85 (м, 1H); 1,84-1,65 (м, 3H); 1,57-1,47 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 46,36

**Стадия 3: 3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (254 мг, 0,57 ммоль), в  $\text{AcOH}$  (1 мл) добавляли по каплям водный пероксид водорода (30%, 384 мкл, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и сырой продукт концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя, снабженного дутьевой защитой. Сырой продукт упаривали совместно с гептаном (3 $\times$ ) и затем оставляли на воздухе на ночь и выпадал осадок, соответствующий названному в заголовке соединению (254 мг, количественный выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=456$ ;  $[\text{M}+\text{NH}_3]^+=473$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,50 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H); 7,30-7,13 (м, 10H); 5,06 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H); 5,02 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H); 3,67 (ддд,  $J=20,0$ ,  $9,5$  и  $3,5$  Гц, 1H); 2,95-2,62 (м, 2H) 2,40 (тд,  $J=12,5$  и  $4,5$  Гц, 1H); 2,11-2,00 (м, 1H); 1,86-1,69 (м, 3H); 1,59-1,47 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,07

**Стадия 4: 3-амино-3-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

Указанное в заголовке соединение (135 мг, 75%), выделяемое в виде мелкого порошка бледно-желтого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (252 мг, 0,55 ммоль) в смеси ТФУ/анизол (4 мл/1 мл).

Расчетная чистота: 95% (по данным ВЭЖХ)

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=320,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=641,4$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,36-7,11 (м, 5H); 3,35-3,26 (м, 1H); 3,09-2,99 (м, 2H); 2,69 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H); 2,33-2,22 (м, 1H); 2,10-1,99 (м, 1H); 1,86-1,75 (м, 2H); 1,67-1,58 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 36,27

**Пример 64:** **3-амино-3-[[[1,1'-бифенил]-3-ил]метил(гидрокси)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1:** **(1-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-[(2,2-диметилпропокси)сульфонил]пропил)({[1,1'-бифенил]-3-ил}метил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (1,15 г, предположительно количественный выход) получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из фосфиновой кислоты, описанной на стадии 1 **примера 6** (430 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (308 мг, 2,04 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (2,6 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,3 мл) с последующим добавлением 2,2-диметилпропил 3-оксопропан-1-сульфоната (463 мг, 2,22 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=574,2$

**Стадия 2:** **3-амино-3-[[[1,1'-бифенил]-3-ил}метил(гидрокси)фосфорил]пропан-1-сульфоная кислота**

Указанное в заголовке соединение (41 мг, 5% за две стадии), выделяемое в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (1,1 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (7,4 мл/6,3 мл).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЖХМС) и 95% (по данным ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=370,0$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=739,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.):  $\delta$  7,71-7,60 (м, 3H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,47-7,29 (м, 5H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 3,12-2,94 (м, 2H), 2,55-2,35 (м, 1H), 2,27-2,10 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 30,9

**Пример 65:** **3-амино-3-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1:** **(1-[[бензилокси]карбонил]амино)-3-[(2,2-диметилпропокси)сульфонил]пропил) [(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (950 мг, 83%), выделяемое в виде твердого вещества желтого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из [(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил] фосфиновой кислоты (450 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (335 мг, 2,22 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{AcOH}$  (3,5 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,4 мл) с последующим добавлением 2,2-диметилпропил 3-оксопропан-1-сульфоната (504 мг, 2,42 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=565,1$



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,92-7,78 (м, 2H); 7,57-7,45 (м, 3H); 7,41-7,24 (м, 5H); 6,76 (с, 1H); 5,26-5,02 (м, 2H); 4,24-4,13 (м, 1H); 3,90 (с, 2H); 2,54-2,29 (м, 1H); 2,27-2,06 (м, 1H); 1,44-1,23 (м, 4H); 0,98 (с, 9H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 39,1

**Стадия 2: 3-амино-3-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (302 мг, 50%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (915 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТФУ/анизол (6,5 мл/7,35 мл).

Расчетная чистота: 96% (по данным ЖХМС) и >95% (по данным ЯМР)

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=361,0$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=721,1$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=359,0$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.):  $\delta$  7,95-7,81 (м, 2H); 7,55-7,46 (м, 3H); 6,88 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H); 3,91-3,81 (м, 1H); 3,77-3,62 (м, 2H); 3,11 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H); 2,67-2,41 (м, 1H); 2,37-2,11 (м, 1H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 32,7

**Пример 66: 3-амино-3-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоновая кислота**

**Стадия 1: 2,2-диметилпропил 3-[(бензилокси)](5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]пропан-1-сульфонат**

