

Даний винахід відноситься до сполук борної кислоти та борного складного ефіру, корисних як інгібітори протеасоми та для модулювання апоптозу.

Протеасома, (також відома як мультикаталітична протеаза ("MCP"), мультикаталітична протеїназа, мультикаталітичний комплекс протеїнази, мультикаталітичний комплекс ендопептидази, 20S, 26S, або інгензин) являє собою великий, мультибілковий комплекс, який присутній як у цитоплазмі, так і в ядрах всіх еукаріотичних клітин. Він являє собою висококонсервативну клітинну структуру, що відповідальна за АТФ-залежний протеоліз більшості клітинних білків (Tanaka, Biochem Biophys. Res. Commun., 1998, 247, 537). 26S протеасома складається з 20S центрального каталітичного комплексу, який закритий на кожному кінці 19S регуляторними субодинами. Архебактеріальна 20S протеасома містить чотирнадцять копій двох відмінних типів субодина, α та β , що формують циліндричну структуру, яка складається з чотирьох багатшарових кілець. Верхнє і нижнє кільця містять по сім α -субодинам кожне, у той час як внутрішні кільця містять сім β -субодинам. Більш складна еукаріотична 20S протеасома складається з приблизно 15 відмінних 20-30kDa субодинам і характеризується трьома основними активностями у відношенні пептидних субстратів. Наприклад, протеасома виявляє триптик-, хімотриптик-, та пептидилглютаміл пептид-гідролітичні активності (Rivett, Biochem. J., 1993, 291, 1 та Orlowski, Biochemistry, 1990, 29, 10289). Крім того, протеасома має унікальний активний сайт механізм, що, як вважають, використовує треоніновий залишок як каталітичний нуклеофіл (Seemuller та інші, Science, 1995, 268, 579).

26S протеасома здатна деградувати білки, що були марковані додаванням молекул убіквітину. Як правило, убіквітин приєднується до ϵ -аміно групи лізину у багатостадійному процесі утилізації АТФ та E1 (убіквітин активуючий) та E2 (убіквітин кон'югуючий) ензимів. Білки мульти-убіквітинованих субстратів розпізнаються 26S протеасомою і деградується. Мульти-убіквітинові ланцюжки в основному вивільнюються з комплексу і убіквітин рециркулюється (Goldberg та інші, Nature, 1992, 357, 375).

Численні регуляторні білки являють собою субстрати для убіквітин залежного протеолізу. Багато які з цих білків функціонують як регулятори фізіологічних так само як і патофізіологічних клітинних процесів. Альтерації в активності протеасом були залучені у ряді патологій, включаючи нейродегенеративні хвороби такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, а також ушкодження реперфузії оклюзії/ішемії, та старіння центральної нервової системи.

Шлях убіквітин-протеасома також відіграє роль у відношенні росту пухлини. Регульована деградація білків, таких як цикліни, інгібітори CDK2 та супресори пухлини, як вважають, є важливими в прогресії циклу клітин та мітозі. Відомий субстрат протеасоми являє собою супресор p53 пухлини, що залучений у декілька клітинних процесів (див., наприклад, Ko, L. J. Genes Dev., 1996, 10, 1054). Як було показано, супресор p53 пухлини викликає апоптоз у декількох гематопоетичних лініях клітин (Oren, M., Semin. Cancer Biol., 1994, 5, 221). Індукція p53 приводить до зупинки росту клітини у фазі G1 циклу клітини, а також до смерті клітини шляхом апоптозу. Деградація супресору p53 пухлини, як відомо, відбувається через шлях убіквітин-протеасома, і порушення деградації p53 шляхом інгібування протеасоми - можливий спосіб викликання апоптозу.

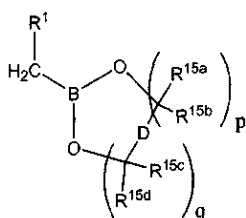
Протеасома також необхідна для активації транскрипційного фактору NF- κ B ШЛЯХОМ деградації його інгібуючого білку, I κ B (Palombella та інші, Cell, 1994, 78, 773). NF- κ B грає роль у підтримці життєздатності клітини через транскрипцію інгібіторів апоптозу. Було показано, що блокування активності NF- κ B робить клітини більш сприйнятливими до апоптозу.

Були описані декілька інгібіторів протеолітичної активності протеасоми. Див., наприклад, Kisselev та інші, Chemistry & Biology, 2001, 8, 739. Лактацистин являє собою метаболіт Streptomyces, що специфічно інгібує протеолітичну активність комплексу протеасоми (Fenteany та інші, Science, 1995, 268, 726). Ця молекула здатна до інгібування проліферації декількох типів клітин (Fenteany та інші, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3358). Показано, що лактацистин безоборотно зв'язується через його β -лактонний залишок, з залишком треоніну, що розташований на аміно кінці β -субодинам протеасоми. Як повідомляли, пептидні альдегіди інгібують хімотрипсин-подібну активність, пов'язану із протеасомою (Vinitsky та інші, Biochemistry, 1992, 31, 9421; Tsubuki та інші, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 196, 1195; та Rock та інші, Cell, 1994, 78, 761). Також повідомили про інгібітори дипептидильних альдегідів, які мають значення IC₅₀ в діапазоні 10-100nM in vitro (Iqbal, M. та інші, J. Med.Chem., 1995, 38, 2276). Крім того, були описані ряд подібно потужних in vitro інгібіторів, одержаних з α -кетокарбонільних та борноскладноефірних дипептидів (Iqbal та інші, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, 287, U.S. Pat. Nos. 5,614,649; 5,830,870; 5,990,083; 6,096,778; 6,310,057; U.S. Pat. App. Pub. No.2001/0012854, та WO 99/30707).

Про сполуки N-кінцевого пептидильного борного складного ефіру і кислоти попередньо повідомляли (U.S. Pat. Nos. 4,499,082 та 4,537,773; WO 91/13904; Kettner та інші, J. Biol. Chem., 1984, 259(24), 15106). Як описано, ці сполуки є інгібіторами певних протеолітичних ензимів. Як показано, сполуки N-кінцевого трипептидного борного складного ефіру і кислоти, здатні інгібувати ріст ракових клітин (U.S. Pat. No.5,106,948). Також було описано, що широкий клас сполук N-кінцевого трипептидного борного складного ефіру і кислоти та їх аналоги мають здатність інгібувати ренін (U.S. Pat. No.5,169,841).

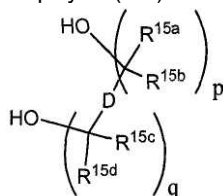
Також були описані різні інгібітори пептидазної активності протеасоми. Див., наприклад, Dick та інші, Biochemistry, 1991, 30, 2725; Goldberg та інші, Nature, 1992, 357, 375; Goldberg, Eur J Biochem., 1992, 203, 9; Orlowski, Biochemistry, 1990, 29, 10289; Rivett та інші, Archs. Biochem Biophys., 1989, 218, 1; Rivett та інші, J. Biol. Chem., 1989, 264, 12215; Tanaka та інші, New Biol., 1992, 4, 1; Murakami та інші, Proc. Natl. AcadSci. USA, 1986, 83, 7588; Li та інші, Biochemistry, 1991, 30, 9709; Goldberg, Eur. J. Biochem., 1992, 203, 9; та Aoyagi та інші, Proteases and Biological Control, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1975), ст.429-454.

Stein та інші, патентна заявка США серійний номер №08/212,909, подана 15 березня 1994 року, повідомляють, що пептидні альдегіди є корисними для зменшення у тварин як швидкості втрати мускульної маси, так і швидкості внутрішньоклітинного білкового розщеплення. Ці сполуки також зменшують швидкість розкладання p53 білку у тварин. Palombella та інші, WO 95/25533, повідомляють, що застосування пептидних альдегідів зменшує клітинний вміст і активність NF- κ B у тварин, за рахунок входження в контакт клітин



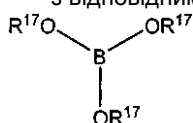
(II)

де складові члени приймають значення, представлені у цьому описі, шляхом введення у реакцію діолу Формули (II-b):



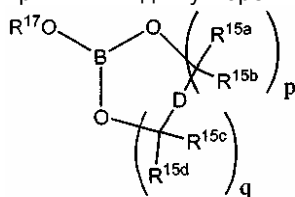
(II-b)

з відповідним триалкоксидом Формули (II-a):



(II-a)

де складові члени приймають значення, представлені у цьому описі; протягом часу та в умовах, прийнятних для утворення проміжної сполуки Формули (II-c):

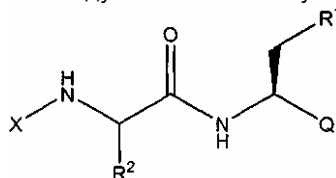


(II-c)

та введенням у реакцію проміжної сполуки Формули (II-c) з або i) реагентом Формули $R^1CH_2MX^{hal}$, де M являє собою метал та X^{hal} являє собою атом галогену, або ii) реагентом Формули R^1CH_2Li , протягом часу та в умовах, прийнятних для утворення сполуки Формули (II).

Ці та інші характерні ознаки сполук будуть викладені у розширеній формі, так як розкриття винаходу слідує нижче.

Даний винахід забезпечує, *inter alia*, сполуки, які можуть інгібувати активність протеасоми та можуть використовуватися для лікування хвороб або розладів, що пов'язані з активністю протеасоми. Сполуки даного винаходу включають сполуки Формули (I)



(I)

або їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де: R^1 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, або C_3 - C_7 циклоалкіл;

R^2 являє собою H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, або $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

a, b та c кожен незалежно являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

d та e кожен незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

R^4 являє собою H або C_1 - C_{10} алкіл;

R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою H, C_1 - C_{10} алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл

або аміно-захисну групу;

альтернативно, R^5 та R^6 разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклільну групу;

R^7 являє собою H або C_1 - C_{10} алкіл;

R^8 являє собою H, C_1 - C_{10} алкіл, алкіл-S(=O)₂-, арил-S(=O)₂-, $H_2NS(=O)_2$ -, $-SO_3H$, або захисну групу;

R^9 являє собою H, C_1 - C_{10} алкіл, карбоцикліл або гетерокарбоцикліл;

R^{10} являє собою H, C_1 - C_{10} алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, C_1 - C_{10} алкіл-C(=O)-, C_2 - C_{10} алкеніл-C(=O)-, C_2 - C_{10} алкініл-C(=O)-, карбоцикліл-C(=O)-, гетерокарбоцикліл-C(=O)-, карбоцикліалкіл-C(=O)-,

гетерокарбоцикліалкіл-C(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-S(=O)₂-, карбоцикліл-S(=O)₂-, гетерокарбоцикліл-S(=O)₂-, карбоцикліалкіл-S(=O)₂-, гетерокарбоцикліалкіл-S(=O)₂-, C₁-C₁₀алкіл-NHC(=O)-, карбоцикліл-NHC(=O)-, гетерокарбоцикліл-NHC(=O)-, карбоцикліалкіл-NHC(=O)-, гетерокарбоцикліалкіл-NHC(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-OC(=O)-, карбоцикліл-OC(=O)-, гетерокарбоцикліл-OC(=O)-, карбоцикліалкіл-OC(=O)-, гетерокарбоцикліалкіл-OC(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, карбоцикліл-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, гетерокарбоцикліл-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, C₁-C₁₀алкіл-S(=O)₂-NH-C(=O)-, карбоцикліл-S(=O)₂-NH-C(=O)-, гетерокарбоцикліл-S(=O)₂-NH-C(=O)-, або аміно-захисну групу; де R¹⁰ є необов'язково замішеним з допомогою 1, 2 або 3 R²³;

альтернативно, R⁹ та R¹⁰ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоцикліальну групу, необов'язково замішену з допомогою 1, 2 або 3 R²³;

Y являє собою H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹ або гуанідино-захисну групу;

R¹¹ являє собою C₁-C₆алкіл, арил або NR¹²R¹³;

R¹² та R¹³ являють собою незалежно H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл або аміно-захисну групу;

альтернативно, R¹² та R¹³ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоцикліальну групу;

Z являє собою O, S, Se, або Te;

Q являє собою -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 2 до 20 атомів вуглецю, та необов'язково гетероатом, який може являти собою N, S, або O;

R¹⁴ являє собою H, C₁-C₄алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, або аралкіл;

X являє собою R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- або R^A;

R^A являє собою C₁-C₂₀алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀ алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R²⁰ вибирають з групи, що включає:

-CN, гало, галоалкіл-, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(-O)₂-NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, фталімідо, -(O-алкіл)_r-OH, -(O-алкіл)_r-(O-алкіл), -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-алкіл-R^{20c}, -S-алкіл-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂-NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; та гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R^{20a} являє собою C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, або C₂-C₂₀алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами гало, OH, CN, C₁-C₄алкіл,

C₁-C₄алкокси, C₂-C₈алкоксіалкокси, арил, гетероарил або -NHR^{20b};

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²¹ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, -OR^{21a}, -SR^{21a}, -CN, гало, галоалкіл, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -COOH, -C(=O)O-алкіл, -C(=O)алкіл, -C(O)H, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²², та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R^{21a} являє собою H, C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, карбоцикліл або гетерокарбоцикліл;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)-алкіл, HO-(алкіл-O)-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)- та H₂NS(=O)₂-;

R²³ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, F, Cl, Br, I, галоалкіл, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(-O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)OR^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, уреїдо, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)-(C₁-C₆алкіл), -S(=O)₂-(C₁-C₆алкіл), -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²⁴; та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²⁴;

R^{23a} являє собою H або C₁-C₆алкіл;

альтернативно, два R^{23a} можуть бути об'єднані разом з N атомом, до якого вони прикріплені, з утворенням 5-7-членної гетероциклічної групи; та

R²⁴ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)-алкіл, HO-(алкіл-O)-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-; та

г являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

за умови, що коли Q являє собою 1,1,2,2-тетраметилетандіолборний складний ефір, тоді X не являє собою аралкілоксикарбоніл;

за умови, що коли Q являє собою 1,1,2,2-тетраметилетандіолборний складний ефір, та R¹ являє собою

циклоалкіл, тоді R^2 не являє собою $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$; та

за умови, що коли X являє собою $R^A\text{C}(=\text{O})-$, R^A являє собою $\text{C}_4\text{-C}_{15}$ нерозгалужений алкіл, заміщений з допомогою R^{20} , та R^{20} являє собою $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-R^{20a}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2R^{20a}$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^{20a}$, $-\text{NHR}^{20b}$, або фталімідо; тоді R^2 не являє собою $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-Y$, де Y являє собою H , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,

або гуанцино-захисну групу.

У додаткових втіленнях, коли R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$, e являє собою 0, R^7 являє собою H , R^8 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл та X являє собою $R^A\text{C}(=\text{O})-$, тоді R^A не являє собою аміноалкіл-, алкіламіноалкіл-, діалкіламіноалкіл- або уреїдоалкіл-.

У деяких втіленнях R^1 може являти собою $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, та у додаткових втіленнях, R^1 може являти собою пропіл, такий як 2-пропіл.

У деяких втіленнях R^2 може являти собою $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-Y$, $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_2\text{CONR}^5R^6$, $-(\text{CH}_2)_c\text{CH}_2\text{N}(R^4)\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$, або $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-Y$ та a являє собою 1, 2, 3, 4 або 5.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-Y$ та a являє собою 2.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-Y$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$ та d являє собою 0, 1 або 2.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$ та d являє собою 0.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$ та R^9 являє собою H .

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-\text{CH}(R^7)\text{NR}^9R^{10}$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$ та e являє собою 0, 1, або 2.

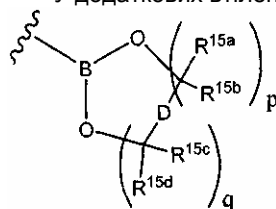
У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$ та e являє собою 0.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою $-\text{CH}(R^7)\text{ZR}^8$.

У додаткових втіленнях, Z являє собою O .

У додаткових втіленнях, Q позначає Формулу (II-a):



(II-a)

де D , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , p та q приймають значення, представлені у даному описі нижче.

У додаткових втіленнях, Q являє собою $\text{B}(\text{OH})_2$ або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 6 до 10 атомів вуглецю та містить принаймні одну циклоалکیلну частину.

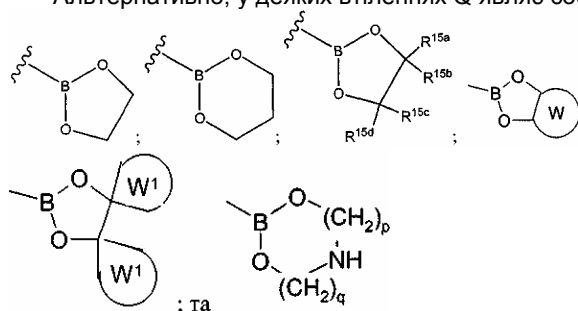
У додаткових втіленнях Q являє собою $\text{B}(\text{OH})_2$.

У додаткових втіленнях Q являє собою пінандіол борний складний ефір.

У додаткових втіленнях Q являє собою біциклогексил-1,1'-діол борний складний ефір.

У додаткових втіленнях, Q являє собою 1,2-дициклогексил-етан-1,2-діол борний складний ефір.

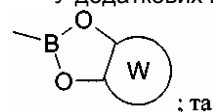
Альтернативно, у деяких втіленнях Q являє собою $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{14})_2$,



де:

R^{14} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , W , W^1 , p та q приймають значення, представлені у даному описі нижче.

У додаткових втіленнях Q являє собою:



W являє собою заміщене або незаміщене $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ циклоалکیلне кільце.

У деяких втіленнях X являє собою $R^A\text{C}(=\text{O})-$.

У деяких втіленнях X являє собою $R^A\text{NHC}(=\text{O})-$.

У деяких втіленнях X являє собою $R^AS(\text{O})_2-$.

У деяких втіленнях R^A являє собою $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ алкіл, заміщений групою $-(\text{O-алкіл})_r\text{-OH}$ або $-(\text{O-алкіл})_r(\text{O-алкіл})$, де r являє собою 1, 2, 3, 4 або 5.

У деяких втіленнях R^A являє собою $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ алкіл, заміщений групою $-(\text{O-алкіл})_r\text{-OH}$ або $-(\text{O-алкіл})_r(\text{O-алкіл})$,

де г являє собою 1, 2 або 3.

У деяких втіленнях R^A включає принаймні одну- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -групу.

У деяких втіленнях R^A являє собою $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{XOCH}_3$.

У деяких втіленнях R^A являє собою $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

У деяких втіленнях R^A являє собою арил або гетероарил, кожен необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожен необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен необов'язково заміщений з допомогою R^{20} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен заміщений карбоциклільною групою або гетерокарбоциклільною групою, де зазначена карбоциклільна група або гетерокарбоциклільна група є необов'язково заміщеною з допомогою 1, 2 або 3 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен заміщений арильною групою, де зазначена арильна група є необов'язково заміщеною з допомогою 1, 2 або 3 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен заміщений гетероарильною групою, де зазначена гетероарильна група є необов'язково заміщеною з допомогою 1, 2 або 3 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен заміщений циклоалкільною групою, де зазначена циклоалкільна група є необов'язково заміщеною з допомогою 1, 2 або 3 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен заміщений гетероциклоалкільною групою, де зазначена гетероциклоалкільна група є необов'язково заміщеною з допомогою 1, 2 або 3 R^{21} .

У деяких втіленнях R^A являє собою C_1 - C_{20} алкіл; C_2 - C_{20} алкеніл; або C_2 - C_{20} алкініл, кожен необов'язково заміщений з допомогою R^{20} , де R^{20} вибирають з групи, що включає CN , гало, галоалкіл, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{алкіл})$, $-\text{N}(\text{алкіл})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{20a}$, $-\text{OR}^{20a}$, $-\text{SR}^{20a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{20a}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20a}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{20a}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20a}$, $-\text{NHR}^{20b}$, фталімідо, $-(\text{O}-\text{алкіл})$, $-(\text{O}-\text{алкіл})-\text{OH}$, $-(\text{O}-\text{алкіл})-(\text{O}-\text{алкіл})$, $-\text{OR}^{20c}$, $-\text{SR}^{20c}$, $-\text{O}-\text{алкіл}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}-\text{алкіл}-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{20c}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20c}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20c}$ та $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{20c}$.

У деяких втіленнях R^2 являє собою H та X являє собою $(\text{O}-\text{алкіл})-(\text{O}-\text{алкіл})_r-(\text{C}_1-\text{C}_{14}\text{алкіл})-\text{C}(=\text{O})-$ або $\text{HO}-(\text{алкіл}-\text{O})_r-(\text{C}_1-\text{C}_{14}\text{алкіл})-\text{C}(=\text{O})-$.

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$ та R^A являє собою C_4-C_{16} алкіл.

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$ та R^A являє собою арил, необов'язково заміщений з допомогою 1-3 R^{21} .

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$ та R^A являє собою гетерокарбоциклільну групу, необов'язково заміщену з допомогою 1-3 R^{21} .

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$; R^A являє собою феніл, заміщений одним R^{21} ;

та R^{21} являє собою фенокси.

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$, R^A являє собою C_1-C_4 алкіл, заміщений з допомогою R^{20} , та R^{20} являє собою арил, необов'язково заміщений з допомогою 1-3 R^{21} ; та

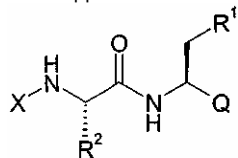
у ще більш додаткових втіленнях арил заміщений принаймні одним гало.

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$; R^A являє собою C_1-C_4 алкіл, заміщений з допомогою R^{20} ; та R^{20} являє собою $-\text{OR}^{20a}$ або $-\text{OR}^{20c}$.

У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{C}(=\text{O})-$; R^A являє собою C_1-C_{14} алкіл, заміщений з допомогою R^{20} ; та R^{20} являє собою гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-3 R^{21} .

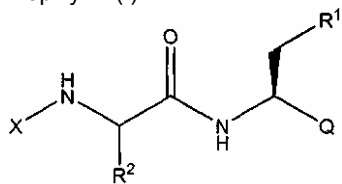
У деяких втіленнях X являє собою $\text{R}^A\text{S}(\text{O})_2-$ та R^A являє собою C_3-C_{16} алкіл.