Указанное в заголовке соединение (370 мг, 32%), выделяемое как смесь 4 диастереоизомеров в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу E** из бензил [(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфината, полученного на стадии 2 **примера 21** (580 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (905 мг, 2,78 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 мл) с последующим добавлением раствора рацемического 2,2-диметилпропил 3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]пропан-1-сульфоната (750 мг, 2,41 ммоль, 1,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=625,2$

**Стадия 2: 3-[(2,2-диметилпропокси)сульфонил]-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]пропил}{(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (164 мг, 50%), выделяемое в виде масла желтого цвета, получали согласно **способу F** из диастереоизомерной смеси, полученной на предыдущей стадии (370 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/вода (4/1, 3 мл) в присутствии  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (75 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=535,1$

**Стадия 3: 3-амино-3-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (59 мг, 50%), выделяемое в виде твердого вещества светло-желтого цвета, получали согласно **способу G** из продукта, полученного

на предыдущей стадии, (164 мг, 0,307 ммоль, 1,0 экв.) с 6,0 М раствором HCl в диоксане (9,0 мл, 54 ммоль, 175 экв.).

Расчетная чистота: >95% (по данным ЯМР и ЖХМС)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=361,0

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=359,0

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): 7,96-7,79 (м, 2H); 7,58-7,42 (м, 3H); 6,88 (с, 1H); 3,99-3,76 (м, 1H); 3,50 (д, J=16,1 Гц, 2H); 3,10 (т, J=6,9 Гц, 2H); 2,67-2,44 (м, 1H); 2,37-2,11 (м, 1H)

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 34,5

**Пример 67: 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутан-1-сульфоная кислота**

**Стадия 1: 1-[(4-гидроксибутил)сульфонат]этан-1-он**

Смесь 4-хлорбутанола (5,0 г, 46 ммоль, 1,0 экв., смесь мономера и полимеров) и тиоацетата калия (7,9 г, 69 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (23 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и МТВЕ и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали МТВЕ и объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г в виде масла красного цвета. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, 17%) в виде масла светло-оранжевого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=149,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 3,67 (т, J=6,2 Гц, 2H); 2,91 (т, J=7,0 Гц, 2H); 2,33 (с, 3H); 1,73-1,50 (м, 4H)

**Стадия 2: 4-(ацетилсульфанил)бутаналь**

К раствору ДМСО (1,26 мл, 17,7 ммоль, 2,3 экв.) в DCM (25 мл) при температуре -78°C добавляли последовательно оксалилхлорида (1,06 мл, 12,3 ммоль, 1,6 экв.) и через 15 мин раствор спирта, полученный на предыдущей стадии (1,14 г, 7,69 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл). После перемешивания в течение 1 ч при температуре -78°C добавляли Et<sub>3</sub>N (5,4 мл, 38 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали 0,5 ч при температуре -78°C и затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и МТВЕ. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические экстракты промывали 1 М раствором HCl, затем насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,19 г, количественный выход) в виде масла оранжевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ (м. д.): 9,78 (т, J=1,3 Гц, 1H); 2,91 (т, J=7,2 Гц, 2H); 2,54 (тд, J=7,2 Гц и J=1,4 Гц, 2H); 2,34 (с, 3H); 1,92 (тт, при бл. кв, J=7,2 Гц, 2H)

**Стадия 3: [4-(ацетилсульфанил)-1-{{(бензилокси)карбонил}амино}бутил](2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (539 мг, 41%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из фенетилфосфиновой кислоты (500 мг, 2,94 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (533 мг, 3,53 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{AcOH}$  (5,0 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,63 мл) с последующим добавлением альдегида, полученный на предыдущей стадии (516 мг, 3,52 ммоль, 1,2 экв.).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=450,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=899,5$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,40-7,33 (м, 2H); 7,33-7,24 (м, 5H); 7,23-7,12 (м, 3H); 5,20 (д, AB syst,  $J=12,5$  Гц, 1H); 5,10 (д, AB syst,  $J=12,5$  Гц, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,00-2,79 (м, 4H); 2,33 (с, 3H); 2,08-1,88 (м, 3H); 1,82-1,58 (м, 3H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 49,66

**Стадия 4: 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутан-1-сульфоная кислота**

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии, (539 мг, 1,20 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{AcOH}$  (4,8 мл) при комнатной температуре, добавляли по каплям  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% раствор в воде, 735 мкл, 7,19 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры под защитой от взрыва, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток азеотропно сушили с гептаном с получением указанного в заголовке продукта (580 мг, количественный выход) в виде пены светло-желтого цвета.

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=454,2$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=909,6$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,40-7,33 (м, 2H); 7,33-7,24 (м, 5H); 7,23-7,12 (м, 3H); 5,21 (д, AB syst,  $J=12,5$  Гц, 1H); 5,06 (д, AB syst,  $J=12,5$  Гц, 1H); 3,99 (м, 1H); 3,01-2,79 (м, 4H); 2,13-1,93 (м, 4H), 1,92-1,73 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 50,33

**Стадия 5: 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутан-1-сульфоная кислота**

Указанное в заголовке соединение (25 мг, 12%), выделяемое в виде твердого вещества белого цвета, получали в соответствии с вариантом **метода G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, (290 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (3,2 мл).

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=322,1$ ;  $[(\text{M}\times 2)+\text{H}]^+=643,2$

MS ( $\text{ESI}^-$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-=320,0$ ;  $[(\text{M}\times 2)-\text{H}]^-=641,2$

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 МГц)  $\delta$  (м. д.): 7,38-7,28 (м, 4H); 7,28-7,22 (м, 1H); 3,00 (тд,  $J=8,6$  Гц и  $J=3,4$  Гц, 1H); 2,93-2,79 (м, 4H); 2,02-1,83 (м, 4H), 1,82-1,65 (м, 2H)

$^{31}\text{P}$  ЯМР ( $\text{MeOD}$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 35,21

**Пример 68: {3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропил}фосфоная кислота**

**Стадия 1: дибензил [2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]фосфонат**

К раствору дибензилфосфоната (2,50 г, 9,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (19 мл) при комнатной температуре добавляли ( $n\text{-Bu}$ ) $_4\text{NI}$  (704 мг, 1,91 ммоль, 0,2 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,66 г, 14,30 ммоль, 1,5 экв.) и 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан (1,34 мл, 11,4 ммоль, 1,2 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 ч. Добавляли воду и МТВЕ и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Остаток очищали хроматографией на колонке с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г, 83%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=363,1

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м. д.): 7,43-7,30 (м, 10H), 5,07 (дд, J=11,9, 8,8 Гц, 2H), 4,99 (дд, J=11,9, 7,9 Гц, 2H), 4,95-4,87 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 3,90-3,81 (м, 2H), 2,07-1,84 (м, 4H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 33,1

**Стадия 2: дибензил (3-оксопропил)фосфонат**

К раствору ацетала, полученного на предыдущей стадии (1,0 г, 2,79 ммоль, 1,0 экв.), в ацетоне (2,8 мл) при комнатной температуре, добавляли 2 н раствор HCl (8,28 мл, 16,7 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и МТВЕ и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 85%-ная чистота, 79%) в виде масла светло-желтого цвета.

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=319

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (м. д.): 9,76-9,62 (м, 1H), 7,45-7,31 (м, 10H), 5,08 (дд, J=11,8, 9,0 Гц, 2H), 4,98 (дд, J=11,8, 8,4 Гц, 2H), 2,81-2,64 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H)

<sup>31</sup>P ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 202 МГц)  $\delta$  (м. д.): 31,8

**Стадия 3: (1-((бензилокси)карбонил)амино}-3-[бис(бензилокси)фосфорил]пропил(2-фенилэтил)фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение, выделяемое в виде масла, напрямую использовали на следующей стадии без выделения получали согласно **способу D** проведения многокомпонентной реакции из фенетилфосфиновой кислоты (310 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_2\text{Cbz}$  (331 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{AcOH}$  (7,3 мл) и  $\text{AcCl}$  (0,39 мл) с последующим добавлением дибензил (3-оксопропил)фосфоната (85%-ная чистота, 819 мг, 2,19 ммоль, 1,2 экв.).

MS (ESI): [M-H]<sup>-</sup>=620

**Стадия 4: {3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропил}фосфиновая кислота**

Указанное в заголовке соединение (80 мг, 14% за две стадии), выделяемое в виде твердого вещества бежевого цвета получали согласно **способу G** из продукта, полученного на предыдущей стадии, в смеси ТФУ/анизол (6,96 мл/4,95 мл).

Расчетная чистота: >97% (по данным ЖХМС) и >95% (по данным ЯМР)

MS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>=308,1; [(M×2)+H]<sup>+</sup>=615,1

MS (ESI<sup>-</sup>): [M-H]<sup>-</sup>=306,1; [(M×2)-H]<sup>-</sup>=613,1

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 500 МГц) δ (м. д.): δ 7,34-7,25 (м, 4H), 7,21-7,16 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,38-2,16 (м, 1H), 2,06-1,75 (м, 5H).

<sup>31</sup>P ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 202 МГц) δ (м. д.): 32,6; 24,7

### **Пример 69: Измерение активности APA in vitro**

Измерение активности APA in vitro основано на протоколе Голдбарга, скорректированном с учетом масштаба анализа на микропланшетах (Pro Bind™ 3915) (Chauvel et al., 1994). In vitro в присутствии ионов кальция APA гидролизует синтетический субстрат-L-глутамил-β-нафтиламид (GluβNa) до глутамата и β-нафтиламина (βNa). Реакция диазотирования в кислой среде позволяет выявить β-нафтиламин путем образования комплекса фиолетового цвета: спектрофотометрические измерения затем позволяют узнать количество образовавшегося комплекса и, со ссылкой на стандартную кривую, полученную при увеличении концентрации β-нафтиламина, чтобы определить ферментативную активность образца.