У деяких втіленнях даний винахід забезпечує сполуки Формули (I), де стереохімія Формули (I-s) наступна:



(I-s)

або їх фармацевтично прийнятну сольову форму. У деяких втіленнях даний винахід забезпечує сполуки Формули (I)



(I)

або їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де:

R^1 являє собою C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, або C_3-C_7 циклоалкіл;

R^2 являє собою H , $-(\text{CH}_2)_a\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NH}-\text{Y}$, $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_2\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_c\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_d\text{CH}(\text{R}^7)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, або $-(\text{CH}_2)_e\text{CH}(\text{R}^7)\text{ZR}^8$; a , b , та c кожен незалежно являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; d та e

кожен незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

R⁴ являє собою H або C₁-C₁₀алкіл;

R⁵ та R⁶ кожен незалежно являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, або аміно-захисну групу;

альтернативно, R⁵ та R⁶ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклічну групу;

R⁷ являє собою H або C₁-C₁₀алкіл;

R⁸ являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, алкіл-S(=O)₂-, ара-S(=O)₂-, H₂NS(=O)₂-, -SO₃H, або захисну групу;

R⁹ являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл або гетерокарбоцикліл;

R¹⁰ являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, C₁-C₁₀алкіл-C(=O)-, карбоцикліл-C(=O)-, гетерокарбоцикліл-C(=O)-, карбоциклілалкіл-C(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-C(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-S(=O)₂-, карбоцикліл-S(=O)₂-, гетерокарбоцикліл-S(=O)₂-, карбоциклілалкіл-S(=O)₂-, гетерокарбоциклілалкіл-S(=O)₂-, C₁-C₁₀алкіл-NHC(=O)-, карбоцикліл-NHC(=O)-, гетерокарбоцикліл-NHC(=O)-, карбоциклілалкіл-NHC(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-NHC(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-OC(=O)-, карбоцикліл-OC(=O)-, гетерокарбоцикліл-OC(=O)-, карбоциклілалкіл-OC(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-OC(=O)-, або аміно-захисну групу; де R¹⁰ необов'язково заміщений з допомогою 1, 2 або 3 R²³;

альтернативно, R⁹ та R¹⁰ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклічну групу;

Y являє собою -H, -CN, -NO₂, -S(=O)₂R¹¹, або гуанідино-захисну групу;

R¹¹ являє собою C₁-C₆алкіл, арил, або NR¹²R¹³;

R¹² та R¹³ являють собою незалежно H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, або аміно-захисну групу;

альтернативно, R¹² та R¹³ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклічну групу;

Z являє собою O, S, Se, або Te;

Q являє собою -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 2 до 20 атомів вуглецю, та необов'язково гетероатом, який може являти собою N, S, або O;

R¹⁴ являє собою H, C₁-C₄алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил або аралкіл;

X являє собою R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- або R^A;

R^A являє собою C₁-C₁₀алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R²⁰ вибирають з групи, що включає:

-CN, гало, галоалкіл-, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)OR^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, фталімідо-, -(O-алкіл)_r, -O-алкіл-OH, -(O-алкіл)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-алкіл-R^{20c}, -S-алкіл-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R^{20a} являє собою C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, або C₂-C₂₀алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл або алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами гало, C₁-C₄алкіл, арил, гетероарил або -NHR^{20b};

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²¹ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, C₁-C₂₀алкокси, C₁-C₂₀тіалкокси, -OH, -CN, гало, галоалкіл, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -C(=O)O-алкіл, -C(O)алкіл, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)_r-алкіл, HO-(алкіл-O)-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-;

R²³ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, F, Cl, Br, I, галоалкіл, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, уреїдо-, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C₁-C₆алкіл), -S(=O)₂-арил, та -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

R^{23a} являє собою H або C₁-C₆алкіл;

альтернативно, два R^{23a} можуть бути об'єднані разом з N атомом, до якого вони прикріплені, з утворенням 5-7-членної гетероциклічної групи; та

г являє собою 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; та

за умови, що коли Q являє собою 1,1,2,2-тетраметилетандіол борний складний ефір, тоді X не являє собою аралкілокарбоніл;

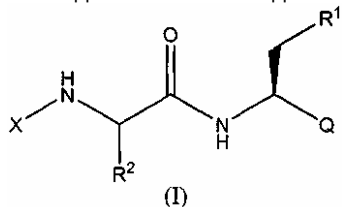
за умови, що коли Q являє собою 1,1,2,2-тетраметилетандіол борний складний ефір, та R¹ являє собою циклоалкіл, тоді R² не являє собою -CH₂CONH₂; та

за умови, що коли X являє собою $R^A C(=O)-$, R^A являє собою C_4-C_{15} нерозгалужений алкіл, заміщений з допомогою R^{20} , та R^{20} являє собою $-CN$, $-CO_2H$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, або фталімідо; тоді

R^2 не являє собою $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, де Y являє собою H, $-CN$, $-NO_2$ або гуанідино-захисну групу.

У деяких втіленнях R^1 являє собою 2-пропіл; R^2 являє собою H, $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_bCH_2CONR^5R^6$, $-(CH_2)_cCH_2N(R^4)CONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, або $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$; Q являє собою $-B(OH)_2$ або пінандіол борний складний ефір; X являє собою $R^A C(=O)-$; та R^A являє собою C_4-C_{16} алкіл; арил, необов'язково заміщений з допомогою 1-3 R^{21} , або гетерокарбоциклічну групу, необов'язково заміщену з допомогою 1-3 R^{21} .

У деяких втіленнях даний винахід забезпечує сполуки Формули (I)



або їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де:

R^1 являє собою C_1-C_8 алкіл;

R^2 являє собою $-(CH_2)_aCH_2NHC(=NH)NH-Y$, $-(CH_2)_cCH_2NHCONH_2$, $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, або $-(CH_2)_eCH(R^7)ZR^8$;

a являє собою 1, 2, 3, 4 або 5;

c являє собою 1, 2, 3, 4 або 5;

d являє собою 0, 1 або 2;

e являє собою 0, 1 або 2;

R^7 являє собою H або метил;

R^8 являє собою H, C_1-C_{10} алкіл, $-S(=O)_2$ -алкіл, $-S(=O)_2$ -арил, $-S(=O)_2-NH_2$, $-SO_3H$, або захисну групу;

Y являє собою $-H$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(=O)_2R^{11}$ або гуанідино-захисну групу;

R^9 являє собою H, C_1-C_{10} алкіл, карбоцикліл або гетерокарбоцикліл;

R^{10} являє собою H, C_1-C_{10} алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, C_1-C_{10} алкіл- $C(=O)-$, карбоцикліл- $C(=O)-$, гетерокарбоцикліл- $C(=O)-$, карбоциклілалкіл- $C(=O)-$, гетерокарбоциклілалкіл- $C(=O)-$, C_1-C_{10} алкіл- $S(=O)_2-$, карбоцикліл- $S(=O)_2-$, гетерокарбоцикліл- $S(=O)_2-$, карбоциклілалкіл- $S(=O)_2-$, гетерокарбоциклілалкіл- $S(=O)_2-$, C i-Ci o алкіл- $NHC(=O)-$, карбоцикліл- $NHC(=O)-$, гетерокарбоцикліл- $NHC(=O)-$, карбоциклілалкіл- $NHC(=O)-$, гетерокарбоциклілалкіл- $NHC(=O)-$, C_1-C_{10} алкіл- $OC(=O)-$, карбоцикліл- $OC(=O)-$, гетерокарбоцикліл- $OC(=O)-$, карбоциклілалкіл- $OC(=O)-$, гетерокарбоциклілалкіл- $OC(=O)-$, або аміно-захисну групу; де R^{10} необов'язково заміщений з допомогою 1, 2 або 3 R^{23} ;

альтернативно, R^9 та R^{10} разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклічну групу;

R^{11} являє собою C_1-C_6 алкіл, арил або $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} та R^{13} являють собою незалежно H, C_1-C_{10} алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл або аміно-захисну групу;

альтернативно, R^{12} та R^{13} разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоциклічну групу;

Z являє собою O або S;

Q являє собою $-B(OH)_2$, $-B(OR^{14})_2$, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 6 до 20 атомів вуглецю та містить принаймні одну циклоалкілну частину;

R^{14} являє собою H, C_1-C_4 алкіл або циклоалкіл;

X являє собою $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$ або R^A ;

R^A являє собою C_1-C_{10} алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;

C_2-C_{20} алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;

C_2-C_{20} алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} ; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} ;

R^{20} вибирають з групи, що включає:

$-CN$, гало, галоалкіл-, C_1-C_4 алкіл-, C_2-C_4 алкеніл-, $-CO_2H$, $-C(=O)CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)H$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(алкіл)$, $-N(алкіл)_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)R^{20a}$, $-NHC(=O)OR^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-R^{20a}$, $-NHS(=O)_2R^{20a}$, $-NHR^{20b}$, фталімідо, $-(O-алкіл)$, $-O-алкіл-OH$, $-(O-алкіл)-OH$, $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-алкіл-R^{20c}$, $-S-алкіл-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} ; та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{21} ;

R^{20a} являє собою C_1-C_{20} алкіл, C_2-C_{20} алкеніл, або C_2-C_{20} алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл, необов'язково заміщений однією або кількома групами гало, C_1-C_4 алкіл, арил, гетероарил або $-NHR^{20b}$;

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} , або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ;

R^{21} вибирають з групи, що включає:

C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{20} алкеніл, C_2-C_{20} алкініл, C_1-C_{20} алкокси, C_1-C_{20} тіалкокси, $-OH$, $-CN$, гало, галоалкіл, $-NH_2$, -

NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -C(=O)O-алкіл, -C(=O)алкіл, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²², та гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)-алкіл, HO-(алкіл-O)-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-;

R²³ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, F, Cl, Br, I, галоалкіл, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(O)N(R^{23a})₂, уреїдо, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(O)₂-(C₁-C₆алкіл), -S(=O)₂-арил, та -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

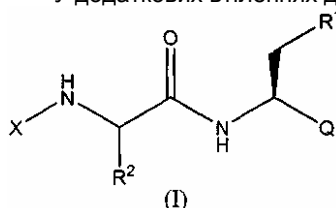
R^{23a} являє собою H або C₁-C₆алкіл;

альтернативно, два R^{23a} можуть бути об'єднані разом з N атомом, до якого вони прикріплені, з утворенням 5-7-членної гетероциклічної групи; та

г являє собою 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

за умови, що коли X являє собою R^AC(=O)-, R^A являє собою C₄-C₁₅ нерозгалужений алкіл, заміщений з допомогою R²⁰, та R²⁰ являє собою -CN, -CO₂H, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(O)R^{20a}, -NHR^{20b}, або фталімідо; тоді R² не являє собою -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, де Y являє собою H, -CN, -NO₂, або гуанідино-захисну групу

У додаткових втіленнях даний винахід забезпечує сполуки Формули (I)



або їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де.

R¹ являє собою C₁-C₄алкіл;

R² являє собою -(CH₂)_aCH₂NHC(=NH)NH-Y, -(CH₂)_cCH₂NHCONH₂, або

-(CH₂)_dCH(R⁷)NR⁹R¹⁰;

а являє собою 1, 2 або 3,

с являє собою 1, 2 або 3;

d являє собою 0 або 1;

R⁷ являє собою H або метил;

R⁹ являє собою H або C₁-C₁₀алкіл;

R¹⁰ являє собою H, C₁-C₁₀алкіл або аміно-захисну групу;

Y являє собою H, CN або NO₂;

Q являє собою -B(OH)₂, пінандіол борний складний ефір, біциклогексил-1,1'-діол борний складний ефір, або 1,2-дичилогексил-етан-1,2-діол борний складний ефір;

X являє собою R^AC(=O)-, R^ANHC(=O)-, R^AS(O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- або R^A;

R^A являє собою C₁-C₂₀алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R²⁰ вибирають з групи, що включає:

-CN, гало, галоалкіл-, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂,

20

-OH, -SH, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂-NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, фталімідо, -(O-алкіл)_i, -O-алкіл-OH, -(O-алкіл)-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-алкіл-R^{20c}, -S-алкіл-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂-NHR^{20c}, -SC(O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R^{20a} являє собою C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл або C₂-C₂₀алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами гало, C₁-C₄алкіл, арил, гетероарил або -NHR^{20b};

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²¹ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, C₁-C₂₀алкокси, C₁-C₂₀тіалкокси, -OH, -CN, гало, галоалкіл, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -C(=O)O-алкіл, -C(=O)алкіл, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²², та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно,

діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)_r-алкіл, HO-(алкіл-O)_r-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-; та
г являє собою 2, 3, 4 або 5;

за умови, що коли X являє собою R^AC(=O)-, R^A являє собою C₄-C₁₅ нерозгалужений алкіл, заміщений з допомогою R²⁰, та R²⁰ являє собою -CN, -CO₂H, -C(=O)OR^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHC(=O)R^{20a}, -NHR^{20b}, або фталімідо; тоді R² не являє собою -(CH₂)_aCH₂NHC(=NR⁴)NH-Y, де Y являє собою H, -CN або -NO₂.

У додаткових втіленнях, даний винахід забезпечує сполуку Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де:

R¹ являє собою C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл або C₃-C₇циклоалкіл;

R² являє собою -CH₂NH₂ або -CH₂NR⁹R¹⁰;

R⁹ являє собою H або C₁-C₁₀алкіл;

R¹⁰ являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл, C₁-C₁₀алкіл-C(=O)-, карбоцикліл-C(=O)-, гетерокарбоцикліл-C(=O)-, карбоциклілалкіл-C(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-C(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-S(=O)₂-, карбоцикліл-S(=O)₂-, гетерокарбоцикліл-S(=O)₂-, карбоциклілалкіл-S(=O)₂-, гетерокарбоциклілалкіл-S(=O)₂-, C₁-C₁₀алкіл-NHC(=O)-, карбоцикліл-NHC(=O)-, гетерокарбоцикліл-NHC(=O)-, карбоциклілалкіл-NHC(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-NHC(=O)-, C₁-C₁₀алкіл-OC(=O)-, карбоцикліл-OC(=O)-, гетерокарбоцикліл-OC(=O)-, карбоциклілалкіл-OC(=O)-, гетерокарбоциклілалкіл-OC(=O)-, або аміно-захисну групу; де R¹⁰ необов'язково заміщений з допомогою 1, 2 або 3, R²³;

альтернативно, R⁹ та R¹⁰ разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють гетерокарбоцикліальну групу;

Q являє собою -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 2 до 20 атомів вуглецю, та необов'язково гетероатом, який може являти собою N, S, або O;

R¹⁴ являє собою H, C₁-C₄алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил або аралкіл;

X являє собою R^AC(=O)-, R^ANC(=O)-, R^AS(=O)₂-, R^AOC(=O)-, R^ASC(=O)- або R^A;

R^A являє собою C₁-C₂₀алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R²⁰ вибирають з групи, що включає:

-CN, гало, галоалкіл-, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)N-, S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a, -NHC(=O)OR^{20a, -OR^{20a, -SR^{20a, -S(=O)R^{20a, -S(=O)₂R^{20a, -S(=O)₂NHR^{20a, -SC(=O)R^{20a, -C(O)R^{20a, -C(=O)NHR^{20a, -C(=O)O-R^{20a, -NHS(=O)₂R^{20a, -NHR^{20b}, фталімідо, -(O-алкіл)_r, -O-алкіл-OH, -(O-алкіл)_r-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-алкіл-R^{20c}, -S-алкіл-R^{20c}, -S(=O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; та}}}}}}}}}}}}

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R^{20a} являє собою C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, або C₂-C₂₀алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами гало, C₁-C₄алкіл, арил, гетероарил або -NHR^{20b};

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²¹ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, C₁-C₂₀алкокси, C₁-C₂₀тіалкокси, -OH, -CN, гало, галоалкіл, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -C(=O)O-алкіл, -C(=O)алкіл, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²², та

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)_r-алкіл, HO-(алкіл-O)_r-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-;

R²³ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, F, Cl, Br, I, галоалкіл, -NH₂, -NHR^{23a}, -N(R^{23a})₂, -N₃, -NO₂, -CN, -CNO, -CNS, -C(=O)OR^{23a}, -C(=O)R^{23a}, -OC(=O)R^{23a}, -N(R^{23a})C(=O)R^{23a}, -C(=O)N(R^{23a})₂, уреїдо, -OR^{23a}, -SR^{23a}, -S(=O)₂-(C₁-C₆алкіл), -S(=O)₂-арил, та -S(=O)₂-N(R^{23a})₂;

R^{23a} являє собою H або C₁-C₆алкіл;

альтернативно, два R^{23a} можуть бути об'єднані разом з N атомом, до якого вони прикріплені, з утворенням 5-7-членної гетероциклічної групи; та

г являє собою 2, 3, 4 або 5,

У додаткових втіленнях, даний винахід забезпечує сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомерну або таутомерну форму, де:

R¹ являє собою C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, або C₃-C₇циклоалкіл;

R² являє собою H;

Q являє собою -B(OH)₂, -B(OR¹⁴)₂, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 2 до 20 атомів вуглецю, та необов'язково гетероатом, який може являти собою N, S, або O;

R¹⁴ являє собою H, C₁-C₄алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, або аралкіл;

X являє собою $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, $R^A OC(=O)-$, $R^A SC(=O)-$, або R^A ;
 R^A являє собою C_1-C_{20} алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;
 C_2-C_{20} алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;
 C_2-C_{20} алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R^{20} ;
карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ; або
гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ;
 R^{20} вибирають з групи, що включає:
 $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-S(=O)R^{20a}$, $-S(=O)_2R^{20a}$, $-S(=O)_2NHR^{20a}$, $-SC(=O)R^{20a}$, $-C(=O)R^{20a}$, $-C(=O)NHR^{20a}$, $-C(=O)O-$
 R^{20a} , фталімідо-, $-(O-алкіл)_r-$, $-O-алкіл-OH$, $-(O-алкіл)_r-OH$,
 $-OR^{20c}$, $-SR^{20c}$, $-O-алкіл-R^{20c}$, $-S-алкіл-R^{20c}$, $-S(=O)-R^{20c}$, $-S(=O)_2-R^{20c}$, $-S(=O)_2NHR^{20c}$, $-SC(=O)R^{20c}$, $-$
 $C(=O)R^{20c}$, $-C(=O)OR^{20c}$, $-C(=O)NHR^{20c}$, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ; та
гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ;
 R^{20a} являє собою C_1-C_{20} алкіл, C_2-C_{20} алкеніл, або C_2-C_{20} алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл,
необов'язково заміщений однією або більше групами гало, C_1-C_4 алкіл, арил, гетероарил або $-NHR^{20b}$;
 R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ; або
гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R^{22} ;
 R^{22} вибирають з групи, що включає:
 C_1-C_{10} алкіл, C_2-C_{10} алкеніл, C_2-C_{10} алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно,
діалкіламіно, карбоксил, алкіл- $OC(=O)-$, алкіл- $C(=O)-$, арил- $OC(=O)-$, алкіл- $OC(=O)NH-$, арил- $OC(=O)NH-$, алкіл-
 $C(=O)NH-$, алкіл- $C(=O)O-$, (алкіл- O) $_r$ -алкіл, $HO-(алкіл-O)_r$ -алкіл-, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-N_3$, $-CNO$, $-CNS$, алкіл- $S(=O)-$,
алкіл- $S(=O)_2-$, $H_2NS(=O)-$, та $H_2NS(=O)_2-$; та
 $г$ являє собою 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.
У додаткових втіленнях:
 X являє собою $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$ або R^A ; R^A являє собою C_1-C_{14} алкіл, необов'язково
заміщений з допомогою R^{20} ; R^{20} являє собою $-(O-алкіл)_r-OH$ або $-(O-алкіл)_r-(O-алкіл)$; та $г$ являє собою 1, 2, 3, 4
або 5. У додаткових втіленнях, O -алкіл являє собою метокси, етокси або пропокси.
У додаткових втіленнях, даний винахід забезпечує сполуки Формули (I) або їх фармацевтично прийнятні
солі, стереоізомерні або таутомерні форми, де:
 R^1 являє собою 2-пропіл;
 R^2 являє собою $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH-NO_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)NH_2$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CONH_2$, $-$
 CH_2NH_2 , або $-CH_2NR^9R^{10}$;
 R^9 являє собою H ;
 R^{10} являє собою метил- $C(=O)-$, етил- $C(=O)-$, пропіл- $C(=O)-$, бутил- $C(=O)-$, пентил- $C(=O)-$, 2-
(етоксикарбоніл)етил- $C(=O)-$, 4-метил-феніл- $C(=O)-$, циклопропіл- $C(=O)-$, 4-фтор-феніл- $C(=O)-$, 4- H_2NSO_2 -
феніл- $C(=O)-$, 4- H_3CSO_2 -феніл- $C(=O)-$, 4-феніл-феніл- $C(=O)-$, 3,4-диметокси-бензил- $C(=O)-$, 3-піридиніл- $C(=O)-$,
2-(гідрокси)-піридин-3-іл- $C(=O)-$, 6-(морфоліно)-піридин-3-іл- $C(=O)-$, 2-(піридин-4-іл)тіазол-4-іл- $C(=O)-$, 2-
піразиніл- $C(=O)-$, 2,5-диметил-піразоліл- $C(=O)-$, n -метил-2-піроліл- $C(=O)-$, 2-піролідиніл- $C(=O)-$, 2-тіофеніл-
 $C(=O)-$, 5-ізоксазоліл- $C(=O)-$, 4-(тетразол-5-іл) феніл- $C(=O)-$, (5-тетразоліл) $CH_2-C(=O)-$, $N-H_3CSO_2$ -піперидиніл-
 $C(=O)-$, бутил- $OC(=O)-$, (бензил)- $OC(=O)-$, (9-флуоренілметил)- $OC(=O)-$, пентил- $NHC(=O)-$, пропіл- $NHC(=O)-$,
феніл- $NHC(=O)-$, 4-метил-феніл- $NHC(=O)-$, метил- $S(=O)_2-$, 4-фтор-феніл- $S(=O)_2-$, 4-ціано-феніл- $S(=O)_2-$, 1-
метил-імідазол-4-іл- $S(=O)_2-$, 2-тіофеніл- $S(=O)_2-$, (4-метил-феніл)- $NHC(=O)NH-S(=O)_2-$, та (4-метил-феніл)-
 $S(=O)_2MNC(=O)-$,
альтернативно, R^9 та R^{10} разом з N атомом, до якого вони прикріплені, утворюють піроліл або піразоліл;
 Q являє собою $-B(OH)_2$, пінандіол борний складний ефір, біциклогексил-1,1'-діол борний складний ефір,
або 1,2-дициклогексил-етан-1,2-діол борний складний ефір;
 X являє собою $R^A C(=O)-$, $R^A NHC(=O)-$, $R^A S(=O)_2-$, або $R^A OC(=O)-$;
 R^A являє собою CH_3- , C_2H_5- , C_3H_7- , C_4H_9- , $C_5H_{11}-$, $C_6H_{13}-$, $C_7H_{15}-$, $C_8H_{17}-$, $C_9H_{19}-$, $C_{10}H_{21}-$, $C_{11}H_{23}-$, $C_{12}H_{25}-$,
 $C_{13}H_{27}-$, адамантил-, біциклопептаніл-,
 C_{1-3} алкіл, заміщений з допомогою R^{20} ;
 C_{2-10} алкеніл, заміщений з допомогою R^{20} ;
циклопропіл, заміщений з допомогою 0-3 R^{21} ;
циклопентил, заміщений з допомогою 0-2 R^{21} ;
циклогексил, заміщений з допомогою 0-2 R^{21} ;
феніл, заміщений з допомогою 0-3 R^{21} ;
нафтил-, заміщений з допомогою 0-2 R^{21} ;
піразиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
хінолініл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
імідазоліл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
тетрагідрофураніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
оксотіазолідиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
бензотіазоліл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
тіазоліл, заміщений з допомогою 0-2 R^{21} ;
ураніл, заміщений з допомогою 0-2 R^{21} ;
піролідиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
піперидиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
піперазиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ; або
піридиніл, заміщений з допомогою 0-1 R^{21} ;
 R^{20} вибирають з групи, що включає:
гідрокси-, метокси-, етокси-, пропокси-, бутокси-, пентокси-, гексилокси-, гептилокси-, октилокси-,
метоксіетокси-, метоксіетоксіетокси-, метил- $S-$, етил- $S-$, октил- $S-$, метил- $C(=O)S-$, (ацетиламіно)метил- $S-$,