#### Реагенты

Субстрат Glu-βNa (Bachem) и β-нафтиламин (Sigma) растворяют в 50% ДМСО (диметилсульфоксид) и 0,1н HCl, соответственно, и хранят при температуре -20°C при концентрации 10<sup>-2</sup> М. Реакцию диазотирования проводят в присутствии нитрита натрия (87 мМ), сульфамата аммония (130 мМ) и дигидрохлорида N-(1-нафтил)этилендиамина (23 мМ в 95% этаноле).

#### Ферментативная реакция

Реакция протекает при pH 7,4 в 50 мМ трис-HCl буфере в присутствии кальция (4 мМ CaCl<sub>2</sub>); рекомбинантный мышинный APA инкубируют при температуре 37°C в присутствии субстрата (200 мкМ Glu-βNa) и в присутствии или отсутствии различных концентраций тестируемого ингибитора в конечном объеме 100 мкл. Реакцию останавливают, добавляя 10 мкл 3н HCl. Стандартную кривую β-нафтиламина получали параллельно путем диазотирования возрастающих концентраций (до 0,2 мМ) 2-нафтиламина в 0,1н HCl.

#### Проявление образовавшегося продукта

В каждую лунку добавляли следующее: 25 мкл нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>) (перемешать, выждать 5 минут при комнатной температуре), 50 мкл сульфамата аммония (перемешать, выждать 5 минут при комнатной температуре), затем добавить 25 мкл дигидрохлорида N-(1-нафтил) этилендиамина (перемешать, дождаться стабилизации фиолетового цвета в течение примерно 30 минут при 37°C).

Затем измеряют оптическую плотность при 540 нм.

Соединение EC33 ((S)-3-амино-4-меркапто-бутилсульфоновая кислота), описанное в заявке WO 99/36066, использовали в качестве контрольного соединения.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают, что лучшие соединения (классификация а) проявляют наивысшую ингибирующую активность АРА, превышающую активность контрольного соединения по крайней мере в 20 раз.

**Таблица 1. Ингибирование аминопептидазы А in vitro на примерах ингибиторов**

Активность (мкМ)				Классификация	
IC <sub>50</sub> <0,030				а	
0,030≤IC <sub>50</sub> <0,300				b	
0,300≤IC <sub>50</sub> <10				с	
Примеры	Результаты	Примеры	Результаты	Примеры	Результаты
10	а	1	б	5	с
11	а	2	б	6	с
15	а	3	б	9	с
22	а	4	б	20	с
23	а	7	б	27	с
24	а	8	б	47	с
25	а	12	б	49	с
28	а	13	б	51	с
30	а	14	б	61	с
31	а	16	б	63	с
32	а	17	б	64	с
33	а	18	б	65	с
34	а	19	б	66	с
35	а	21	б	68	с
36	а	26	б	EC33	с
38	а	29	б		
40	а	37	б		
43	а	39	б		
44	а	41	б		
46	а	42	б		
48	а	45	б		
50	а	60	б		
52	а	62	б		
53	а	67	б		

**Пример 70: Измерение активности АРА головного мозга (эксперименты *ex vivo*)**

Активность АРА в головном мозге определяли, как описано выше.

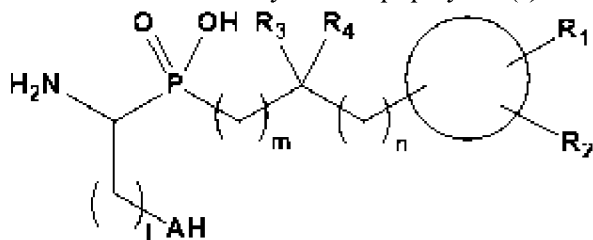
*In vivo* мышам (самцы, 18-20 г Charles River), примеры 22 и 52 вводили в/в (5 мг/кг и 4 мг/кг, соответственно, в объеме 200 мкл). Для каждого условия использовали пять мышей. Мышей забивали через 10, 30, 60, 120 и 180 минут после инъекции. Мозг немедленно удаляли и гомогенизировали обработкой ультразвуком в 10 объемах ледяного 50 мМ буфера Tris-HCl (pH 7,4). Ферментативную активность АРА измеряли на гомогенатах головного мозга. Для этого аликвоты гомогената ткани (16 мкл) инкубировали в течение 30 мин при температуре 37°C с 200 мкМ GluβNA, 4 мМ CaCl<sub>2</sub> и 1 мкМ ингибитора бестатина, с 5 мкМ ЕС33 или без него, в общем объеме 100 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (pH 7,4). Затем проводили анализ, как описано выше.

На фигуре 1 продемонстрирована способность соединения по примеру 22, введенного в/в путем, проходить гематоэнцефалический барьер (BBB) и проникать в головной мозг, определяемая путем измерения ингибирования активности АРА мозга у мышей, находящихся в сознании. Соединение по примеру 22 (5 мг/кг, в/в, 295 нмоль на мышь) прогрессивно ингибировало активность АРА в головном мозге, которая значительно и максимально снижалась на 47% через 10 мин ( $37,5 \pm 3,3$  нмоль гидролизованной GluNA на мг белка в час по сравнению с  $70,0 \pm 4,6$ ,  $P < 0,001$ ) до 60 мин. Возврат к исходным значениям наблюдался через 120 мин.

На фигуре 2 продемонстрирована способность соединения по примеру 52, введенного в/в путем, проходить BBB и проникать в головной мозг, определяемая путем измерения ингибирования активности АРА в головном мозге у мышей, находящихся в сознании. Соединение по примеру 52 (4 мг/кг, в/в, 237 нмоль на мышь) прогрессивно ингибировало активность АРА в головном мозге, которая максимально снижалась на 81% через 10 мин ( $12,0 \pm 4,0$  нмоль гидролизованной GluNA на мг белка в час по сравнению с  $62,1 \pm 1,8$ ,  $P < 0,001$ ) до 30 мин. Через 120 минут после инъекции активность АРА в головном мозге все еще значительно подавлялась на 35%.

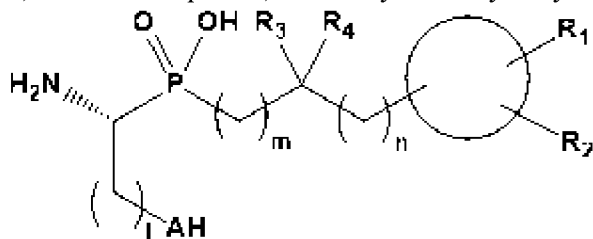
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы (I):



(I)

и, более конкретно, имеющую следующую формулу (II):



(II),

где:

АН представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ;

l обозначает 1, 2 или 3;

m и n независимо обозначают 0, 1 или 2;

$\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  независимо представляют собой атом водорода, гидроксигруппу, атом галогена, алкильную или галогеналкильную группу;

кольцо (изображено кружком в формулах) представляет собой арил или гетероцикл;

где  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  независимо представляют собой атом водорода, атом галогена, цианогруппу, алкильную группу, алкоксигруппу, алкилтиогруппу, алкилсульфоксидную группу, алкилсульфонильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, галогеналкилтиогруппу, ацильную группу, O-циклоалкильную группу, гетероалкильную группу, O-арильную группу, O-арилалкильную группу, арильную группу, гетероциклильную группу или арилалкильную группу;

его фармацевтическая соль, сольват, цвиттерионная форма или пролекарство.

2. Соединение по п.1, где соединение соответствует общей формуле (I) и, более конкретно, формуле (II), где:

- l обозначает 2 или 3; и/или

- m обозначает 0 или 1; и/или

- n обозначает 0 или 1; и/или

- АН представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$  или  $\text{SO}_3\text{H}$  или  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ; и/или

-  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$ , оба представляют собой H, или  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$ , оба представляют собой метильные группы; и/или



- кольцо представляет собой арильную или гетероциклическую группу, и, более конкретно, фенильную, нафтильную, индольную, азаиндольную или изоксазольную группу.

3. Соединение по п.1 или 2, где  $R_1$  и  $R_2$  независимо выбраны из группы, включающей: атом водорода, атом галогена, циано, алкильную группу, алкоксигруппу, алкилсульфонильную группу, галогеналкильную группу, галогеналкоксигруппу, *O*-циклоалкильную группу, гетероалкильную группу, *O*-арильную группу, *O*-арилалкильную группу и арильную группу.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где соединения соответствуют общей формуле (I) и, более конкретно, формуле (II), где:

- 1 обозначает 2; и/или

-  $m+n=1$ ; и/или

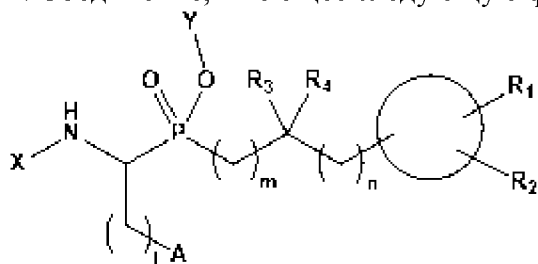
- АН представляет собой  $CO_2H$  или  $SO_3H$ ; и/или

-  $R_3$  и  $R_4$  представляют собой H; и/или

- кольцо, более конкретно, представляет собой фенильную, нафтильную или индольную группу.