аміно-, метиламіно-, диметиламіно-, метил-C(=O)-, фенол-C(=O)-, (H₃CSO₂)феніл-C(=O)-, тіофеніл-C(=O)-, метил-OC(=O)-, етил-OC(=O)-, бутил-OC(=O)NH-, метил-C(=O)NH-, метоксиетокси-метил-C(=O)NH-, H₂NC(=O)-, метил-NHC(=O)-, етил-NHC(=O)-, пропіл-NHC(=O)-, фенол-NHC(=O)-, H₂NC(=O)NH-, H₂NS(=O)₂-, октил-S(=O)₂-, феніл-S(=O)₂-, метилфеніл-S(=O)₂-, тіофеніл-S(=O)₂-, циклопентил-, циклогексил-, циклогептил-, адамантил-, біциклогептаніл-, циклопентеніл-, феніл-, метокси-феніл-, метил-феніл-, диметил-феніл-, етил-феніл-, пропіл-феніл-, бутил-феніл-, фтор-феніл-, дифтор-феніл-, хлор-феніл-, бром-феніл-, йод-феніл-, диметиламіно-феніл-, циклогексилокси-, 2-ізопропіл-5-метил-циклогексилокси-, нафтил-, метоксинафтил-, нафтилокси-, фенокси-, (метил-феніл)окси-, (етил-феніл)окси-, (пропіл-феніл)окси-, (бутил-феніл)окси-, (фтор-феніл)окси-, (хлор-феніл)окси-, (бром-феніл)окси-, нафтил-S-, бензил-S-, (метил-феніл)метил-S-, піримідиніл-S-, піперидиніл-, н-метил-піперидиніл-, н-пропіл-піперидиніл-, фталімідо-, тіофеніл-, метил-тіофеніл-, імідазоліл-, фураніл-, тетразоліл-, оксопіролідиніл-, індоліл-, та метил-індоліл-; та

R²¹ вибирають з групи, що включає:

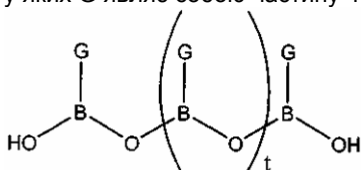
метил-, етил-, пропіл-, бутил-, пентил-, гексил-, гептил-, етеніл-, пропеніл-, бутеніл-, метокси-, етокси-, пропокси-, фенокси-, фтор-, хлор-, бром-, метил-C(=O)-, бутил-OC(=O)-, бутил-OC(=O)NH-, феніл-, метоксифеніл-, фторфеніл-, хлорфеніл-, бромфеніл-, піроліл- та піридиніл-.

Зрозуміло, що певні особливості даного винаходу, які для ясності описані у контексті окремих втілень, також можуть бути представлені у поєднанні в одному втіленні. Навпаки, різні особливості даного винаходу, які для стислості описані у контексті одного втілення, також можуть бути представлені окремо або у будь-якій прийнятній субкомбінації.

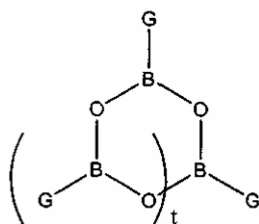
Як використано у даному описі, вираз "борна кислота" відноситься до сполуки, що містить B(OH)₂ залишок. У деяких втіленнях сполуки борної кислоти можуть утворювати олігомерні ангідриди шляхом дегідратації борного залишку. Наприклад, Snyder та інші, J. Am Chem Soc, 1958, 80, 3611 описують олігомерні арилборні кислоти. Таким чином, якщо не зазначено інше, "борна кислота" або хімічна формула, що містить B(OH)₂ залишок, як передбачається, включає вільні борні кислоти, олігомерні ангідриди, включаючи, серед інших, димери, тримери, тетрамери та їх суміші.

Як використано у даному описі, "ангідрид борної кислоти" або "борний ангідрид" відноситься до сполуки, що утворюють шляхом поєднання двох або більше молекул сполук борної кислоти Формули (I), із втратою однієї або більше молекул води з залишків борної кислоти. При контакт з водою, сполука ангідриду борної кислоти може бути гідратована до вивільнення вільної сполуки борної кислоти. У деяких втіленнях структура ангідриду борної кислоти може містити дві, три, чотири або більше одиниць борної кислоти та може мати циклічну або лінійну конфігурацію. У деяких втіленнях сполука ангідриду борної кислоти існує головним чином у одній олігомерній формі; однак, ангідриди борної кислоти також включають суміші різних олігомерних ангідридів борної кислоти, також як і вільні борні кислоти.

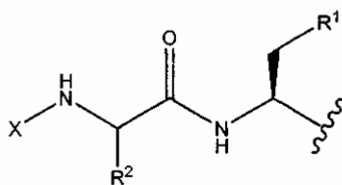
Необмежуючі приклади ангідридів борної кислоти даного винаходу включають сполуки Формули (II) та (III), у яких G являє собою частину Формули (IV) та t являє собою від 0 до 10 або 1,2,3 або 4.



(II)



(III)



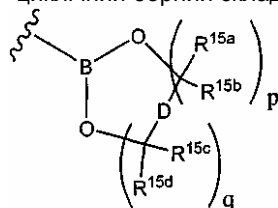
(IV)

У деяких втіленнях принаймні близько 80% борної кислоти, присутньої у сполуці ангідриду борної кислоти, існує у одній олігомерній ангідридній формі. У додаткових втіленнях, принаймні приблизно 85, приблизно 90, приблизно 95 або приблизно 99% борної кислоти, присутньої у сполуці ангідриду борної кислоти, існує у одній олігомерній ангідридній формі. У деяких втіленнях сполука ангідриду борної кислоти складається головним чином з одного олігомерного ангідриду борної кислоти. У ще більш додаткових втіленнях, сполука ангідриду борної кислоти складається з одного олігомерного ангідриду борної кислоти. У додаткових втіленнях, сполука ангідриду борної кислоти містить боксін Формули (III), де t являє собою 1.

Сполука ангідриду борної кислоти може бути одержана з відповідної сполуки борної кислоти, піддаючи умовам дегідратування, включаючи, наприклад, кристалізацію, ліофілізацію, нагрівання та/або обробку

сушильним агентом. Деякі прийнятні для кристалізації розчинники включають етилацетат, дихлорметан, гексани, ефір, бензол, ацетонітрил, етанол та їх суміші.

Як використано у даному описі, вираз "борний складний ефір" або "складний ефір борної кислоти" відноситься до складно-ефірного похідного сполуки борної кислоти. Як використано у даному описі, "циклічний борний складний ефір", як передбачається, означає стабільну циклічну борну частину загальної формули - B(OR)(OR), де два R замісники зв'язані разом, утворюючи циклічний залишок (такий як, наприклад, 3- - 10-членна циклоалکیلна група), необов'язково додатково заміщеним одним або більше замісниками або сконденсований з (поділяючи принаймні один зв'язок) одним або більше додатковими карбоциклічними або гетерокарбоциклічними групами. Циклічний борний складний ефір може містити від 2 до 20 атомів вуглецю та необов'язково гетероатом, який може являти собою N, S, або O. Циклічні борні складні ефіри добре відомі у даному рівні техніки. Приклади циклічних борних складних ефірів включають, серед інших, пінандіол борний складний ефір, пінакол борний складний ефір, 1,2-етандіол борний складний ефір, 1,3-пропандіол борний складний ефір, 1,2-пропандіол борний складний ефір, 2,3-бутандіол борний складний ефір, 1,1,2,2-тетраметилетандіол борний складний ефір, 1,2-діізопропілетандіол борний складний ефір, 5,6-декандіол борний складний ефір, 1,2-дициклогексилетандіол борний складний ефір, біциклогексил-1,1'-діол, діетаноламін борний складний ефір та 1,2-дифеніл-1,2-етандіол борний складний ефір. У деяких втіленнях "циклічний борний складний ефір" має Формулу (II-a):



(II-a)

де:

D являє собою відсутній член, O, S, NR¹⁶, або CR^{15e}R^{15f},

R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, R^{15f} кожен незалежно являє собою H, C₁-C₁₀алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, арил або гетероарил, де зазначений C₁-C₁₀алкіл, C₃-C₁₀циклоалкіл, арил або гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил;

або R^{15a} та R^{15b} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил;

або R^{15c} та R^{15d} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил;

або R^{15b} та R^{15c} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, та проміжною D частиною утворюють арил, гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил;

R¹⁶ являє собою H або C₁-C₆алкіл; та

p та q кожен незалежно являє собою 1, 2 або 3.

У деяких втіленнях D являє собою відсутній член.

У деяких втіленнях D являє собою NR¹⁶.

У деяких втіленнях D являє собою NH.

У деяких втіленнях D являє собою CH₂.

У деяких втіленнях R^{15a} та R^{15b} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил; та R^{15c} та R^{15d} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил.

У деяких втіленнях R^{15a} та R^{15b} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил; та R^{15c} та R^{15d} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

У деяких втіленнях D являє собою відсутній член та R^{15b} та R^{15c} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють арил, гетероарил, C₃-C₁₀циклоалкіл або 3- - 10-членну гетероциклоалکیلну групу, кожна з яких необов'язково заміщена з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил.

У деяких втіленнях D являє собою відсутній член та R^{15b} та R^{15c} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл, необов'язково заміщений з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси, OH, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, арил, або гетероарил.

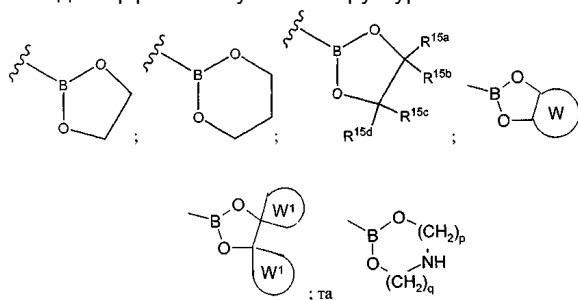
У деяких втіленнях D являє собою відсутній член та R^{15b} та R^{15c} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₃-C₁₀циклоалкіл, необов'язково заміщений з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало, C₁-C₄алкіл.

У деяких втіленнях D являє собою відсутній член та R^{15b} та R^{15c} разом з атомами C, до яких вони прикріплені, утворюють C₇-C₁₀біциклічну циклоалکیلну групу, необов'язково заміщену з допомогою 1, 2, 3 або 4 груп гало або C₁-C₄алкіл.

У деяких втіленнях p та q кожен являє собою 1.

У деяких втіленнях принаймні один з R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} відрізняється від H.

Додаткові приклади "циклічних борних складних ефірів", як визначено у даному описі, включають, борні складні ефіри з наступними структурами:



де: W являє собою заміщене або незаміщене C_4 - C_{10} циклоалکیلне кільце або заміщене або незаміщене фенільне кільце; W^1 являє собою, незалежно у кожному випадку, заміщене або незаміщене C_3 - C_6 циклоалکیلне кільце. Групи R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{15e} , R^{15f} , p та q приймають значення, описані вище.

Як використано у даному описі, термін "алкіл" або "алкілен" відноситься до насиченої вуглеводневої групи, яка є нерозгалуженою або розгалуженою. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, *n*-пропіл та ізопропіл), бутіл (наприклад, *n*-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл), пентил (наприклад, *n*-пентил, ізопентил, неопентил) та подібні. Алкільна група може містити від 1 до приблизно 20, від 2 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4, або від 1 до приблизно 3 атомів вуглецю.

Як використано у даному описі, "алкеніл" відноситься до алкільної групи, що має один або більше подвійних вуглець-вуглець зв'язків. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл, бутадієніл, пентадієніл, гексадієніл та подібні.

Як використано у даному описі, "алкініл" відноситься до алкільної групи, що має один або більше потрійних вуглець-вуглець зв'язків. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл та подібні.

Як використано у даному описі, "галоалкіл" відноситься до алкільної групи, що має один або більше галогенових замісників. Приклади галоалкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 та подібні. Алкільна група, у якій всі атоми водню заміщені галогеновими атомами, можуть називатися як "пергалоалкіл." Приклади пергалоалкільних груп включають CF_3 та C_2F_5 .

Як використано у даному описі, "карбоциклільні" групи являють собою насичені (тобто такі, що не містять подвійних та потрійних зв'язків) або ненасичені (тобто такі, що містять один або більше подвійних та потрійних зв'язків) циклічні вуглеводневі залишки. Карбоциклільні групи можуть бути моно- або поліциклільними. Приклади карбоциклільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, 1,3-циклопентадієніл, циклогексеніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил, феніл та подібні. Карбоциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, "арил") або неароматичними (наприклад, "циклоалкіл"). У деяких втіленнях карбоциклільні групи можуть мати від 3 до приблизно 20, від 3 до приблизно 10, або від 3 до приблизно 7 атомів вуглецю.

Як використано у даному описі, "арил" відноситься до ароматичних карбоциклільних груп, включаючи моноциклільні або поліциклільні ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантренил, інданіл, інденіл та подібні. У деяких втіленнях арильні групи мають від 6 до приблизно 18 кільце-утворюючих атомів вуглецю. Як використано у даному описі, "циклоалкіл" відноситься до неароматичних карбоциклільних груп, включаючи циклізовані алкільні, алкенільні та алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати бі- або полі-циклільні кільцеві системи. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатрієніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил та подібні. Також включеними у визначення циклоалкілу є залишки, що мають одне або більше ароматичних кілець, сконденсованих (тобто таких, що мають зв'язок, що є спільно використовуваним) до циклоалкільного кільця, наприклад, бензо похідні циклопентану (інданіл), циклогексану (тетрагідронафтил) та подібні. У деяких втіленнях циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6 або 7 кільце-утворюючих атомів вуглецю. У деяких втіленнях циклоалкільні групи можуть мати 0, 1 або 2 подвійних або потрійних кільце-утворюючих зв'язків. Як використано у даному описі, "гетерокарбоциклільні" групи можуть бути насиченими або ненасиченими карбоциклільними групами, де один або більше кільце-утворюючих атомів вуглецю карбоциклільної групи заміщені гетероатомом, таким як O, S, або N. Гетерокарбоциклільні групи можуть бути ароматичними (наприклад, "гетероарил") або неароматичними (наприклад, "гетероциклоалкіл"). Гетерокарбоциклільні групи можуть відноситися до гідрогенованих та частково гідрогенованих гетероарильних груп. Крім того, гетерокарбоциклільні групи можуть містити до принаймні одного гетероатому, від приблизно 1 до приблизно 20, від приблизно 2 до приблизно 10, або від приблизно 2 до приблизно 7 атомів вуглецю, та можуть бути прикріплені через атом вуглецю або гетероатом. Приклади гетерокарбоциклільних груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксалідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл та подібні.

Як використано у даному описі, "гетероарильні" групи являють собою ароматичні гетерокарбоциклільні групи та включають моноциклільні та поліциклільні ароматичні вуглеводні, які мають принаймні один гетероароматичний кільцевий член, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають, без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, фуріл, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, піроліл, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл,

тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл та подібні. У деяких втіленнях гетероарильні групи можуть мати від 3 до приблизно 20 кільце-утворюючих атомів вуглецю, та у додаткових втіленнях від приблизно 3 до приблизно 12 кільце-утворюючих атомів вуглецю. У деяких втіленнях гетероарильні групи мають від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3, або від 1 до 2 гетероатомів.

Як використано у даному описі, "гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичної гетерокарбоциклільної групи, що включає циклізовані алкілну, алкенільну та алкінілну групи, де один або більше кільце-утворюючих атомів вуглецю заміщені гетероатомом, таким як O, N, або S атом. Кільце-утворюючий вуглець та гетероатоми, такі як S та N, додатково можуть бути окислені у гетероциклоалкільному залишку. Наприклад, кільце-утворюючий вуглець або гетероатом можуть нести одну або дві оксо або сульфідні залишки (наприклад, $>C=O$, $>S=O$, $>S(=O)_2$, $N \rightarrow O$, тощо). Також включеними у поняття гетероциклоалкілу є залишки, які мають одне або більше ароматичних кілець, сконденсованих (тобто таких, що мають зв'язок, що є спільно використовуваним) до неароматичного гетероциклічного кільця, наприклад фталімідил, нафталімідил піромеллітовий діімідил, фталаніл та бензо похідні насичених гетероциклів, такі як індоленова та ізоіндоленова групи. У деяких втіленнях гетероциклоалкільні групи мають від 3 до приблизно 20 кільце-утворюючих атомів. У деяких втіленнях гетероциклоалкільні групи мають 3, 4, 5, 6 або 7 кільце-утворюючих атомів. У деяких втіленнях гетероциклоалкільні групи мають 0, 1 або 2 подвійних або потрійних кільце-утворюючих зв'язків.

Як використано у даному описі, "гало" або "галоген" включають фтор, хлор, бром та йод.

Як використано у даному описі, "алкокси" відноситься до -O-алкільної групи. Приклади алкокси груп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси та ізопропокси), трет-бутокси та подібні. У деяких втіленнях алкокси групи мають від 1 до 20, від 1 до 12, від 1 до 8, від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Як використано у даному описі, "алкоксіалкокси" відноситься до -O-алкіл-O-алкільної групи.

Як використано у даному описі, "тіоалкокси" відноситься до алкокси групи, у якій O атом заміщений S атомом.

Як використано у даному описі, "арилокси" відноситься до -O-арильної групи. Прикладом арилокси групи є фенокси група.

Як використано у даному описі, "тіоарилокси" відноситься до арилокси групи, у якій O атом заміщений S атомом.

Як використано у даному описі, "аралкіл" відноситься до алкільної частини, заміщеної арильною групою. Приклади аралкільних груп включають бензильну та нафтилметильну групи. У деяких втіленнях аралкільні групи мають від 7 до 11 атомів вуглецю.

Як використано у даному описі, "аміно" відноситься до -NH₂ групи. "Алкіламіно" відноситься до аміно групи, заміщеної алкільною групою та "діалкіламіно" відноситься до аміно групи, заміщеної двома алкільними групами. Навпаки, "аміноалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної аміно групою.

Як використано у даному описі, "карбоніл" відноситься до $>C=O$.

Як використано у даному описі, "карбокси" або "карбоксил" відноситься до -COOH.

Як використано у даному описі, "гідрокси" відноситься до -OH.

Як використано у даному описі, "меркапто" відноситься до -SH.

Як використано у даному описі, "уреїдо" відноситься до -NHCONH₂.

Як використано у даному описі, "сульфініл" відноситься до $>SO$.

Як використано у даному описі, "сульфоніл" відноситься до $>SO_2$.

Як використано у даному описі, "окси" відноситься до -O-.

Зазначені вище хімічні терміни можуть бути об'єднані відповідно до залишків, що містять комбінацію хімічних груп. Цей комбінований термін в основному читають таким чином, щоб було зрозуміло, що процитований термін являє собою замісник наступного терміну. Наприклад, "алкілкарбонілаалкеніл" відноситься до алкенільної групи, заміщеної карбонільною групою, яка в свою чергу заміщена алкільною групою. Наступні терміни також можуть слугувати прикладами таких комбінацій.

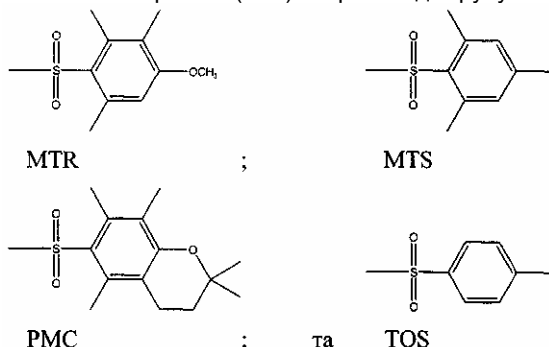
Як використано у даному описі, "карбоцикліалалкіл" відноситься до алкільної частини, заміщеної карбоциклільною групою. Приклади карбоцикліалалкільних груп включають "аралкіл" (алкіл, заміщений групою арил) та "циклоалкілалкіл" (алкіл, заміщений групою циклоалкіл).

Як використано у даному описі, "карбоцикліалалкеніл" відноситься до алкенільної частини, заміщеної карбоциклільною групою. Приклади карбоцикліалалкенільних груп включають "аралкеніл" (алкеніл, заміщений арилом) та "циклоалкілалкеніл" (алкеніл, заміщений циклоалкілом).