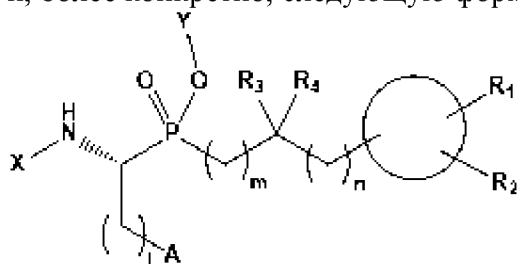
5. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R_1$  и  $R_2$  независимо выбраны из группы, включающей: атом водорода, атом галогена (предпочтительно, атом хлора или фтора), циано, алкильную группу (предпочтительно, метил), алкоксигруппу (предпочтительно, метокси), алкилсульфонильную группу (предпочтительно, метансульфонил), галогеналкильную группу (предпочтительно, трифторметил), галогеналкоксигруппу (предпочтительно, трифторметокси), *O*-циклоалкильную группу (предпочтительно, *O*-циклопентил или *O*-циклогексил), гетероалкильную группу (предпочтительно, метоксиэтокси), *O*-арильную группу (предпочтительно, *O*-фенил), *O*-арилалкильную группу (предпочтительно, *O*-бензил), и арильную группу (предпочтительно, фенил).

6. Соединение, имеющее следующую формулу (III):



(III)

и, более конкретно, следующую формулу (IV):



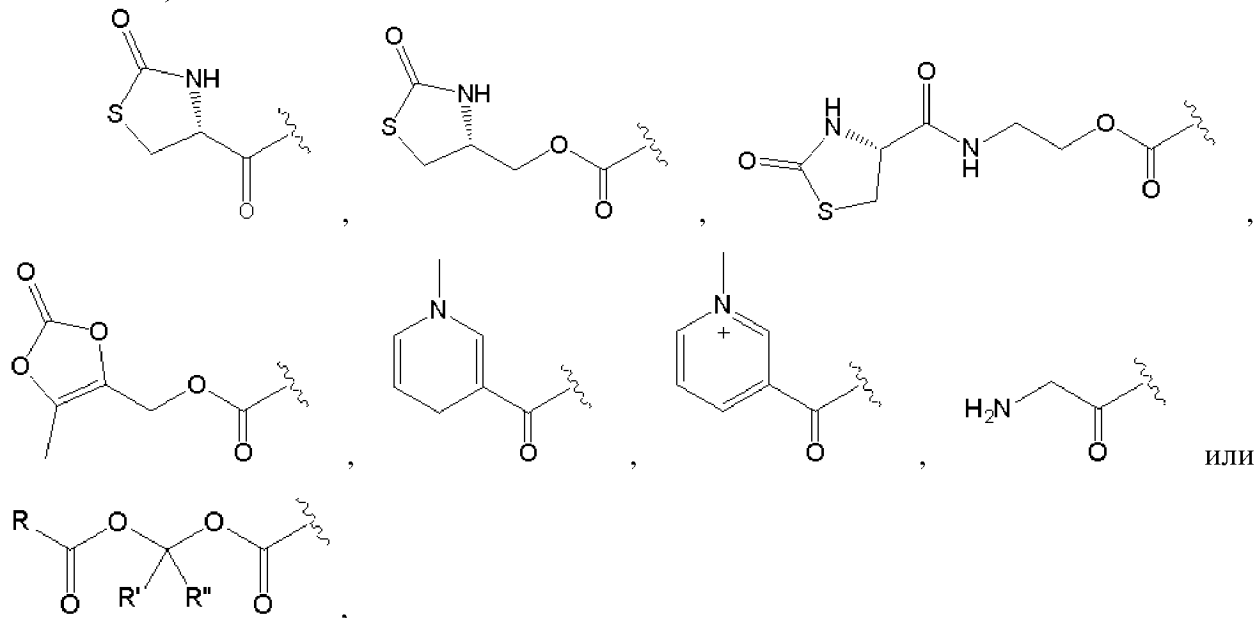
(IV),

где:

l, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> определены в любом из пп.1-5;

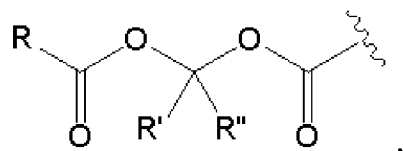
A представляет собой -SO<sub>3</sub>Z -CO<sub>2</sub>Z или -P(O)(OZ)<sub>2</sub>, где Z выбран из группы, включающей атом водорода, алкильную и арилалкильную группу.

X представляет собой атом водорода, -(CO)-алкил, -(CO)-алкокси, -(CO)-бензилокси,



где R представляет собой алкильную группу и R' и R'' независимо представляют собой атом водорода или алкильную группу,

Y представляет собой атом водорода, алкильную, арильную, арилалкильную группу или



где R, R' и R'', одинаковые или разные, имеют значения, определенные выше, и

где по меньшей мере один из Z, X и Y отличается от атома водорода.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое выбрано из группы, включающей:

4-амино-4-[бензил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-{гидрокси[(2-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{гидрокси[(3-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-{гидрокси[(4-метилфенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;

4-амино-4-({[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;

4-амино-4-[(1,1'-бифенил)-2-ил]метил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;

- 4-амино-4-[гидрокси({[3-(трифторметокси)фенил]метил})фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси({[4-(трифторметокси)фенил]метил})фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-methanesulfonyl)фенил]метил}фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-метоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{[(3-цианофенил)метил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{[(4-цианофенил)метил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(нафталин-1-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(2-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(4-phenоксифенил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[(1,1'-бифенил)-3-ил]метил(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метилфенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси({2-[3-(трифторметил)фенил]этил})фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси(2-метил-2-фенилпропил)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{[2-(2-хлорфенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{[2-(3-хлорфенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(нафталин-2-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(нафталин-1-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(4-метоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-{гидрокси[2-(2-phenоксифенил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;
- 4-амино-4-({2-[2-(циклопентилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]бутановую кислоту;
- 4-амино-4-[гидрокси({2-[2-(трифторметокси)фенил]этил})фосфорил]бутановую кислоту;

4-амино-4-[(2-{[1,1'-бифенил]-2-ил}этил)(гидрокси)фосфорил]бутановую кислоту;  
 4-амино-4-{[2-(2,3-дихлорфенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;  
 4-амино-4-{[2-(3-хлор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;  
 3-карбокси-1-{гидрокси[2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил]фосфорил} пропан-1-аминий хлорид;  
 3-карбокси-1-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил) пропан-1-аминий хлорид;  
 3-карбокси-1-[гидрокси({2-[2-(2-метоксиэтокси)фенил]этил})фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;  
 4-амино-4-{гидрокси[2-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;  
 4-амино-4-{[2-(4-фтор-2-метоксифенил)этил](гидрокси)фосфорил}бутановую кислоту;  
 4-амино-4-{гидрокси[2-(1H-индазол-1-ил)этил]фосфорил}бутановую кислоту;  
 1-({2-[2-(бензилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)-3-карбокси пропан-1-аминий хлорид;  
 5-амино-5-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пентановую кислоту;  
 (1R)-3-карбокси-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;  
 (1S)-3-карбокси-1-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-аминий хлорид;  
 (1R)-3-карбокси-1-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-аминий хлорид;  
 (4R)-4-амино-4-({2-[2-(циклогексилокси)фенил]этил}(гидрокси)фосфорил)бутановую кислоту;  
 (1-амино-4-метокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 (1-амино-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 {4-этокси-1-[(1-[2-метилпропаноил)окси]этокси}карбонил)амино]-4-оксобутил}(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 1-[(бензилокси)(2-фенилэтил)фосфорил]-4-этокси-4-оксобутан-1-аминий хлорид;  
 [1-амино-4-(бензилокси)-4-оксобутил](2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;  
 (4-этокси-4-оксо-1-[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил]формамидо}бутил)(2-фенилэтил) фосфиновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[(2-метоксифенил)метил]фосфорил}пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-{гидрокси[2-(2-метоксифенил)этил]фосфорил}пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-[гидрокси(3-фенилпропил)фосфорил]пропан-1-сульфоновую кислоту;  
 3-амино-3-[(1,1'-бифенил)-3-ил]метил(гидрокси)фосфорил]пропан-1-сульфоновую кислоту;

3-амино-3-{гидрокси[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]фосфорил} пропан-1-сульфоновою кислоту;

3-амино-3-{гидрокси[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]фосфорил} пропан-1-сульфоновою кислоту;

4-амино-4-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]бутан-1-сульфоновою кислоту;

{3-амино-3-[гидрокси(2-фенилэтил)фосфорил]пропил} фосфоновою кислоту;

[4-этокси-1-({[(5-метил-2-оксо-2Н-1,3-диоксол-4-ил)метокси]карбонил}амино)-4-оксобутил] (2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;

этил 4-({[(5-метил-2-оксо-2Н-1,3-диоксол-4-ил)метокси]карбонил}амино)-4-({1-[(2-метил пропаноил)окси]этокси}(2-фенилэтил)фосфорил)бутаноат;

(1-{{(бензилокси)карбонил}амино}-4-этокси-4-оксобутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;

3-({4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилэтил)фосфинато]бутил}карбамоил)-1-метилпиридин-1-ий;

{4-этокси-4-оксо-1-({[(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил]метокси}карбонил)амино}бутил}(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту;