Як використано у даному описі, "карбоцикліалалкініл" відноситься до алкінільної частини, заміщеної карбоциклільною групою. Приклади карбоцикліалалкінільних груп включають "аралкініл" (алкініл, заміщений арилом) та "циклоалкілалкініл" (алкініл, заміщений циклоалкілом).

Як використано у даному описі, "гетерокарбоцикліалалкіл" відноситься до алкільної частини, заміщеної гетерокарбоциклільною групою. Приклади гетерокарбоцикліалалкільних груп включають "гетероарилалкіл" (алкіл, заміщений групою гетероарил) та "гетероциклоалкілалкіл" (алкіл, заміщений групою гетероциклоалкіл). Як використано у даному описі, "гетерокарбоцикліалалкеніл" відноситься до алкенільної частини, заміщеної гетерокарбоциклільною групою. Приклади гетерокарбоцикліалалкенільних груп включають "гетероарилалкеніл" (алкеніл, заміщений гетероарилом) та "гетероциклоалкілалкеніл" (алкеніл, заміщений гетероциклоалкілом). Як використано у даному описі, "гетерокарбоцикліалалкініл" відноситься до алкінільної частини, заміщеної гетерокарбоциклільною групою. Приклади гетерокарбоцикліалалкінільних груп включають "гетероарилалкініл" (алкініл, заміщений гетероарилом) та "гетероциклоалкінілалкіл" (алкініл, заміщений гетероциклоалкілом). Як використано у даному описі, вираз "захисна група" відноситься до хімічної функціональної групи, яка може бути селективно прикріплена та видалена з функціональних груп, таких як гідроксильні групи, аміно групи та карбоксильні групи. Захисні групи звичайно вводять у хімічну сполуку для того, щоб зробити таку

функціональну групу інертною до умов хімічної реакції, якій піддають сполуку. Будь-які захисні групи можуть бути використані даним винаходом. Захисна група аміно частини може називатися як "аміно-захисна група" та захисна група гуанідинової частини може називатися як "гуанідино-захисна група." Аміно- та гуанідино-захисні групи можуть мати формули арил-SO₂-, алкіл-SO₂-, арил-C(=O)-, аралкіл-C(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, аралкіл-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)-, арил-NHC(=O)-, алкіл-NHC(=O)- та подібні, де зазначені алкільна, арильна та аралкільна групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Приклади аміно- та гуанідино-захисних груп можуть також включати трет-бутилоксикарбоніл (BOC), флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc), бензилоксикарбоніл (Cbz) та фталімідо групу. Інші захисні групи включають наступні частини:

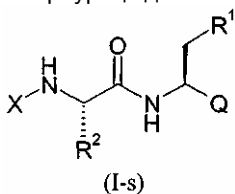


Додаткові представники захисних груп можуть бути знайдені у T.W. Green та P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє вид., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), яке включено у даний опис посиланням у всій його повноті.

Як використано у даному описі, "заміщений" показує, що принаймні один атом водню хімічної група заміщений неводневою частиною. Приклади замісників включають F, Cl, Br, I, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкеніл, C₁-C₆алкініл, галоалкіл, NR^ER^F, N₃, NO₂, CN, CNO, CNS, C(=O)OR^E, R^ECO, R^EC(=O)O, R^ECONR^E, R^ER^FNCO, уреїдо, OR^E, SR^E, SO₂-алкіл, SO₂-арил та SO₂-NR^ER^F, де R^E та R^F кожен незалежно являє собою H або C₁-C₆алкіл. Альтернативно, R^E та R^F можуть бути об'єднані з атомом азоту, до якого вони прикріплені, з утворенням 5-7 членного гетероциклічного кільця, наприклад піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл та н-метилпіперазиніл. Коли хімічна група, як представлено у даному описі, є "заміщеною", вона може бути навіть повністю заміщена, за умови, що одержана сполука являє собою стабільну сполуку або стабільну структуру; наприклад, метильна група може бути заміщена з допомогою 1, 2 або 3 замісників, метиленова група може бути заміщена з допомогою 1 або 2 замісників, фенільна група може бути заміщена з допомогою 1, 2, 3, 4 або 5 замісників, та подібні. Як використано у даному описі, "відхідна група" відноситься до будь-якої групи, яка може бути заміщена нуклеофілом при нуклеофільному заміщенні. Приклади відхідних груп включають, гало (F, Cl, Br, I), гідроксил, алкокси, меркапто, тіоалкокси, трифлат, алкілсульфоніл, заміщений алкілсульфонат, арилсульфонат, заміщений арилсульфонат, гетероциклосульффонат або трихлорацетімідат. Відповідні приклади включають п-(2,4-динітроаніліно)бензолсульфонат, бензолсульфонат, метилсульфонат, п-метилбензолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, трихлорацетімідат, ацилокси, 2,2,2-трифторетансульфонат, імідазолсульфоніл та 2,4,6-трихлорфеніл.

Як використано у даному описі "стійка сполука" або "стійка структура" відноситься до сполуки, яка є достатньо міцною для того, щоб перенести виділення до прийнятного ступеню чистоти з реакційної суміші та переважно піддається формулюванню у ефективний терапевтичний агент. Даний винахід відноситься тільки до стійких сполук. Сполуки, представлені у даному описі, можуть бути асиметричними (наприклад, можуть мати один або більше стереоцентрів). Якщо не зазначено інше, мають на увазі всі стереоізмери, такі як енантіомери та діастереомери. Сполуки даного винаходу, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені у оптично активній або рацемічній формах. Способи одержання оптично активних форм з оптично активних вихідних матеріалів відомі у даному рівні техніки, такі як шляхом розділення рацемічних сумішей або стереоселективними синтезами. Багато геометричних ізомерів олефінів, C=N подвійні зв'язки, та подібні також можуть бути присутніми у сполуках, представлених у цьому описі, та всі такі стійкі ізомери розглянуті у даному винаході. Цис та транс геометричні ізомери сполук даного винаходу описані та можуть бути виділені як суміш ізомерів або як окремі ізомерні форми.

Окрім описаного вище, сполуки, представлені у даному описі, можуть мати асиметричні центри, які приводять до утворення одного енантіомеру сполуки Формули (I), демонструючи більшу біологічну активність, ніж протилежний енантіомер. Обидві конфігурації розглядаються як частина даного винаходу. Наприклад, R² замісник сполуки Формули (I) може існувати у або S або R конфігурації. Прикладом кращої енантіомерної конфігурації даного винаходу є сполука Формули (I-s):



але винахід не обмежується до цього прикладу. При необхідності, розділення рацемічного матеріалу може бути досягнуте способами, відомими у даній галузі техніки.

Сполуки даного винаходу також можуть включати таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери. Таутомерні форми можуть бути у рівновазі або стерично заблоковані у одну форму відповідним заміщенням.

Сполуки даного винаходу також можуть включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються у проміжних

сполуках або кінцевих сполуках. Ізотопи включають такі атоми, що мають той самий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій та дейтерій.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується у даному описі з посиланням на ті сполуки, матеріали, композиції та/або лікарські форми, які є, у розумних медичних межах, прийнятними до застосування у контакті з тканинами людських істот та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, або іншої проблеми або ускладнення, порівнянні з прийнятим співвідношенням користь/ризик. Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених у цьому описі. Як використано у даному описі, "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до похідних розкритих сполук, де вихідна сполука є модифікованою шляхом перетворення існуючої кислотної або основної частини до її сольової форми. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, без обмеження, солі неорганічних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; та подібні. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонійні солі вихідної сполуки, утвореної, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайно використовувані нетоксичні солі включають такі, що походять з неорганічних кислот, таких як соляна, бромводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна та подібні; та солі, одержані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, пальмітинова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, оксалинова, ізетіонова та подібні. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основну або кислотну частину з допомогою загальновідомих хімічних методів. В основному, такі солі можуть бути одержані введенням у реакцію вільної кислотної або основної форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або у органічному розчиннику, або у їх суміші; в основному, кращим є неводне середовище, таке як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Перелік прийнятних солей знайдений у Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-те вид, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, стор.1418 та у Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), розкриття кожного з яких включене у даний опис шляхом посилання.

Синтез

Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі та сольвати, можуть бути одержані використовуючи відомі технології органічного синтезу та можуть бути синтезовані відповідно до будь-якого з численних можливих шляхів синтезу.

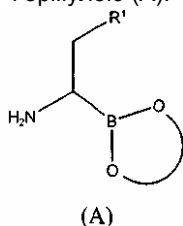
Реакції для одержання сполук даного винаходу можуть бути проведені у прийнятних розчинниках, які можуть бути легко вибрані спеціалістом, кваліфікованим у галузі техніки органічного синтезу. Прийнятні розчинники можуть бути головним чином інертними по відношенню до вихідних матеріалів (реагентів), проміжних сполук або продуктів при температурах, при яких проводять ці реакції, тобто температурах, які можуть коливатися від температури замерзання розчиннику до температури кипіння розчиннику. Дана реакція може виконуватися у одному розчиннику або суміші більше, ніж одного розчиннику. В залежності від певної стадії реакції можуть бути вибрані прийнятні розчинники для певної стадії реакції.

Одержання сполук даного винаходу може включати захист та зняття захисту різних хімічних груп. Необхідність у захисті та знятті захисту та вибір необхідної захисної групи можуть бути легко визначені спеціалістом, кваліфікованим у даній галузі техніки. Хімія захисної групи може бути знайдена, наприклад, у T.W. Greene та P.G.M. Wilts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє вид., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), який включений у даний опис шляхом посилання у всій повноті.

Реакції можна контролювати відповідно до будь-яких прийнятних способів, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, утворення продукту можна контролювати з допомогою спектроскопічних засобів, таких як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектродифузійна (наприклад, УФ-видима), або мас-спектрометрія, або з допомогою хроматографії, такої як вискоэффективна рідинна хроматографія (HPLC) або тонкошарова хроматографія. Сполуки даного винаходу можуть бути одержані відповідно до способів для одержання аміноборних кислот, їх складних ефірів та подібних сполук, описаних у даному рівні техніки, таких як у Патенті США №4.537.773 та у Патенті США №5.614.649, кожен з яких включений у даний опис шляхом посилання у всій повноті. У деяких втіленнях дані сполуки можуть бути одержані шляхом послідовного сполучення трьох фрагментів-компонентів (F1, F2, та F3).

F1 Фрагмент

Синтез сполуки даного винаходу може включати борвмісний Фрагмент (F1), що має структуру, показану Формулою (A).

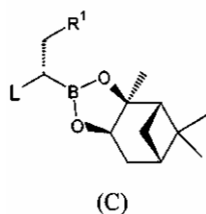
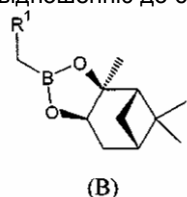


(A)

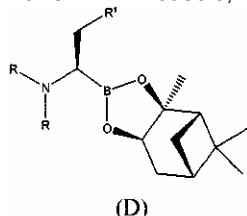
Борна складно-ефірна частина Фрагменту F1 може включати, наприклад, діольний складний ефір, такий як показаний з допомогою петлі, що з'єднує атоми кисню у Формулі (A)

Стереохімія на атомі альфа вуглецю до атому бору у Формулі (A) може контролюватися, використовуючи асиметричну борну складно-ефірну групу при одержанні Фрагменту F1. Наприклад, пінандіольні складні ефіри борної кислоти можуть полегшувати одержання, або стереохімічно чистого, або в основному стереохімічно чистого, F1 Фрагменту. Як приклад, F1 Фрагмент може бути одержаний реакцією сполуки Формули (B) (що показує пінандіолборний складний ефір, одержаний з (+)-пінандіолу) з сильною основою (такою як, наприклад,

літію діізопропіламід або літію дициклогексиламід) у присутності дихлорметану або дибромметану, що супроводжується додаванням кислоти Л'юїса, (такої як, наприклад, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ або $FeCl_2$) з одержанням сполуки Формули (C) (де L являє собою галоген), що має нововведений стереоцентр на альфа вуглеці по відношенню до бору.

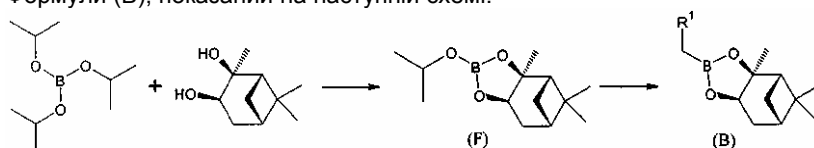


Сполука Формули (C), у свою чергу, може бути введена у реакцію з лужним амідом (наприклад, літій біс(триметилсиліл)амід, натрій біс(триметилсиліл)амід, та калій біс(триметилсиліл)амід) або іншим нуклеофілом, який ефективно інвертує новосформований стереоцентр (таким механізмом як SN_2 тип) та вводить амінну групу (NR_2) на місце гало групи (наприклад, хлору), утворюючи сполуку Формули (D) (де R може являти собою, наприклад, алкіл, δ (алкіл)з, арил, або аралкіл).



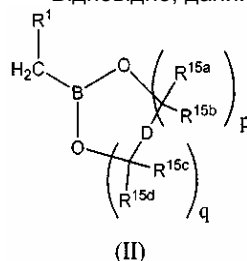
Сполука Формули (D) далі може бути введена у реакцію з агентом, здатним перетворювати NR_2 групу у NH_2 , або її сіль, з утворенням F1 Фрагменту, в основному здатного до сполучення з додатковим Фрагментом через амін. Прийнятним агентом для перетворення NR_2 групи у NH_2 може бути протонна кислота, така як HCl , коли R являє собою силільну групу (наприклад, триметилсиліл).

Сполука Формули (B) також може бути одержана відповідно до двостадійної процедури, що включає введення у реакцію триалкоксиборану, переважно триізопропоксиборану, з (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-пінандіолом, з одержанням моно-алкокси [(1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-пінандіол] боранової проміжної сполуки, де дві з цих алкокси груп триалкокси-борану замінили на (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-пінандіол. Цей змішаний пінандіол-алкокси-боран, при реакції з відповідним органометалічним похідним, таким як, наприклад, реагент Грін'єра R^1CH_2MgBr або алкіл-літій R^1CH_2Li , приводить до одержання сполуки (B) з гарними виходами та чистотою. Процес, що починається з триізопропоксиборану з одержанням проміжного змішаного пінандіол-ізопропокси-борану (F) та сполуки Формули (B), показаний на наступній схемі:

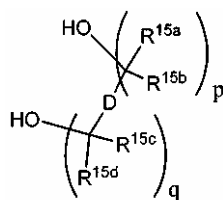


та проілюстрований у Прикладі A.2 у цьому описі.

Відповідно, даний винахід додатково направлений на способи одержання сполук Формули (II):

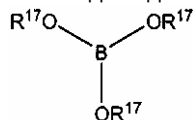


де змінні складові приймають значення, показані вище у цьому описі, шляхом способу а) введення у реакцію діолу Формули (II-b):



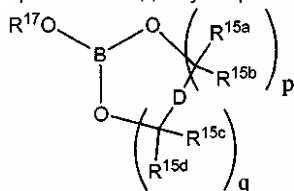
(II-b)

з відповідним триалкоксибораном Формули (II-a):



(II-a)

де кожен R^{17} являє собою, незалежно, C_1 - C_{10} алкіл або C_3 - C_{10} циклоалкіл; впродовж часу та за умов, прийнятних для утворення змішаної триалкоксиборанової проміжної сполуки Формули (II-c):



(II-c)

та введення у реакцію проміжної сполуки Формули (II-c) з або i) реагентом Формули $R^1CH_2MX^{hal}$, де M являє собою метал та X^{hal} являє собою атом галогену, або ii) реагентом Формули R^1CH_2Li , впродовж часу та за умов, прийнятних для утворення сполуки Формули (II).

У деяких втіленнях R^{17} являє собою C_1 - C_4 алкіл.

У деяких втіленнях R^{17} являє собою ізопропіл.

У деяких втіленнях діол Формули (II-b) являє собою пінандіол, пінакол, біциклогексил-1,1'-діол, 1,2-етандіол, 1,3-пропандіол, 1,2-пропандіол, 2,3-бутандіол, 1,1,2,2-тетраметилетандіол, 1,2-діізопропілетандіол, 5,6-декандіол, 1,2-дициклогексилетандіол, біциклогексил-1,1'-діол, діетаноламін, або 1,2-дифеніл-1,2-етандіол.

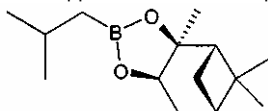
У деяких втіленнях діол Формули (II-b) являє собою пінандіол.

У деяких втіленнях Формула $R^1CH_2MX^{hal}$ ЯВЛЯЄ собою реагент Грін'яра.

У деяких втіленнях Формула $R^1CH_2MX^{hal}$ являє собою R^1CH_2MgBr .

У деяких втіленнях R^1 являє собою ізопропіл.

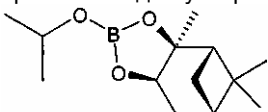
У деяких втіленнях даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки Формули (II-i):



(II-i)

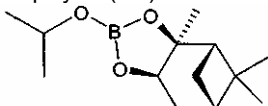
що включає:

а) введення у реакцію (1S,2S,3R, 5S)-(+)-пінандіолу з триізопропокси-бораном впродовж часу та за умов, прийнятних для утворення проміжної сполуки Формули (II-ii):



(II-ii)

та b) введення у реакцію проміжної сполуки Формули (II-ii) з ізобутил-магній бромідом впродовж часу та за умов, прийнятних для утворення сполуки Формули (II-i). У деяких втіленнях даний винахід забезпечує сполуку Формули (II-ii):



(II-ii).

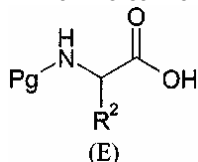
Стадії реакції можуть проводитися у будь-якому прийнятному розчиннику, який є інертним по відношенню до реагентів та продуктів та дозволяє об'єднувати реагенти при знижених температурах (наприклад, температурах холодніше, ніж кімнатна температура). Прийнятні розчинники включають ефіри, такі як диметоксиметан, тетрагідрофуран, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фуран, діетиловий ефір, диметилловий ефір етиленгліколю, діетиловий ефір етиленгліколю, диметилловий ефір діетиленгліколю, діетиловий ефір діетиленгліколю, диметилловий ефір триетиленгліколю, анізол або трет-бутил-метилловий ефір. У деяких втіленнях ефірний розчинник містить тетрагідрофуран та/або діетиловий ефір.

Реакції способів, описаних у цьому описі, можуть бути проведені при відповідних температурах, які можуть бути легко визначені спеціалістом, кваліфікованим у даному рівні техніки. Температури реакції будуть залежати від, наприклад, точок плавлення та кипіння реагентів та розчинника, якщо він використовується; термодинаміки реакції (наприклад, сильно екзотермічні реакції можуть потребувати проведення реакції при знижених температурах); та кінетики реакції (наприклад, високий бар'єр енергії активації може потребувати підвищених температур). Термін "підвищена температура" відноситься до температури, що вища за кімнатну температуру (приблизно 22°C) та "знижена температура" відноситься до температури, що нижча за кімнатну температуру. У деяких втіленнях прийнятні температури являють собою знижені температури. Реакція триалкоксиборану та діолу для одержання змішаної триалкоксиборанової проміжної сполуки може бути проведена, наприклад, при температурі від приблизно -20 до приблизно 10°C. У деяких втіленнях реакція триалкоксиборану та діолу може бути проведена при приблизно 0°C. Реакція змішаної триалкоксиборанової проміжної сполуки з органометалічним реагентом $R^1CH_2MX^{hal}$ або алкіллітійовим реагентом R^1CH_2Li може бути проведена, наприклад, при температурі від приблизно -100 до приблизно -20°C. У деяких втіленнях реакцію змішаної триалкоксиборанової проміжної сполуки та $R^1CH_2MX^{hal}$ проводять при приблизно -78°C.

Реакції способів, представлених у цьому описі, можуть бути проведені у присутності повітря або у інертній атмосфері. Зазвичай, реакції, що включають реагенти або продукти, які можуть у значній мірі реагувати з повітрям, можуть бути проведені використовуючи повітря-чутливі технології синтезу, які добре відомі спеціалісту, кваліфікованому у даному рівні техніки.

B. F2 Фрагмент

Середня частина сполуки даного винаходу може бути представлена Фрагментом F2, який сполучається із Фрагментом F1 шляхом утворення пептидного зв'язку для одержання F2-F1 проміжної сполуки. Способи сполучення цих сполук через пептидні зв'язки, або амідні зв'язки, добре відомі у даному рівні техніки та описані, наприклад, у *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, том.I., ред. Gross та інші, Academic Press, 1979. Приклад F2 Фрагменту забезпечений у Формулі (E) (Pg являє собою аміно-захисну групу, R^2 приймає значення, представлені у цьому описі). Крім того, захист аміно-групи амінокислот, використовуючи Boc або інші аміно-захисні групи, добре відомі у даному рівні техніки.



Сполуки Формули (E), які являють собою амінокислоти або амінокислотні похідні, є комерційно доступними або одержуються звичайними способами. Наприклад, аза-серіни можуть бути одержані в основному шляхом перегрупування Хофмана (реакція Хофмана) використовуючи, наприклад, аспарагін, де амід аспарагінового боку ланцюга перетворюють у амін (який може бути далі захищений). Способи проведення перегрупувань Хофмана, такі як для амінокислот, відомі у даному рівні техніки та також описані у Прикладах, представлених нижче. Крім того, аза-серіни можуть бути одержані як розкрито у Zhang та інші. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6918-6920. Вос-ціаноаргінінові похідні можуть бути одержані як розкрито у Wagenaar та інші, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4331-4338. Синтез F2 Фрагментів, де R^2 являє собою $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NR^4)NH-Y$, $-CH_2CONR^5R^6$, $-CH_2NHCONR^5R^6$, $-CH_2NR^9R^{10}$ або $-CH(R^7)ZR^8$, додатково розкриті у цьому описі. F2 Фрагменти можуть бути отримані з комерційних джерел або одержані за способами, відомими спеціалісту, кваліфікованому у даному рівні техніки.