(4-этокси-4-оксо-1-{{(2-{{(4R)-2-оксо-1,3-тиазолидин-4-ил}формамидо}этокси)карбонил}амино}бутил)(2-фенилэтил)фосфиновую кислоту; и

[1-(2-аминоацетиамидо)-4-этокси-4-оксобутил](2-фенилэтил)фосфиновую кислоту.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, определенное в любом из пп.1-7, предпочтительно, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

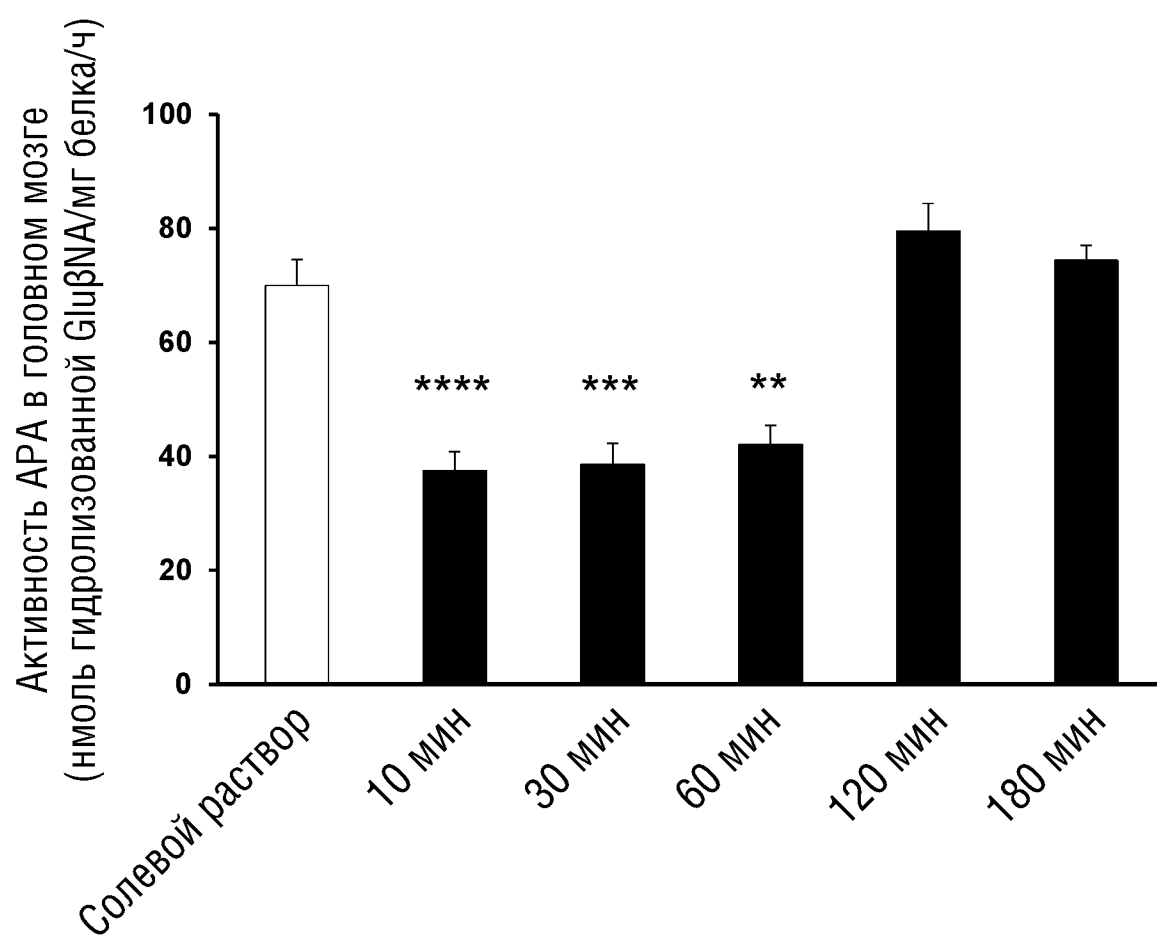
10. Соединение по любому из пп.1-7 или фармацевтическая композиция по п.9 для применения при лечении артериальной гипертензии и прямо или косвенно связанных заболеваний.

11. Соединение или композиция для применения по п.10 для применения при лечении заболеваний, прямо или косвенно связанных с артериальной гипертензией, выбранных из группы, включающей болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферической и/или церебральной сосудистой системы, заболевания головного мозга, глаз и/или почек.

12. Соединение или композиция для применения по п.10 для применения при лечении заболеваний, выбранных из группы, включающей первичную и/или вторичную артериальную гипертензию, внезапный приступ, ишемию миокарда, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром X, глаукому, нейродегенеративные заболевания и нарушения памяти.

По доверенности

ФИГ.1



ФИГ.2