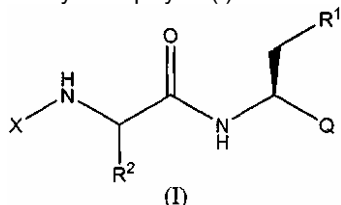
C. F3 Фрагменти

Додатковий Фрагмент (F3) може бути сполучений з F2 Фрагментом F2-F1 проміжної сполуки будь-яким з різних засобів, таких як шляхом реакції нуклеофільного заміщення або приєднання, де, наприклад, F2 містить нуклеофіль (наприклад, амін) та F3 містить електрофіль (наприклад, CO, SO_2 та подібні) та необов'язково відхідну групу (наприклад, гало, гідрокси, алкокси, алкілсульфоніл, арилсульфоніл та подібні). Прикладами F3 Фрагментів можуть бути формула R^XCOX^L , $R^XSO_2X^L$, R^XNCO або R^XHCO , (наприклад, R^X може являти собою R^A , R^B або R^C , як визначено у даному описі, та X^L може являти собою відхідну групу). Сполучення R^XCOX^L (такої сполуки, коли X^L являє собою OH) з F2-F1 проміжною сполукою може бути проведено відповідно до стандартних способів для утворення пептидного зв'язку для одержання сполуки, що має формулу F3-F2-F1, де F3 та F2 Фрагменти сполучені через амідний зв'язок. У інших втіленнях, F3 та F2 можуть бути сполучені з допомогою сульфоніламіно зв'язку, одержаного шляхом введення у реакцію $R^XSO_2X^L$ з F2-F1 проміжною сполукою, у якій аміно частина на F2-F1 проміжній сполуці заміщує X^L відхідну групу сполуки $R^XSO_2X^L$. Крім того, реакція сполуки R^XNCO з аміно частиною F2-F1 проміжної сполуки може приводити до одержання сечовинного зв'язку ($-HNCONH-$), у той час як реакція R^XHCO з аміно частиною F2-F1 проміжної сполуки, що супроводжується відновленням одержаної імінної частини, може приводити до утворення амінного зв'язку. Інші засоби проведення сполучення відомі у даному рівні техніки і також є прийнятними. F3 Фрагменти можуть бути отримані з комерційних джерел або одержані способами, відомими у даному рівні техніки.

Певні сполуки даного винаходу, де R^2 являє собою $-(CH_2)_dCH(R^7)NR^9R^{10}$, можуть бути одержані видаленням R^{10} аміно-захисної групи з утворенням відповідної сполуки зі знятим захистом, де R^{10} являє собою H. Ця сполука зі знятим захистом може бути введена у реакцію з реагентом, що має формулу $R^{10a}X^L$, де R^{10a} приймає те ж значення, що і R^{10} за винятком H, та X^L являє собою відхідну групу, таку як гало або похідне сульфоновної кислоти, або де R^{10a} та X^L взяті разом представляють, наприклад, реакційноздатний алкіл, карбоцикліл або гетерокарбоцикліл ізоціанат, або алкіл, карбоцикліл, гетерокарбоцикліл сульфонілізоціанат. Наприклад, сполука Прикладу D.26 може бути одержана шляхом зняття захисту бензилкарбонільної групи Прикладу D.16.6 з одержанням сполуки Прикладу D.17, з якого азасеріновий азот може бути пізніше ацильований.

Крім того, даний винахід забезпечує способи одержання азасеріну (наприклад, у якому R^2 являє собою -

CH₂NH₂) сполук Формули I. В основному, азасерінова група може бути утворена шляхом видалення бензилоксикарбонільної групи (-C(=O)OCH₂(C₆H₅)), яка прикріплена до одного з атомів азоту азасерінової групи (наприклад, сполуки Формули I, у якій R² являє собою -CH₂NR⁹R¹⁰ та R⁹ являє собою H, а R¹⁰ являє собою -C(=O)OCH₂(C₆H₅)). Видалення бензилоксикарбонільної групи може бути проведене обробкою відновлюючим агентом, таким як реагент гідрогенування. У деяких втіленнях реагент гідрогенування містить H₂, який необов'язково використовують у присутності металічного каталізатору (наприклад, Pd/C 10%). Крім того, гідрогенування може бути проведене у присутності протонної кислоти, такої як HCl та у прийнятному для гідрогенування розчиннику, що містить, наприклад, спиртовий та/або ефірний розчинник. У деяких втіленнях розчинник для гідрогенування містить ефір, такий як 1,4-діоксан. У додаткових втіленнях, розчинник для гідрогенування містить спирт, такий як метанол. У додаткових втіленнях, розчинник для гідрогенування містить суміш спирту та ефіру. Приклад одержання азасерінової сполуки відповідно до цього способу описаний, наприклад, у Прикладі D.17. Параметри реакції, включаючи температуру, тиск, атомосферу та подібні, легко визначаються спеціалістом, кваліфікованим у галузі хімічного синтезу, та хід реакції може контролюватися звичайними способами, включаючи, наприклад, ЯМР. Відповідно, даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки Формули (I):



де:

R¹ являє собою C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, або C₃-C₇циклоалкіл;

R² являє собою -CH₂NH₂;

Q являє собою -B(OR¹⁴)₂, або циклічний борний складний ефір, де зазначений циклічний борний складний ефір містить від 2 до 20 атомів вуглецю, та, необов'язково, гетероатом, який може являти собою N, S, або O;

R¹⁴ являє собою C₁-C₄алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, або аралкіл;

X являє собою R^AC(=O)-;

R^A являє собою C₁-C₂₀алкіл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкеніл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

C₂-C₂₀алкініл, необов'язково заміщений з допомогою R²⁰;

карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R²⁰ вибирають з групи, що включає:

-CN, гало, галоалкіл-, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, -CO₂H, -C(=O)CO₂H, -C(=O)NH₂, -C(=O)H, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -OH, -SH, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)R^{20a}, -NHC(=O)OR^{20a}, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -S(=O)R^{20a}, -S(=O)₂R^{20a}, -S(=O)₂NHR^{20a}, -SC(=O)R^{20a}, -C(=O)R^{20a}, -C(=O)NHR^{20a}, -C(=O)O-R^{20a}, -NHS(=O)₂R^{20a}, -NHR^{20b}, фталімідо, -(O-алкіл)_r, -O-алкіл-OH, -(O-алкіл)-OH, -OR^{20c}, -SR^{20c}, -O-алкіл-R^{20c}, -S-алкіл-R^{20c}, -S(O)-R^{20c}, -S(=O)₂-R^{20c}, -S(=O)₂NHR^{20c}, -SC(=O)R^{20c}, -C(=O)R^{20c}, -C(=O)OR^{20c}, -C(=O)NHR^{20c}, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹; та гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²¹;

R^{20a} являє собою C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл або C₂-C₂₀алкініл; де зазначений алкіл, алкеніл, або алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами гало, C₁-C₄алкіл, арил, гетероарил або -NHR^{20b};

R^{20b} являє собою аміно-захисну групу;

R^{20c} являє собою карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²; або

гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²¹ вибирають з групи, що включає:

C₁-C₂₀алкіл, C₂-C₂₀алкеніл, C₂-C₂₀алкініл, C₁-C₂₀алкокси, C₁-C₂₀тіалкокси, -OH, -CN, гало, галоалкіл, -NH₂, -NH(алкіл), -N(алкіл)₂, -NHC(=O)O-алкіл, -NHC(=O)алкіл, -C(=O)O-алкіл, -C(=O)алкіл, -S(=O)-алкіл, -S(=O)₂-алкіл, -S(=O)-арил, -S(=O)₂-арил, карбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²², та гетерокарбоцикліл, необов'язково заміщений з допомогою 1-5 R²²;

R²² вибирають з групи, що включає:

C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкініл, феніл, гало, галоалкіл, алкокси, тіалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбоксил, алкіл-OC(=O)-, алкіл-C(=O)-, арил-OC(=O)-, алкіл-OC(=O)NH-, арил-OC(=O)NH-, алкіл-C(=O)NH-, алкіл-C(=O)O-, (алкіл-O)-алкіл, HO-(алкіл-O)-алкіл-, -OH, -SH, -CN, -N₃, -CNO, -CNS, алкіл-S(=O)-, алкіл-S(=O)₂-, H₂NS(=O)-, та H₂NS(=O)₂-; та

r являє собою 2, 3, 4 або 5;

включаючи:

введення у реакцію сполуки Формули (I), у якій R² являє собою -CH₂NH-C(=O)OCH₂(C₆H₅);

з прийнятим реагентом гідрогенування впродовж часу та за умов, прийнятних для утворення сполуки Формули (I), у якій R² являє собою -CH₂NH₂, за умови, що реагент гідрогенування є селективним по відношенню до бензилоксикарбонільної групи заміника R².

У деяких втіленнях агент гідрогенування являє собою H₂ у присутності Pd/C 10% та HCl у 1,4-діоксані.

Перетворення борний складний ефір/борна кислота

Сполуки даного винаходу, що містять борні складні ефіри, такі як пінандіольні складні ефіри, можуть бути гідролізовані будь-яким прийнятним засобом для одержання відповідних похідних борної кислоти (-B(OH)₂). Умови гідролізу можуть включати контактування борного складного ефіру з надлишком кислоти, такої як

протонна кислота, типу HCl.

Навпаки, борні кислоти можуть бути естерифіковані шляхом контактування кислотної сполуки ($-B(OH)_2$) зі спиртом, таким як діол, впродовж достатнього часу для утворення відповідного складного ефіру. Реакція естерифікації може бути каталізована кислотою або основою.

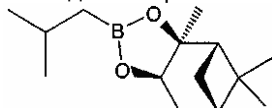
Винахід буде описано більш детально з допомогою специфічних прикладів. Наступні приклади пропонуються з ілюстративними цілями, та ніяким чином не обмежують винахід. Спеціалісти, кваліфіковані у даному рівні техніки, легко визначають багато некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для одержання по суті тих самих результатів.

Приклади

Приклад А.1

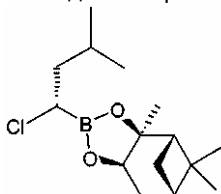
Синтез (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридної солі

Стадія 1 2-(2-Метилпропіл)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол



Суміш (+)-пінандіолу (23,9г, 0,140моль) та 2-метилпропілборної кислоти (15г, 0,147моль) у діетиловому ефірі (300мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Суміш висушили над безводним сульфатом натрію та очистили з допомогою колоночної хроматографії (Силікагель 230-400меш), елюючи сумішшю гексан:етилацетат 90:10. Продукт одержали у вигляді прозорого масла (32,6г, 94% вихід). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 4,28 (1H, dd, $J=8,8$ Гц, 2,0); 2,30 (1H, m); 2,18 (1H, m); 1,96 (1H, t, $J=5,3$); 1,86 (1H, m); 1,78 (1H, set, $J=6,8$); 1,68 (1H, m); 1,30 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,01 (1H, d); 0,9 (6H, d, $J=6,6$); 0,81 (3H, s); 0,69 (2H, m).

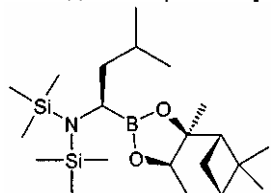
Стадія 2 2-[(1S)-1-хлор-3-Метилбутил]-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол



Розчин літію діізопропіламіду одержали додаванням 10,0М розчину бутил-літію у гексані (25,4мл, 0,254моль) до розчину діізопропіламіну (35,7мл, 0,254моль) у сухому тетрагідрофурані (60мл), при $-50^{\circ}C$, та дозволяючи температурі піднятися до $-30^{\circ}C$. Цей розчин перенесли через канулу у розчин 2-(2-метилпропіл)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборолу Стадії 1 (50г, 0,212моль) та CH_2Cl_2 (50мл, 0,848моль) у сухому тетрагідрофурані (700мл), тримаючи температуру нижче $-70^{\circ}C$. Потім 1,0М розчин сухого хлориду цинку у діетиловому ефірі (339мл, 0,339моль) додавали впродовж 30 хвилин, тримаючи внутрішню температуру нижче $-70^{\circ}C$. Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ впродовж 3 годин, потім залишили нагріватися до кімнатної температури. Після видалення розчинників шляхом роторного випаровування, залишок розділили між петролейним ефіром (1000мл) та 10% водним розчином хлориду амонію (800мл). Водний шар далі екстрагували петролейним ефіром (300мл). Об'єднані органічні фази висушили над безводним сульфатом натрію та сконцентрували. Продукт одержали у вигляді коричневого масла (59,0г, 98% вихід), що містить приблизно 9%моль/моль вихідного матеріалу (1H -ЯМР), та використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 4,43 (1H, dd, $J=8,8$, 1,8); 3,59 (1H, m); 2,33 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,88 (1H, m); 1,84-1,55 (5H, m); 1,34 (3H, s); 1,26 (3H, s); 1,09 (1H, $J=10,1$); 0,9 (3H, d, $J=6,8$); 0,87 (3H, d, $J=6,4$); 0,82 (3H, s).

Стадія 3: N,N-Біс(триметилсиліл)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламін

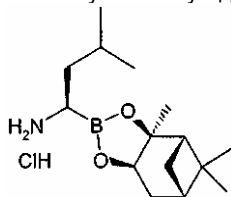


1,0М розчин літію біс(триметилсиліл)аміду у тетрагідрофурані (189мл, 0,189моль) додавали впродовж 30 хвилин до розчину сирого 2-[(1S)-1-хлор-3-метилбутил]-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборолу Стадії 2 (59,0г, 91% чистота, 0,189моль) у тетрагідрофурані (580мл), тримаючи охолодженням до $-78^{\circ}C$. Реакційну суміш залишили повільно нагріватися до кімнатної температури впродовж ночі. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування та залишок обробили сухим гексаном (800мл). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім тверду речовину видалили фільтруванням на целітному фільтрі, яку промили сухим гексаном (3×100 мл). Фільтрат сконцентрували з одержанням задовільно чистого продукту у вигляді коричневого масла (79г) з практично кількісним виходом. Продукт використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): 4,33 (1H, dd, $J=1,5$ Гц, 8,6); 2,58 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,18 (1H, m); 1,95 (1H, t, $J=5,9$); 1,85 (1H, m); 1,9-1,55 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,24 (3H, s); 1,17 (1H, m); 1,01 (1H, d, $J=10,6$); 0,85 (3H, d, $J=6,6$); 0,83

(3H, d, 3=6,6); 0,80 (3H, s); 0,08 (18H, s).

Стадія 4 (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридна сіль



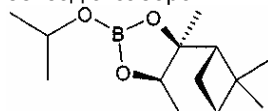
До розчину сирого N,N-біс(триметилсиліл)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну Стадії 3 (79г, 0,193моль) у суміші діоксану (100мл) та діетилового ефіру (200мл), додали 4N розчин хлористого водню у діоксані (193мл, 0,772моль), тримаючи охолодженням до 0°C. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин та сконцентрували. Залишок обробили безводним гексаном (500мл) та додали 2M розчин хлористого водню у діетиловому ефірі (48мл, 0,096моль). Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години, потім сконцентрували. Залишок обробили безводним гексаном та одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Тверду речовину зібрали фільтруванням та сушили у вакуумі з одержанням 38,1г продукту (66% вихід). Другий збір продукту (4,13г, 7% вихід) одержали з маточних рідин.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,85 (3H, br); 4,45 (1H, dd, J=9,2Гц); 2,78 (1H, m); 2,34 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,01 (1H, t, J=5,3); 1,89 (1H, m); 1,82-1,65 (2H, m); 1,49 (1H, m); 1,38 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,12 (1H, d, J=1,12); 0,87 (6H, d, J=6,6); 0,83 (3H, s).

Приклад А.2

Альтернативний синтез 2-(2-метилпропіл)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборолу.

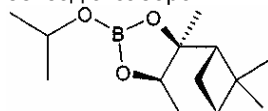
Стадія 1. 2-(1-метилетокси)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол



До розчину (1S,2S,3R,5S)-(+)-пінандіолу (50,0г, 0,293моль) у безводному тетрагідрофурані (350мл) повільно додавали триізопропокси-боран при перемішуванні при 0°C у атмосфері азоту. Через 2 години розчинник видалили шляхом роторного випаровування. Маслянистий залишок знову розчинили у гексані (150мл) та розчин відфільтрували для видалення дуже маленької кількості білої твердої речовини. Фільтрат сконцентрували шляхом роторного випаровування з одержанням продукту у вигляді прозорого масла (62,6г, 90% вихід).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 4,31-4,20 (2H, m); 2,34-2,16 (2H, m); 1,96 (1H, t, J=5,5); 1,90-1,85 (1H, m); 1,74-1,67 (1H, m); 1,32 (3H, s); 1,31 (1H, d, J=7,6); 1,25 (3H, s); 1,14 (3H, d, J=6,1); 1,13 (3H, d, J=6,1); 0,81 (3H, s).

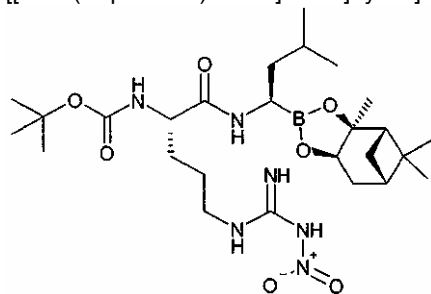
Стадія 2 2-(2-Метилпропіл)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол.



2M розчин ізобутилмагнійброміду у діетиловому ефірі (131,5мл, 0,263моль) додавали по краплях, впродовж 1 години, до розчину 2-(1-метилетокси)-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборолу, одержаного на Стадії 1 (62,6г, 0,263моль), у безводному тетрагідрофурані (330мл) при перемішуванні при -78°C, у атмосфері азоту. Суміш потім залишили нагріватися до кімнатної температури, далі перенесли у суміш 2N сірчаної кислоти (150мл) та діізопропілового ефіру (250мл). Після перемішування впродовж 10 хвилин, додали насичений розчин NaCl (100мл) та шари розділили. Органічну фазу промили сольовим розчином (100мл), висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок очистили з допомогою колоночної хроматографії (силікагель), елюючи 5% діетиловим ефіром у гексані. Продукт одержали у вигляді прозорого масла (38,45г, 62% вихід).

Приклад В.1

Карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий складний ефір, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-.



Спосіб А: HOAt/HATU

До розчину $\text{VocNH}(\text{NO}_2)\text{ArgOH}$ (15,7г, 49,3ммоль) у безводному DMF (100мл), додали HATU (O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторфосфат; 18,7г, 49,3ммоль) та HOAt (1-гідрокси-7-азабензотриазол; 6,71г, 49,3ммоль). Суміш охолодили до 0°C та додали н-метилморфолін (13,6мл, 0,123ммоль). Через 10 хвилин додали (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль Прикладу А.1 (12,4г, 41,1ммоль). Охолоджуючу баню видалили та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4,5 годин. Суміш розбавили етилацетатом (800мл), промили 2% розчином лимонної кислоти ($2 \times 150\text{мл}$), 2% розчином NaHCO_3 ($2 \times 150\text{мл}$) та 2% розчином NaCl ($2 \times 150\text{мл}$). Водні фази додатково екстрагували етилацетатом (150мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Одержаний маслянистий залишок знову розчинили у етилацетаті (500мл) та розчин промили холодною водою (200мл). Водні фази додатково екстрагували етилацетатом (500мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок розчинили у діетиловому ефірі (100мл), розчин повільно додали до гексану (600мл) при перемішуванні. Білу тверду речовину зібрали фільтруванням (43,4г) та очистили з допомогою колоночної хроматографії, елюючи спочатку 50:50 сумішшю гексан:етилацетат та потім етилацетатом. Фракції, що містять продукт, сконцентрували, залишок розчинили у діетиловому ефірі (100мл) та одержаний розчин повільно додали до гексану (600мл) при перемішуванні. Білу тверду речовину зібрали фільтруванням (15,2г, 66% вихід).

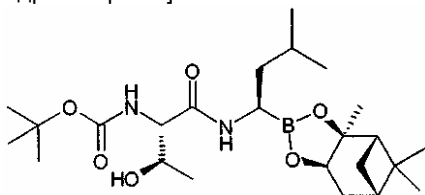
Спосіб В IBCF

До суспензії $\text{VocNH}(\text{NO}_2)\text{ArgOH}$ (5,82г, 18,2ммоль) у безводному дихлорметані (100мл) додали н-метилморфолін (2,0мл, 18,2ммоль). Суміш охолодили до -15°C , потім додали ізобутил-хлорформіат (2,37мл, 18,2ммоль). Суміш перемішували при -15°C впродовж 10 хвилин, потім додали (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль, одержану як описано у Прикладі А.1 (5,0г, 16,6ммоль), що супроводжувалося негайним додаванням додаткового н-метилморфоліну (2,0мл, 18,2ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 години при -15°C , потім залишили нагріватися до кімнатної температури та розділили між етилацетатом (150мл), водою (150мл) та 0,1 N соляною кислотою (10мл). Органічну фазу промили насиченим розчином NaHCO_3 , висушили над безводним сульфатом натрію та сконцентрували. Маслянистий залишок (9,25г) очистили кристалізацією з етилацетату з одержанням трьох зборів задовільно чистого продукту (5,03г, 54% вихід).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 8,80 (1H, br); 8,50 (1H, br); 7,87 (2H, br); 7,01 (1H, d, $J=7,9$); 4,07 (1H, dd, $J=7,9$); 4,0 (1H, m); 3,12 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, $J=5,1$); 1,78 (1H, m); 1,74-1,44 (7H, m); 1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, $J=10,3$); 1,24 (5H, s); 1,22 (3H, s); 0,84 (6H, d, $J=6,6$); 0,81 (3H, s).

Приклад В.2

Карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий складний ефір, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]



Вос-1-треонін (870мг, 3,97ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (30мл) при кімнатній температурі. До цього розчину додали TBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-іл)уроніум тетрафторборат; 1270мг, 3,97ммоль, 1,2екв.) та суміш тримали охолодженою до 0°C - 5°C . Потім додали NMM (0,9мл, 8,27ммоль, 2,5екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль Прикладу А.1 (1000мг, 3,3ммоль, 1екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, потім екстрагували етилацетатом (100мл), промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили при зниженому тиску з одержанням 1290мг склоподібної твердої речовини. Вихід 84,3%. Температура плавлення 25°C - 30°C .

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 8,88 (1H, br); 6,49 (1H, d, $J=8,4\text{Гц}$); 4,88 (1H, d, $J=5,8$); 4,05 (1H, dd); 3,93 (1H, m); (1H, m); 2,51 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, $J=5,9$); 1,78 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,62 (1H, m); 1,39 (9H, s); 1,34 (1H, d, $J=10,0$); 1,24 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,06 (3H, d, $J=6,4$); 0,85 (6H, d, $J=6,4$); 0,80 (3H, s).

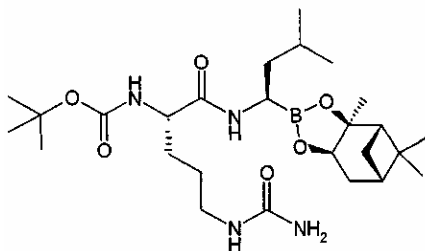
Приклад В.3

Додаткові проміжні сполуки

Починаючи з відповідної проміжної сполуки та слідуючи одній з процедур, описаних у Прикладі В. 1 та В.2, одержали проміжні сполуки, описані нижче.

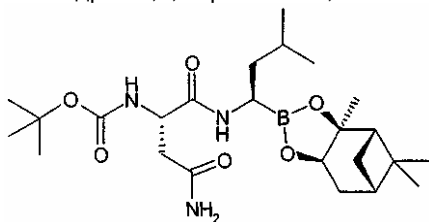
(2S)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-5-уреїдопентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]

Chiral



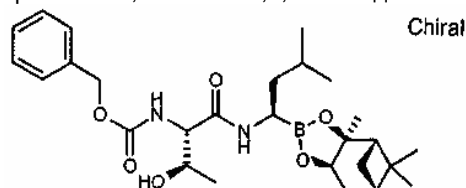
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,85 (1H, br); 7,01 (1H, d, J=8,0Гц); 5,9 (1H, t, J=5,7); 5,36 (2H, br); 4,03 (2H, m); 2,93 (2H, m); 2,19 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,3); 1,78 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,62 (1H, m); 1,52 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, J=9,9); 1,24 (3H, s); 1,22 (2H, s); 0,86 (3H, d, J=6,6); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).

(2S)-3-(Амінокарбоніл)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]пропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]



¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,74 (1H, br); 7,28 (1H, br); 6,95 (2H, m); 4,36 (1H, m); 4,07 (1H, m); 2,55 (1H, m); 2,38 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,02 (2H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5); (1H, m); 1,79 (1H, m); 1,68 (1H, m); 1,63 (1H, m); 1,38 (9H, s); 1,33 (1H, d, J=10); 1,24 (3H, s); 1,22 (2H, s); 0,85 (3H, d, J=6,4); 0,83 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

Карбачинової кислоти бензиловий складний ефір, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]

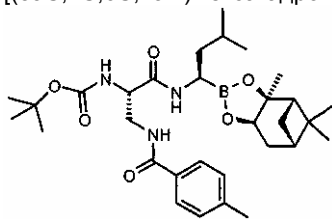


Температура плавлення 57-60°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,66 (1H, s); 7,40-7,29 (5H, m); 7,09 (1H, d, J=8,75); 5,06 (2H, s); 4,90 (1H, J=5,68); 4,11-3,99 (2H, m); 3,91-3,77 (1H, m); 2,58-2,53 (1H, m); 2,26-2,14 (1H, m); 2,07-1,97 (1H, s); 1,84 (1H, t, J=5,52); 1,81-1,75 (1H, m); 1,73-1,58 (2H, m); 1,33 (2H, d, J=10,1); 1,27-1,20 (7H, m); 1,06 (3H, t, J=6,27); 0,91-0,79 (9H, m).

Приклад В.4

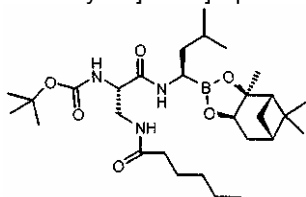
(2S)-2-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[(4-метилбензоіл)аміно]пропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-



(2S)-2-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[(4-метилбензоіл)аміно]-пропіонову кислоту (650мг, 2ммоль, 1,2екв.) Прикладу G.6 розчинили у сухому DMF (15мл), у атмосфері азоту, та TBUTU (640мг, 2ммоль, 1,2екв.) додали при кімнатній температурі. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°C з допомогою льодяної бані та додали NMM (0,55мл, 5ммоль, 2,5екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль (500мг, 1,65ммоль, 1екв.) Прикладу A.1. Суміш перемішували впродовж ночі, вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (20мл), бікарбонат натрію 2% (20мл), NaCl 2% (20мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили з одержанням 740мг склоподібної твердої речовини (кількісний вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 8,76 (1H, br); 8,28 (1H, t, J=5,31Гц); 7,71 (2H, d, J=7,9); 7,26 (2H, d, J=7,9); 6,97 (1H, d, J=8,0); 4,27 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J=8,2, 1,5); 3,48 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,35 (3H, s); 2,19 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=4,9); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m); 1,35 (12H, m); 1,24 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,82 (3H, d); 0,80 (3H, d); 0,78 (3H, s).

Приклад В.5

2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексаноїламіно)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексаноїламіно)пропіонову кислоту (300мг, 1ммоль, 1,2екв.) Прикладу G.7 розчинили у сухому DMF (25мл), у атмосфері азоту, та TBUTU (318мг, 1ммоль, 1,2екв.) додали при кімнатній температурі. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°C з допомогою льодяної бані та додали NMM (0,27мл, 2,47ммоль, 2,47екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль (250мг, 0,82ммоль, 1екв.) Прикладу A.1. Суміш перемішували впродовж 3 годин, вилили у воду (150мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2%

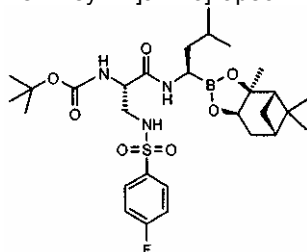
(50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили з одержанням 450мг склоподібної твердої речовини. Вихід кількісний. Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆).

δ_H: 8,71 (1H, br d, J=2,6Гц); 7,73 (1H, br t, J=5,9Гц); 6,81 (1H, d, J=8,2); 4,10 (2H, m), 3,24 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,03 (3H, m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,47 (2H, m); 1,36 (9H, s); 1,4-1,15 (9H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H); 0,83 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Приклад В.6

2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніл-аміно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонову кислоту (1,39г, 3,83ммоль, 1,2екв.) Прикладу G.8 розчинили у сухому DMF (20мл), у атмосфері азоту, та TBUTU (1,23г, 3,83ммоль, 1,2екв.) додали при кімнатній температурі. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°C з допомогою льодяної бані та додали NMM (1мл, 9,57ммоль, 3екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль (0,96г, 3,19ммоль, 1екв.) Прикладу A.1. Суміш перемішували впродовж 2 годин, вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили з діетиловим ефіром з одержанням 1,5г білої твердої речовини. Вихід 77%.

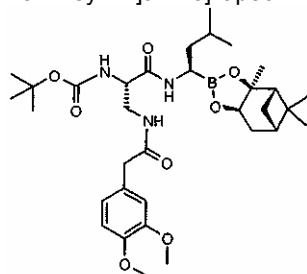
Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆).

δ_H: 8,54 (1H, d, J=2,9Гц); 7,91 (2H, m); 7,75 (1H, t, J=5,9); 7,50 (2H, t, J=8,8); 6,83 (1H, d, J=8,4); 4,19 (1H, br d, J=8,2); 4,14 (1H, m); 3,01 (2H, m); 2,69 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,09 (1H, m); 1,90 (1H, t, J=5,7); 1,85 (1H, m); 1,8-1,6 (2H, m); 1,5-1,2 (5H, m); 1,43 (9H, s); 1,29 (6H, s); 0,89 (6H, d, J=6,4); 0,86 (3H, s).

Приклад В.7

2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифеніл-ацетамідо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



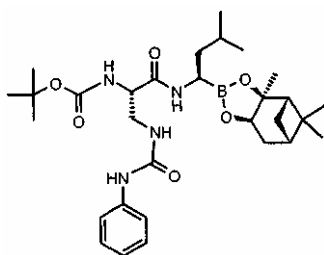
2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонову кислоту (0,73г, 1,90ммоль, 1,2екв.) Прикладу G.9 розчинили у сухому DMF (20мл), у атмосфері азоту, та TBUTU (0,61г, 1,90ммоль, 1,2екв.) додали при кімнатній температурі. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°C з допомогою льодяної бані та додали NMM (0,52мл, 4,7ммоль, 2,5екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль (0,47г, 1,6ммоль, 1екв.) Прикладу A.1. Суміш перемішували впродовж 2 годин, вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили з діетиловим ефіром з одержанням 0,95г сирого продукту, який очистили з допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат) з одержанням 0,3г білої піни. Вихід 30%.

Аналітичні дані: ТШХ на силікагелі (елюент: етилацетат 100%, R_f=0,50) ¹H ЯМР (DMSO-d₆).

δ_H: 8,69 (1H, d, J=2,6Гц); 7,90 (1H, t, J=5,7); 6,85 (2H, m); 6,74 (1H, dd, J=1,5, 8,1); 6,85 (3H, m); 4,12 (2H, m); 3,73 (3H, s); 3,72 (3H, s); 3,34 (2H, s); 3,31 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,85 (1H, t, J=5,3); 1,79 (1H, m); 1,66 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,40-1,15 (3H, m); 1,25 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

Приклад В.8

2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонову кислоту (0,41г, 1,26ммоль, 1,2екв.) Прикладу G.10 розчинили у сухому DMF (20мл), у атмосфері азоту, та TBTU (0,40г, 1,26ммоль, 1,2екв.) додавали при кімнатній температурі. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°С з допомогою льодяної бані та додали NMM (0,346мл, 3,15ммоль, 2,5екв.) та (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридну сіль (0,31г, 1ммоль, 1екв.) Прикладу A.1. Суміш перемішували впродовж 2 годин, вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували та випарили з дієтиловим ефіром (50мл) з одержанням 0,58г білої твердої речовини. Вихід 96,6%

Аналітичні дані: ТШХ на силікагелі (елюент: етилацетат 100%, R.f.=0,47), Температура плавлення: 128°-130°С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆).

δ_H: 8,79 (1H, d, J=2,7Гц); 8,69 (1H, s); 7,38 (2H, d, J=7,9); 7,22 (2H, t, J=8,1); 7,00 (1H, d, J=8,1); 6,90 (1H, t, J=7,3); 6,16 (1H, t, J=5,7); 4,12 (2H, m); 3,45 (1H, m); 3,17 (1H, m); 2,60 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,85 (1H, t, J=5,3); 1,79 (1H, m); 1,66 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,40-1,15 (3H, m); 1,26 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,81 (3H, s).

Приклад B.9

Синтез додаткових сполук

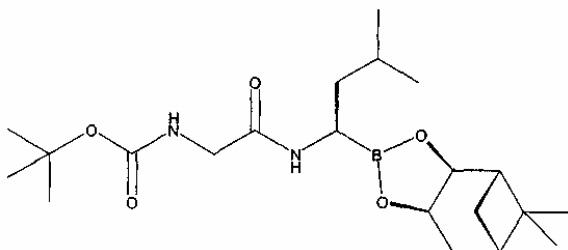
Слідуючи процедурам Прикладів B.4-B.8, наступні сполуки можуть бути одержані реакцією (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридної солі Прикладу A.1 та проміжних сполук Прикладів G.11. G.12 та G.13.

B.9.1	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(ацетамідо-)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл].	
B.9.2	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(9-флуоренілметилоксикарбамоїл)етил]-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл].	
B.9.3	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-2-[(пентилуреїдо)етил]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-	

	метилбутил]аміно]карбоніл]-	
В.9.4	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]- 2-(метансульфонамід)етил]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-	
В 9.5	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-2-[(етоксикарбонілсукциніл)-амід)етил]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-	
В 9.6	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(бензилюксикарбамоїл)етил]-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл].	
В.9 7	2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[2-(1H-піразол)етил]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]	

Приклад В.10

Карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий складний ефір, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-1-метилбутил]аміно]карбоніл]-метил



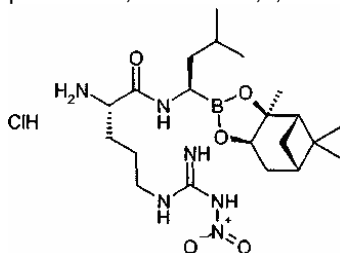
Ця сполука була одержана слідуєчій процедурі Прикладу В.1 Способу В, починаючи з (1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіокса-борол-2-іл]-3-метилбутиламіну гідрохлоридної солі Прикладу А.1 та комерційно доступного N-(1,1-диметилетоксикарбоніл)гліцину.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,84 (1H, s); 7,08 (1H, t, J=5,93Гц); 4,06 (1H, d, J=7,48Гц); 3,67 (2H, t, J=5,32Гц); 2,60-2,48 (1H, m); 2,24-2,16 (1H, m); 2,06-1,96 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,50Гц); 1,82-1,76 (1H, m); 1,74-1,58 (2H, m); 1,39 (10H, bs); 1,23 (9H, d, J=8,18Гц); 0,87-0,83 (6H, in); 0,82 (3H, bs).

Приклад С.1

(2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-

триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридна сіль



Спосіб А

4N розчин хлористого водню у діоксані (15мл) додавали до розчину карбамінової кислоти 1,1-диметилетилового складного ефіру, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]- Прикладу В.1 (4,04г, 7,06ммоль) у суміші діоксану (40мл) та діетилового ефіру (7мл), тримаючи охолодженим до 0°C. Реакційну суміш залишили нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж додаткових 4 годин. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування, залишок обробили діетиловим ефіром (50мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом трьох днів. Отриману тверду речовину зібрали фільтруванням з одержанням 3,18г чистого продукту (90% вихід).

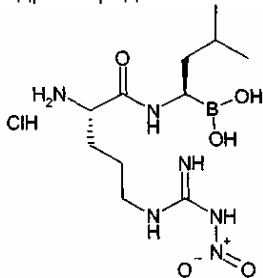
Спосіб В

Карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий складний ефір, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]- Прикладу В.1 (3г, 5,3ммоль) розчинили у Et₂O (40мл) та розчин приблизно 10% HCl у Et₂O (20мл) додавали по краплях при 0°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш залишили нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж додаткових 5 годин. Розчинник відфільтрували декантуванням та залишок, промитий двічі з допомогою Et₂O (20мл), висушили у вакуумі з одержанням заправної сполуки у вигляді білого порошку (2,43г, вихід 91%)

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,56 (2H, br); 8,22 (3H, br); 7,97 (2H, br); 4,28 (1H, dd, J=8,6Гц, 2,01); 3,77 (1H, m); 3,04 (1H, m); 2,28 (1H, m); 2,11 (2H, m); 1,92 (1H, t, J=5,5); 1,83 (1H, m); 1,79-1,59 (4H, m); 1,59-1,37 (3H, m); 1,31 (4H, s); 1,24 (3H, s); 1,19 (1H, d, J=10,4); 0,88 (3H, d, J=6,0); 0,86 (3H, d, J=6,0); 0,81 (3H, s).

Приклад С.2

Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил], гідрохлоридна сіль



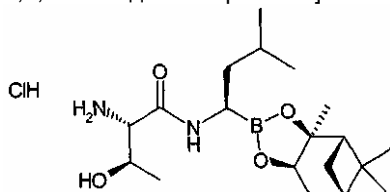
Карбамінової кислоти 1,1-диметилетиловий складний ефір, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]- Прикладу В.1 (3,1г, 5,48ммоль) обережно розчинили, у атмосфері азоту при 0°C, у 20мл HCl 37%; одержану суміш залишили нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш промили з допомогою Et₂O до повного видалення пінандіолу; водний розчин сконцентрували досуха та висушили у вакуумі з одержанням 1,82г (4,93ммоль, вихід 90%) заправної сполуки, що використовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (DMSO+D₂O+TFA): 3,78 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,09 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); 1,70-1,48 (m, 3H); 1,49-1,23 (m, 2H); 0,89 (d, J=5,8Гц, 3H); 0,88 (d, J=5,8Гц, 3H).

Приклад С.3

Синтез додаткових проміжних сполук

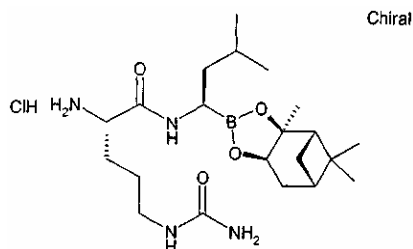
Починаючи з відповідної проміжної сполуки та слідуючи будь-якій з процедур, описаних у Прикладі С1, одержали проміжні сполуки, представлені нижче:

(2S,3R)-2-Аміно-3-гідроксибутанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-траматил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридна сіль



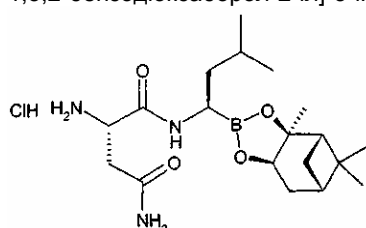
¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,62 (1H, d, J=5,0Гц); 8,17 (3H, d, J=3,5); 4,28 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 3,78 (1H, m); 3,52 (1H, m); 3,00 (1H, m); 2,28 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, J=5,1); 1,84 (1H, m); 1,75-1,62 (2H, m); 1,43 (1H, m); 1,31 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,22 (1H, d, J=10,6); 1,14 (3H, d, J=6,2); 0,88 (3H, d, J=6,4); 0,86 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

(2S)-2-Аміно-5-уреїдопентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридна сіль



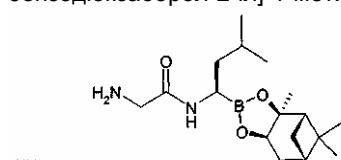
¹H ЯМР (DMSO-d₆) 8,51(1H, d, J=5,1Гц); 8,17 (3H, br); 6,1 (1H, br); 4,27 (1H, dd, J=8,6Гц, 1,8); 3,73 (1H, m); 2,99 (1H, m); 2,94 (2H, t); 2,27 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, J=5,5); 1,82 (1H, m); 1,75-1,15 (9H, m); 1,30 (3H, s); 1,23 (3H, m); 0,87 (3H, d, J=6,0); 0,85 (3H, d, J=6,0); 0,80 (3H, s).

(2S)-2-Аміно-3-карбамоілпропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридна сіль



¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,46-8,41 (1H, m); 8,06 (3H, bs); 7,67 (1H, s); 7,26 (1H, s); 4,30-4,25 (1H, m); 4,08-4,02 (1H, m); 2,96 (1H, m); 2,60-2,52 (1H, m); 2,36-2,24 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 1,95 (1H, t, J=5,5); 1,88-1,83 (1H, m); 1,75-1,60 (2H, m); 1,46-1,36 (1H, m); 1,32 (3H, s); 1,30-1,18 (6H, m); 0,86 (6H, t, J=6,7); 0,82 (3H, s).

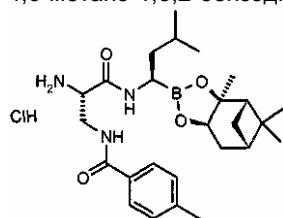
2-Аміноацетамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-1-метилбутил]]]]-гідрохлоридна сіль



¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,50 (1H, s); 8,20 (3H, bs); 4,29 (1H, d, J=7,70Гц); 3,15 (2H, bs); 3,05 (1H, s); 2,36-2,24 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 1,95 (1H, t, J=5,38Гц); 1,85 (1H, s); 1,75-1,60 (2H, m); 1,50-1,38 (1H, m); 1,35-1,30 (3H, m); 1,28-1,25 (4H, m); 1,24-1,17 (1H, m); 0,86 (6H, t, J=5,94Гц); 0,84 (3H, s).

Приклад С.4

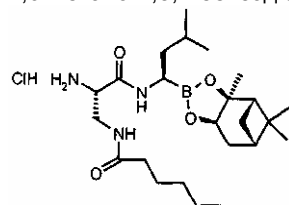
(2S)-2-Аміно-3-[(4-метилбензоїл)аміно]пропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридна сіль.



(2S)-2-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[(4-метилбензоїл)-аміно]-пропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, Приклад В.4 (740мг, 1,65ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (20мл). До цього розчину додали 4N HCl у 1,4-діоксані (5мл, 19,8ммоль, 12екв.) та розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням 800мг склоподібної твердої речовини (кількісний вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 8,63 (1H, d, J=5,5Гц); 8,38 (1H, t, J=8,4Гц); 8,34 (3H, br); 7,80 (2H, t, J=8,2); 7,28 (2H, d, J=8,2Гц); 4,15 (1H, dd, J=8,8, 1,8); 4,02 (1H, br); 3,66 (1H, m); 3,55 (1H, m); 2,99 (1H, m); 2,35 (3H, s); 2,19 (1H, m); 2,06 (1H, m); 1,86 (1H, t, J=5,7); 1,80 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,41 (1H, m); 1,33-1,19 (2H, m); 1,27 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,16 (1H, d, J=10,6); 0,82 (3H, d); 0,80 (3H, d); 0,78 (3H, s).

Приклад С.5

2-S-аміно-3-(гексаноїламіно)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]], гідрохлоридна сіль.



2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексаноїламіно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]] Прикладу В.5 (450мг, 0,8ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (15мл) До цього розчину додали HCl 4N у 1,4-діоксані

(2,45мл, 0,98ммоль, 12екв.) та розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням 400мг склоподібної твердої речовини.

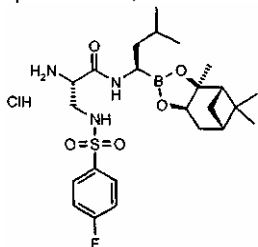
Вихід кількісний.

Аналітичні дані: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$).

δ_{H} : 8,54 (1H, d, $J=5,3\text{Гц}$); 8,18 (3H, br); 7,74 (1H, t, $J=5,7$); 4,29 (1H, dd, $J=1,8, 8,8$); 3,83 (1H, m); 3,40 (2H, m); 3,00 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,11 (1H, m); 2,08 (2H, t, $J=7,5$); 1,93 (1H, t, $J=5,5$); 1,84 (1H, m); 1,75-1,15 (11H, m); 1,32 (3H, s); 1,24 (3H, s); 0,86 (3H, d, $J=6,6$); 0,84 (3H, d, $J=6,6$); 0,81 (3H, s).

Приклад С.6

2-S-аміно-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридна сіль.



2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], Прикладу В.6 (0,7г, 1,14ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (20мл). До цього розчину додали HCl 4N у 1,4-діоксані (3,4мл, 13,68ммоль, 12екв.) та розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням 440мг білої твердої речовини. Вихід 71%.

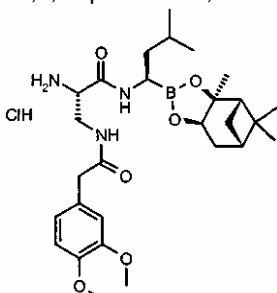
Аналітичні дані:

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$).

δ_{H} : 8,54 (1H, d, $J=5,5\text{Гц}$); 8,26 (3H, br); 7,89 (3H, m); 7,48 (3H, t, $J=8,8$); 4,26 (1H, dd, $J=1,3, 8,6$); 3,84 (1H, m); 3,06 (2H, m); 2,97 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,83 (2H, m); 1,64 (2H, m); 1,42 (1H, m); 1,35-1,15 (3H, m); 1,28 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,11 (1H, d, $J=10,8$); 0,85 (6H, m); 0,80 (3H, s).

Приклад С.7

2-S-аміно-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридна сіль.



2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], Прикладу В.7 (0,3г, 0,47ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (20мл). До цього розчину додали HCl 4N у 1,4-діоксані (1,43мл, 5,71ммоль, 12екв.) та розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили при зниженому тиску, додали діетиловий ефір та випарили з одержанням 230мг білої твердої речовини. Вихід 85%.

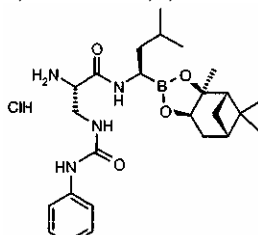
Аналітичні дані:

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$).

δ_{H} : 8,57 (1H, br); 8,12 (3H, br); 7,91 (1H, t, $J=5,7\text{Гц}$); 6,86 (2H, m); 6,76 (1H, dd, $J=1,8, 8,2$); 4,26 (1H, br d, $J=7,3$); 3,82 (1H, m); 3,72 (3H, s); 3,71 (3H, s); 3,36 (2H, s); 3,34 (2H, m); 2,99 (1H, m); 2,26 (1H, m); 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, $J=5,3$); 1,83 (1H, m); 1,67 (2H, m); 1,45-1,15 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,86 (3H, d, $J=6,6$); 0,84 (3H, d, $J=6,6$); 0,80 (3H, s).

Приклад С.8

2-S-аміно-3-(3-феніл-уреїдо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридна сіль.



2-S-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], Прикладу

В.8 (0,58г, 0,1ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (25мл) До цього розчину додали HCl 4N у 1,4-діоксані (3мл, 12,1ммоль, 12екв.) та розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Розчинник видалили при зниженому тиску, додали діетиловий ефір та випарили з одержанням 0,52г бажаного продукту Вихід 100%.

Аналітичні дані:

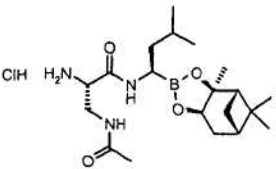
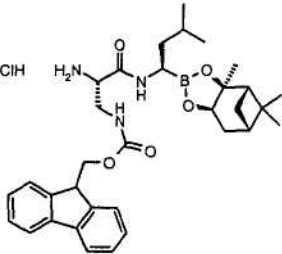
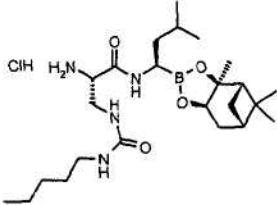
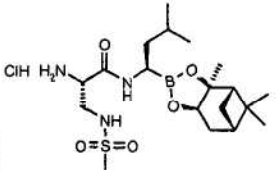
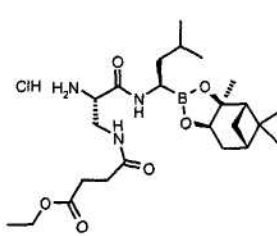
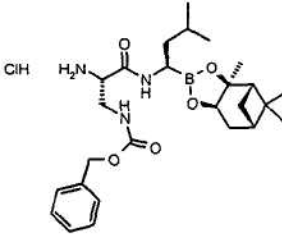
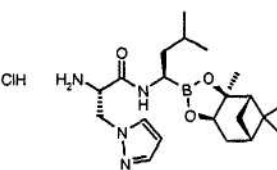
¹H ЯМР (DMSO-d₆).

δ_H: 8,82 (1H, s); 8,59 (1H, d, J=5,7Гц); 8,18 (3H, br); 7,40 (2H, d, J=7,9); 7,22 (2H, t, J=8,1); 6,90 (1H, t, J=7,3); 6,31 (1H, t, J=5,7); 4,26 (1H, dd, J=1,5, 8,6); 3,89 (1H, m); 3,48 (1H, m); 3,36 (1H, m), 3,01 (1H, m); 2,24 (1H, m), 2,10 (1H, m); 1,92 (1H, t, J=5,3); 1,82 (1H, m); 1,67 (2H, m); 1,50-1,15 (3H, m); 1,31 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, d, J=6,6); 0,84 (3H, d, 3=6,6); 0,79 (3H, s).

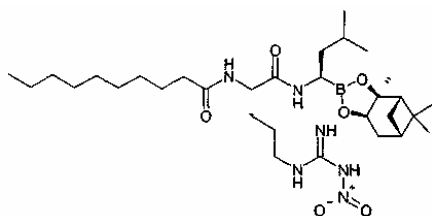
Приклад С.9

Синтез додаткових сполук

Слідуючи процедурам Прикладів С.4-С.8, наступні сполуки можуть бути одержані починаючи з проміжних сполук Прикладу В.9.

C 9.1	2-S-аміно-3-(ацетамідо)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C 9.2	2-S-аміно-3-(9-флуоренілметилоксикарбамоїл)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C 9.3	2-S-аміно-3-(пентилуреїдо)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C 9.4	2-S-аміно-3-(метансульфонамідо)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C.9.5	2-S-аміно-3-[(етоксикарбонілсукциніл)-амід)етил]-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C 9.6	2-S-аміно-3-(бензилоксикарбамоїл)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	
C.9.7	3-[2-(1H-піразол)етил]-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], HCl сіль.	

Приклад D.1
 Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-



До розчину деканової кислоти (0,84г, 4,83ммоль) у безводному DMF (30мл) додали НАТУ (1,84г, 4,83ммоль) та HOAt (0,66г, 4,83ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин суміш тримали охолодженою при 0°C та додали N-метилморфолін (1,33мл, 12,1ммоль). Ще через 20 хвилин додали (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)-метил]аміно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-гідрохлоридну сіль Прикладу CI (2,2г, 4,03ммоль). Суміш залишили нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 5 годин, потім розбавили етилацетатом (150мл), промили 2% розчином лимонної кислоти (2×100мл), 2% розчином NaHCO₃ (2×100мл) та 2% розчином NaCl (2×100мл). Органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок очистили з допомогою колоночної хроматографії, елюючи сумішами AcOEt/н-гексан від 80/20 до 100/0. Одержану тверду речовину розтерли з діетиловим ефіром, зібрали фільтруванням та сушили у вакуумі з одержанням 1,8г продукту (72% вихід).

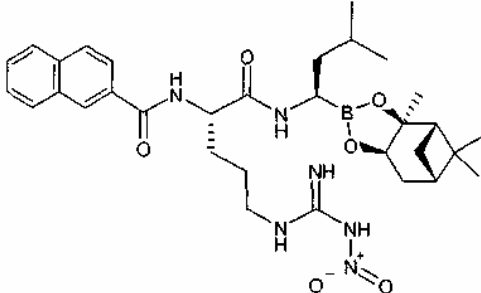
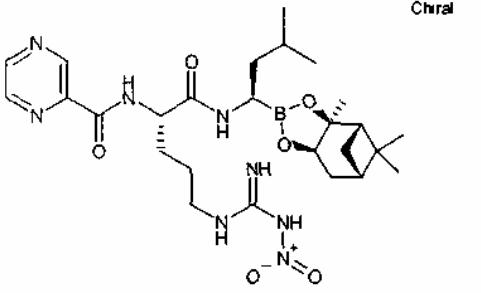
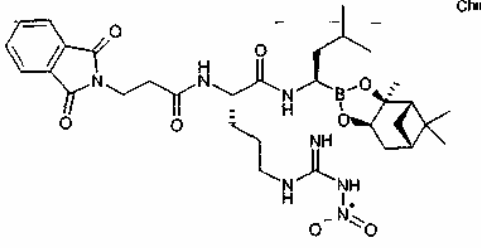
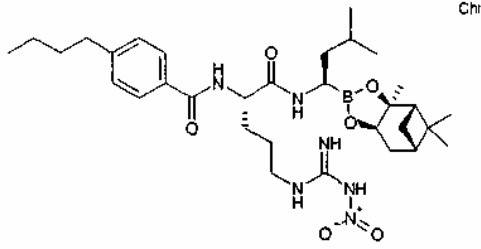
Температура плавлення 89-94°C.

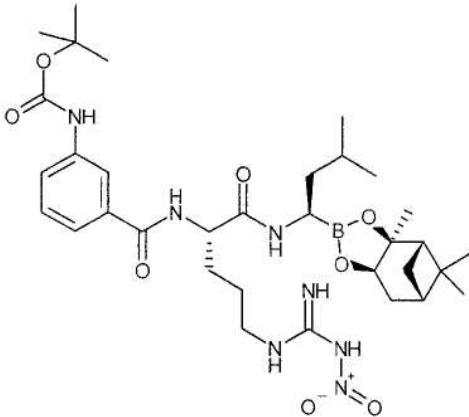
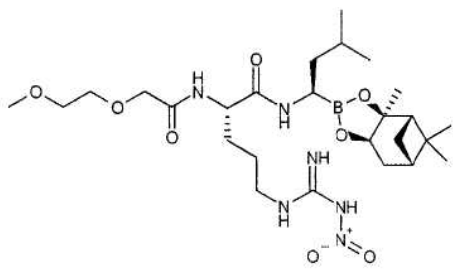
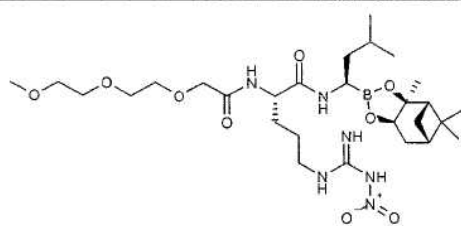
Ел.	Розраховано:	C 59,99%	H 9,26%	N 13,54%
аналіз	Знайдено	C 59,47%	H 9,51%	N13,42%

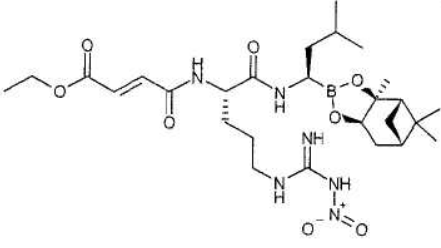
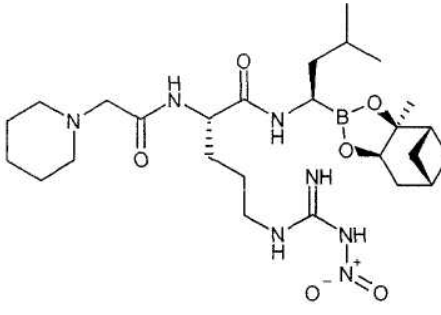
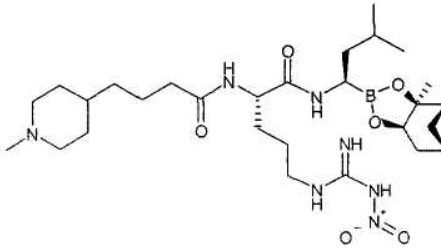
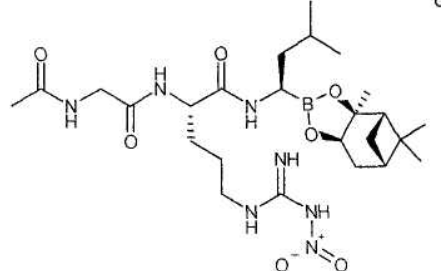
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7Гц); 8,53 (1H, br); 7,99 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, br); 4,33 (1H, m); 4,08 (1H, dd, J=1,6, 8,6); 3,14 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,11 (2H, m); 2,01 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,7); 1,79 (1H, m); 1,74-1,58 (3H, m); 1,57-1,39 (5H, m); 1,32 (1H, d, J=9,9); 1,24 (19H, m); 0,85 (9H, m); 0,80 (3H, s).

Починаючи з (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-пентанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил] гідрохлоридної солі Прикладу CI та відповідних карбонових кислот, додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-1.

Таблиця D-1

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.1.1		<p>Хімічна назва: Нафталін-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,97 (1H, d, J= 2,8 Гц); 8,71 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,54 (1H, br); 8,50 (1H, s); 8,1 - 7,9 (4H, m); 7,85 (2H, br); 7,6 (2H, m); 4,63 (1H, m); 4,09 (1H, m); 3,20 (2H, m); 2,61 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.2		<p>Хімічна назва: 2-Піразинкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,18 (1H, d, J=1,3 Гц); 8,89 (1H, d, J= 2,4); 8,8 - 8,65 (3H, m); 8,5 (2H, br); 4,59 (1H, m); 4,15 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,14 (2H, m); 2,72 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.3		<p>Хімічна назва: 3-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,79 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,44 (1H, d, J= 7,8 Гц); 8,2 - 7,6 (2H, br); 7,85 (4H, m); 4,30 (1H, m); 4,08 1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,78 (2H, t, J=6,3); 3,11 (2H, m); 2,59 (3H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).</p>
D.1.4		<p>Хімічна назва: 4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,93 (1H, d, J= 2,9 Гц);</p>

		8,51 (1H, br); 8,24 (1H, d, J= 7,8); 8,2 - 7,6 (2H, br), 7,86 (2H, d, J=8,2), 7,29 (2H, d, J=8,2); 4,56 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,16 (2H, m); 2,63 (2H, t, J=7,7); 2,57 (1H, dt, J= 2,5, 7,1); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,9 - 1,2 (15H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,90 (3H, d, J=7,3); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).
D.1.5		<p>Хімічна назва: 3-[(1,1-диметилетокси)карбоніламіно]-бензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,48 (1H, s); 8,88 (1H, d, J=2,8 Гц); 8,51 (1H, br); 8,42 (1H, d, J= 8,0); 7,6 - 8,4 (2H, br); 7,97 (1H, s); 7,55 (1H, dd, J=7,8, 1,1), 7,47(1H, d, J=7,8); 7,34 (1H, t, J=7,8); 4,55 (1H, m); 4,09 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,17 (2H, m); 2,60 (1H, dt, J= 2,9, 8,4); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,48 (9H, s); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).</p>
D.1.6	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 2-(2-метоксіетокси) ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Гц); 8,51 (1H, br); 8,2 - 7,4 (2H, br); 7,69 (1H, d, J= 8,6); 4,39 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,91 (2H, s); 3,57 (2H, m); 3,46 (2H, t, J=4,6); 3,26 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,63 (1H, m), 2,21 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,80 (3H, s).</p>
D.1.7	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Гц); 8,52 (1H, br); 8,2 - 7,6 (2H, br); 7,69 (1H, d, J= 8,6); 4,40 (1H, m); 4,11 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,91 (2H, s); 3,6 - 3,4 (8H, m); 3,23 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,63 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,02 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,84 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).</p>

D.1.8	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (E)-3-(Етоксикарбоніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,78 (1H, d, J=8,6 Гц); 8,77 (1H, s); 8,55 (1H, br); 8,3 - 7,6 (2H, br); 7,12 (1H, d, J=15,5); 6,58 (1H, d, J=15,5); 4,45 (1H, m); 4,19 (2H, q, J=7,1); 4,12 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,15 (2H, m); 2,63 (1H, dt, J= 3,3, 8,6); 2,21 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,9 - 1,2 (11H, m); 1,25 (3H, s); 1,24 (3H, t, J=6,9); 1,23 (3H, s); 0,85 (3H, d, J=6,6); 0,83 (3H, d, J= 6,6); 0,80 (3H, s).</p>
D.1.9		<p>Хімічна назва: 2-Піперидин-1-іл-ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=1,8 Гц); 8,53 (1H, br); 8,3 - 7,5 (2H, br); 7,79 (1H, br); 4,37 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,87 (2H, br); 2,62 (1H, m); 2,36 (4H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,9 - 1,2 (17H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.10		<p>Хімічна назва: 4-(1-Метил-піперидин-4-іл)-бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d, J=2,7 Гц); 8,51 (1H, br); 8,01 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 6,94 (1H, t, J=5,8); 4,33 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,78 (2H, br); 2,68 (3H, br s); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85 - 1,1 (22H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.11	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Ацетиламіно-ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,67 (1H, d, J=2,7 Гц); 8,51 (1H, br); 8,14 (1H, t, J=5,7); 8,08 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 4,34 (1H, m); 4,09 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,68 (2H, m); 3,13 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,84 (3H, s); 1,85 - 1,2 (11H, m); 1,24 (3H, s); 1,21</p>

(3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).

Слідуючи описаній вище процедурі для Прикладу D.1 та використовуючи як вихідний матеріал (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-гідрохлоридну сіль Прикладу СІ та відповідні карбонові кислоти, одержали сполуки, представлені у Таблиці D-1A.

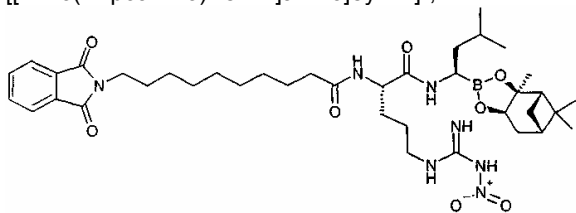
Таблиця D-1A

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.1.12		<p>Хімічна назва: 6-Бензолсульфоніламіногексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J= 2,8 Гц); 8,51 (1H, br); 7,97 (1H, d, J= 7,8 Гц); 8,2 - 7,6 (2H, br); 7,77 (2H, m); 7,65 - 7,5 (4H, m); 4,31 (1H, m); 4,05 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,12 (2H, m); 2,69 (2H, q, J=7,0); 2,54 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,05 (2H, t, J=7,5); 2,01 (1H, m); 1,85 - 1,1 (21H, m); 1,22 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,82 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.13		<p>Хімічна назва: 8-(Етансульфоніламіно)октанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,81 (1H, br s); 8,51 (1H, br); 7,98 (1H, d, J= 7,8 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 6,93 (1H, t, J=5,7); 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,95 (2H, q, J=7,3); 2,87 (2H, q, J=6,7); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,0); 2,00 (1H, m); 1,85 - 1,1 (17H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,16 (3H, t, J= 7,3); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.1.14		<p>Хімічна назва: 6-(Етансульфоніламіно)гексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,83 (1H, d, J=2,7 Гц); 8,51 (1H, br); 8,00 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 6,94 (1H, t, J=5,8); 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,95 (2H, q, J=7,3); 2,87 (2H, q, J=6,7); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85 - 1,1 (17H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,16 (3H, t, J= 7,5); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>

Приклад D.2

10-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-

триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-;

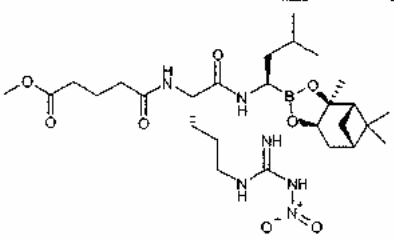
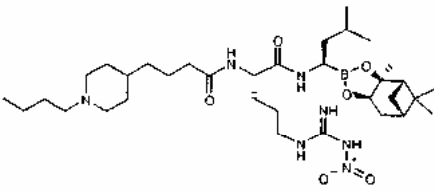
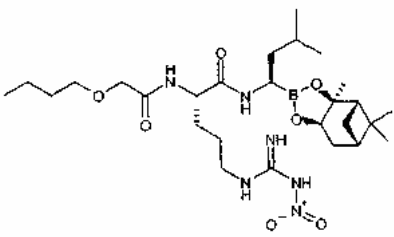


До розчину 10-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-деканової кислоти (353мг, 1,11ммоль), одержаної відповідно до Прикладу G.1, у безводному дихлорметані (10мл), додали N-метилморфолін (122μл, 1,11ммоль). Суміш охолодили до -15°C, потім повільно додали ізобутил-хлорформіат (144μл, 1,11ммоль). Через 15 хвилин додали (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-13,2-бензодіокса-борол-2-іл]-3-метилбутил]-гідрохлоридну сіль Прикладу CI (508мг, 1,01ммоль) та додатковий N-метилморфолін (122μл, 1,11ммоль). Реакційну суміш перемішували при -15 до 10°C впродовж 4 годин, потім сконцентрували до малого об'єму та розділили між етилацетатом (20мл) та водою (10мл). Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (10мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок обробили етилацетатом (3мл) та розчин по краплях додали до гексану (120мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Тверду речовину зібрали декантуванням та висушили у вакуумі (730мг, 94%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,81 (1H, d, J=2,7Гц); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, br); 7,85 (4H, m); 4,34 (1H, m); 4,06 (1H, dd, J=7,1); 3,56 (2H, t, J=7,14); 3,14 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,14); 2,0 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=5,7); 1,78 (1H, m); 1,73-1,35 (10H, m); 1,31 (1H, d, J=9,9); 1,24 (19H, m); 0,84 (9H, m); 0,79 (3H, s).

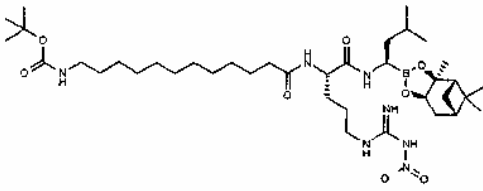
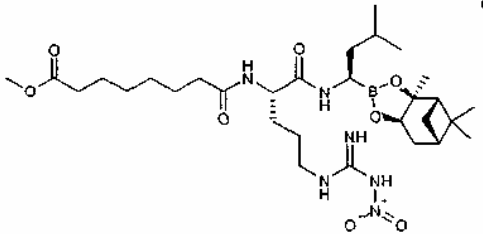
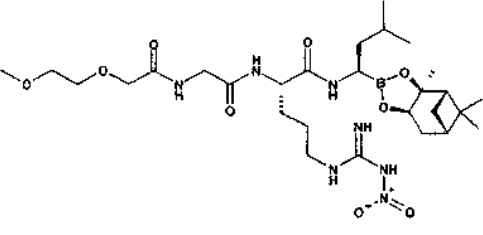
Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-2.

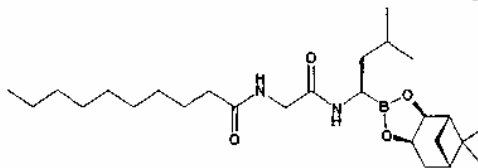
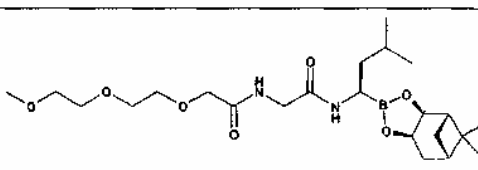
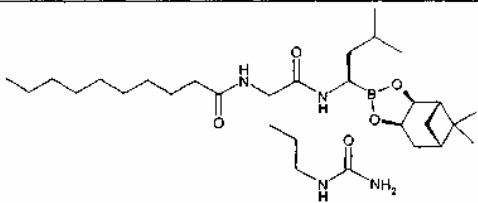
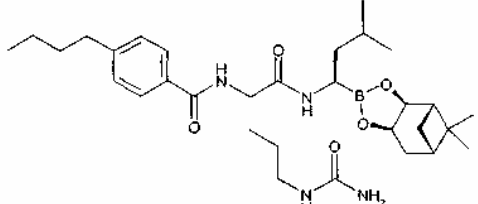
Таблиця D-2

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.2.1		<p>Хімічна назва: 4-(метоксикарбоніл)бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=2,7 Гц); 8,51 (1H, br); 8,04 (1H, d, J= 7,9 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 4,31 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,57 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,28 (2H, t, J= 7,7); 2,20 (1H, m); 2,28 (2H, t, J= 7,5); 2,01 (1H, m); 1,85 - 1,2 (13H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.2.2		<p>Хімічна назва: 4-(1-Бутил-піперидин-4-іл)-бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,78 (1H, d, J=2,7 Гц); 8,51 (1H, br); 7,97 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 4,32 (1H, m); 4,07 (1H, dd, J= 1,8, 8,6); 3,13 (2H, m); 2,78 (2H, br d, J=11,2); 2,55 (1H, m); 2,19 (3H, m); 2,09 (2H, t, J=7,5); 2,00 (1H, m); 1,85 - 1,0 (26H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,85 (3H, t, J=7,9); 0,83 (6H, 2 d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.2.3		<p>Хімічна назва: 2-Бутоксіяцетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=2,8 Гц); 8,51 (1H, br); 8,3 - 7,5 (2H, br); 7,61 (1H, d, J= 8,0); 4,39 (1H, m); 4,12 (1H, br d, J= 8,2); 3,85 (2H, s); 3,42 (2H, t, J=6,4); 3,13 (2H, m); 2,64 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,95 - 1,2 (15H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,87 (3H, t, J=7,3); 0,83 (6H, d, J= 6,6); 0,79 (3H, s).</p>

Додаткові сполуки, одержані відповідно до описаної вище процедури у Прикладі D.2, представлені у Таблиці D-2A. Сполуку Прикладу D.2.6 одержали виходячи з 2-аміноацетаміду, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]-аміно]-бутил], гідрохлоридної солі Прикладу D.14. Сполуки Прикладу D.2.7 та D.2.8 одержали з 2-аміноацетаміду, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-1-метилбутил]; гідрохлоридної солі Прикладу C.3. Сполуки Прикладів 2.9 та 2.10 одержали з (2S)-2-аміно-5-уреїдопентанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридної солі Прикладу C.3.

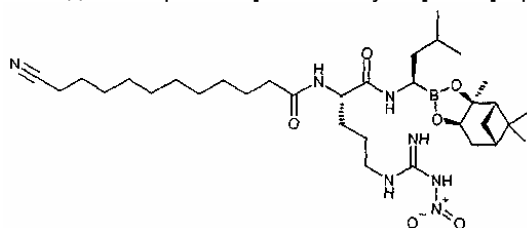
Таблиця D-2A

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.2.4		<p>Хімічна назва: 12-[(1,1-диметилетокси)карбоніламіно]-додеканамід,N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 8,81 (1H, d, J=2,4); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,85 (2H, v. br); 6,73 (1H, t, J=5,3); 4,33 (1H, m); 4,07 (1H, d, J=8,4); 3,14 (2H, m); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,56 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,1); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,7); 1,78 (1H, m); 1,73-1,41 (8H, m); 1,36 (9H, s); 1,33 - 1,15 (25H, m); 0,84 (6H, d, J=6,5); 0,80 (3H, s).</p>
D.2.5		<p>Хімічна назва: 4-(метоксикарбоніл)гептанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,80 (1H, br s); 8,51 (1H, br); 7,98 (1H, d, J= 8,0 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 4,32 (1H, m); 4,06 (1H, br d, J= 8,4); 3,12 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,26 (2H, t, J= 7,3); 2,18 (1H, m); 2,09 (2H, t, J= 7,1); 2,01 (1H, m); 1,85 - 1,2 (19H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,83 (6H, d, J=6,6); 0,79 (3H, s).</p>
D.2.6		<p>Хімічна назва: 2-[2-(2-метоксіетокси)ацетиламіно]ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,71 - 8,68 (1H, m); 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d, J=8,1); 8,10 - 7,60 (3H, m); 4,40 - 4,33 (1H, m); 4,13 - 4,08 (1H, m); 3,92 (2H, s); 3,82 - 3,78 (2H, m); 3,64 - 3,58 (2H, m); 3,52 - 3,46 (2H, m); 3,27 (3H, s); 2,62 -</p>

		2,56 (1H, m); 2,26 - 2,16 (1H, m); 2,08 - 2,00 (1H, m), 1,85 (1H, t, J=5,5); 1,82 - 1,76 (1H, m); 1,72 - 1,60 (3H, m); 1,59 - 1,40 (4H, m); 1,32 - 1,26 (4H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s), 0,86 - 0,83 (6H, m); 0,81 (3H, s).	
D.2.7	 Chiral	Хімічна назва: Деканамід, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]метил]	Аналітичні дані: ¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): 8,85 (1H, s); 8,11 (1H, t, J=5,9); 4,07 - 4,03 (1H, m); 3,83 - 3,78 (2H, d, J=6,4); 2,24 - 2,16 (1H, m); 2,11 (2H, t, J=7,40); 2,05 - 1,95 (1H, m); 1,84 (1h, t, J=5,6); 1,81 - 1,75 (1H, m); 1,74 - 1,60 (2H, m), 1,54 - 1,45 (2H, m); 1,35 - 1,30 (1H, d, J=10,1); 1,28 - 1,20 (2H, m); 0,90 - 0,84 (9H, m); 0,81 (3H, s).
D.2.8	 Chiral	Хімічна назва: 2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]ацетамід, N-[1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]метил]	Аналітичні дані: ¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆): 8,81 (1H, m); 7,97 (1H, t, J=6,0); 4,09 - 4,04 (1H, m); 3,93 (2H, s); 3,85 (2H, d, J=6,0); 3,64 - 3,57 (2H, m); 3,57 - 3,50 (4H, m); 3,45 - 3,40 (2H, m); 3,23 (3H, s); 2,58 - 2,52 (1H, m); 2,24 - 2,15 (1H, m); 2,05 - 1,97 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,6); 1,80 - 1,76 (1H, m); 1,72 - 1,58 (2H, m); 1,31 (1H, d, J=10,1); 1,28 - 1,25 (2H, m); 1,23 (3H, s); 1,21 (3H, s); 0,86 - 0,82 (6H, m); 0,80 (3H, s).
D.2.9	 Chiral	Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-5-уреїдопентил]-	
D.2.10	 Chiral	Хімічна назва: 4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-5-уреїдопентил]-	

Приклад D.3

11-Ціаноундеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-



PS-Карбодіїмід (N-циклогексилкарбодіїмід-N'-пропілоксиметил полістирол, 769мг, 1ммоль, наважка 1,31ммоль/г) та HOAt (1-гідрокси-7-азабензотриазол, 115мг, 0,85ммоль) додали до розчину 11-ціаноундеканової кислоти (115мг, 0,54ммоль) у дихлорметані (DCM) (9мл). Після перемішування впродовж 10

хвилин додали (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридну сіль Прикладу С.1 (251мг, 0,50ммоль) та DIPEA (0,128мл, 0,75ммоль). Суспензію струшували впродовж ночі при кімнатній температурі та потім PS-карбодімід відфільтрували та промили декілька разів з допомогою DCM (4x6мл).

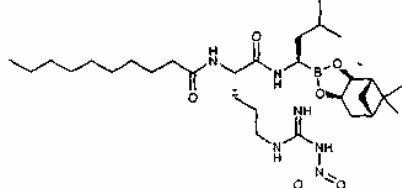
Органічну фазу пропустили через VARIAN CHEM ELUT патрон для рідинно-рідинної екстракції, завчасно підготовлений з допомогою насиченого водного NaHCO_3 та в кінці промили з допомогою DCM (15мл). Розчинник випарили та сиру реакційну суміш очистили з допомогою нормально-фазної ISOLUTE SPE-SI колонки (DCM 9, MeOH 1) з одержанням 200мг бажаної сполуки (вихід 61%).

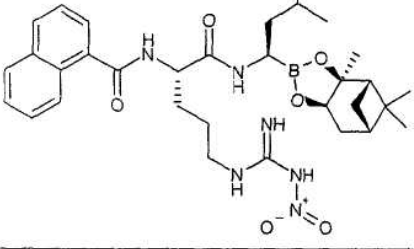
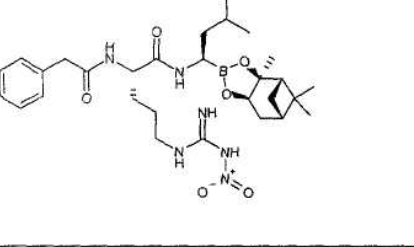
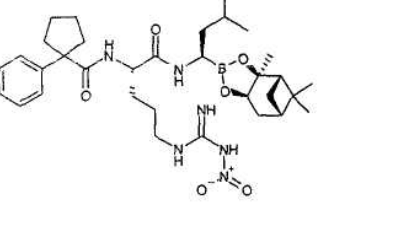
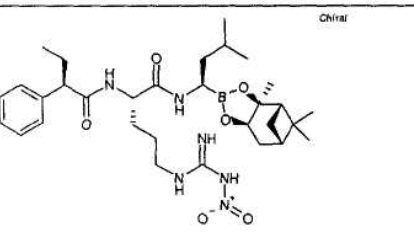
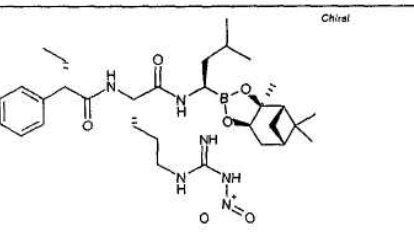
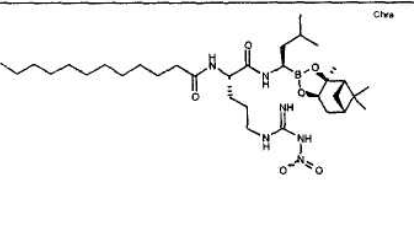
ЯМР (CDCl_3): 7,53 (s, br, 2H); 7,36 (d, br, $J=4,7\text{Гц}$, 1H); 6,88 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,15 (dd, $J=8,5, 1,9\text{Гц}$, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,23 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 2H); 2,21 (m, 1H); 2,09 (t, $J=7,5, 2\text{Гц}$); 2,04 (m, 1H); 1,88 (t, $J=5,4\text{Гц}$, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,64-1,43 (m, 9H); 1,40-1,26 (m, 4H); 1,26 (s, 3H); 1,24-1,12 (m, 16H); 0,80 (d, $J=6,6, 3\text{Гц}$); 0,79 (d, $J=6,6, 3\text{Гц}$); 0,73 (s, 3H).

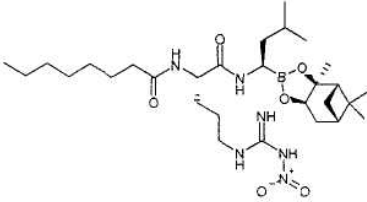
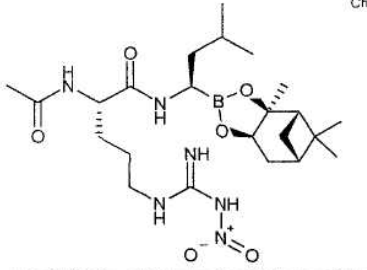
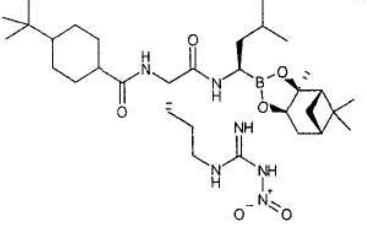
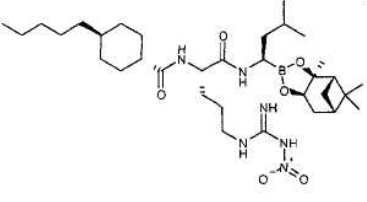
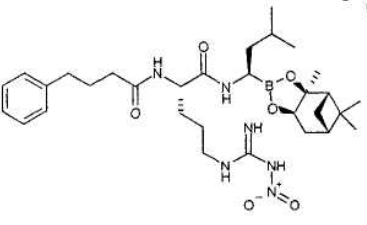
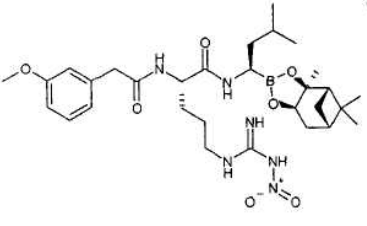
LC-MS 659,7. MH^+ . ESI POS; AQA; спрей 4 kV/скімер: 20V/проба 250 С.

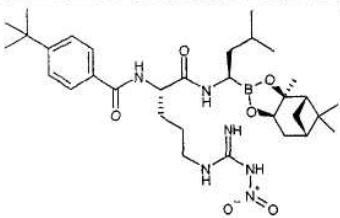
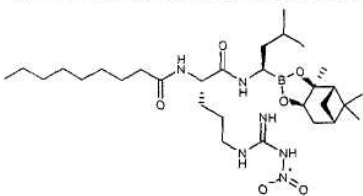
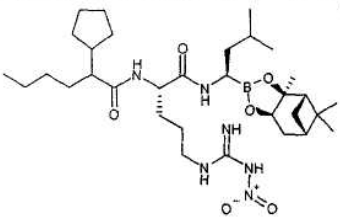
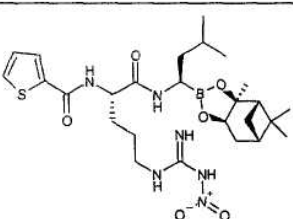
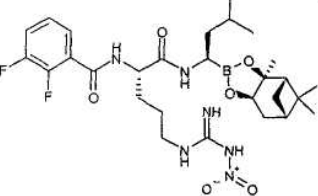
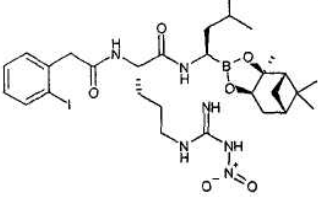
Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-3.

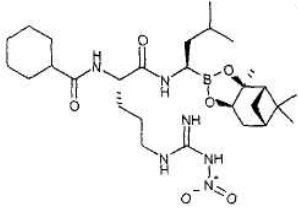
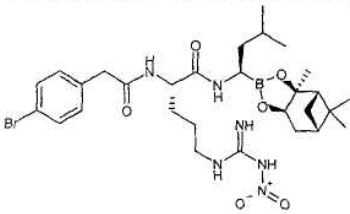
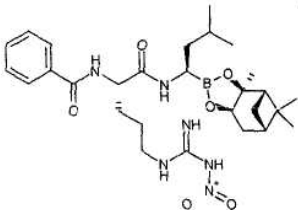
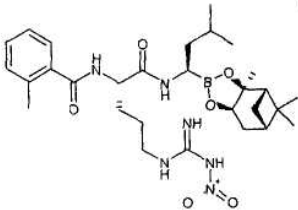
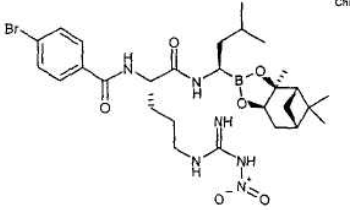
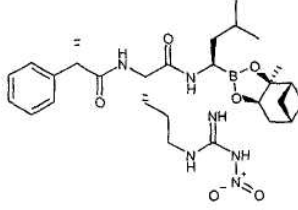
Таблиця D-3

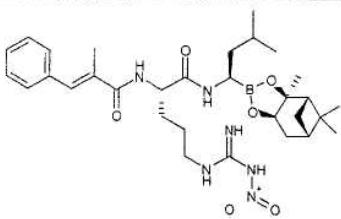
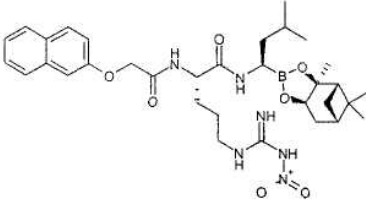
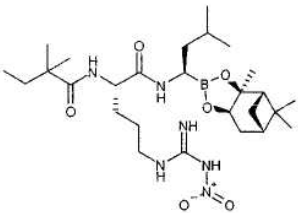
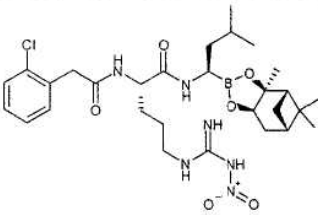
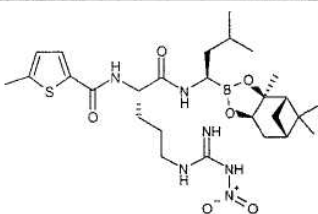
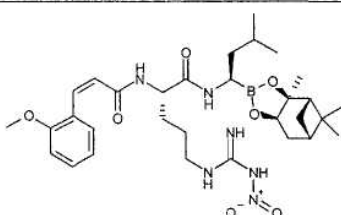
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.3.1		Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]

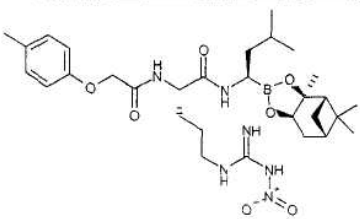
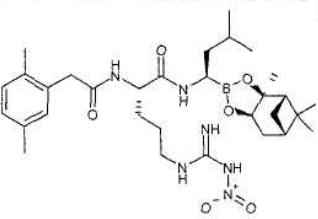
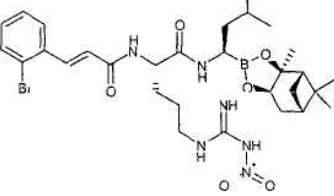
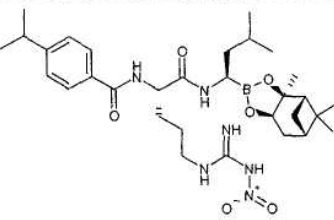
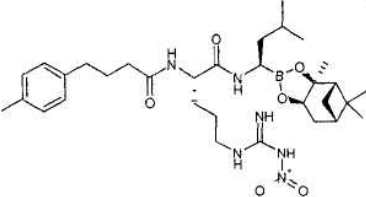
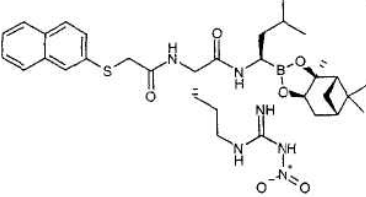
		Аналітичні дані: MS: MH+ 621,5
D.3.2		Хімічна назва: Нафталін-1-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 621,4
D.3.3		Хімічна назва: 2-Фенілацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 585,3
D.3.4		Хімічна назва: 1-Фенілциклопентанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 639,4
D.3.5		Хімічна назва: (2R)-2-Фенілбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 613,4
D.3.6		Хімічна назва: (2S)-2-Фенілбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS MH+ 613,4
D.3.7		Хімічна назва: Додеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 649,5

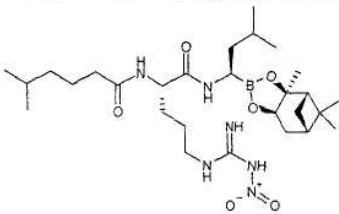
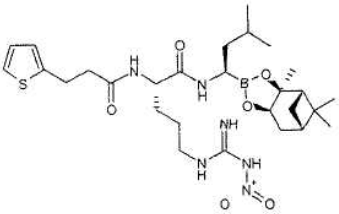
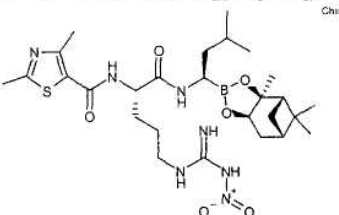
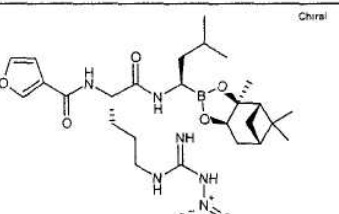
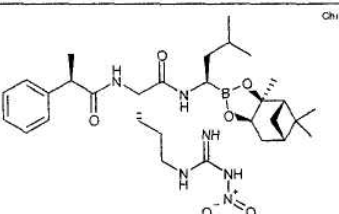
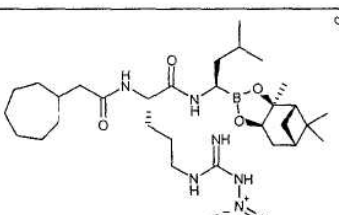
D.3.8	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Октанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 593,4</p>
D.3.9	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 509,3</p>
D.3.10	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-(1,1-Диметилетил)циклогексан-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 633,5</p>
D.3.11	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: транс-4-Пентилциклогексан-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 647,5</p>
D.3.12	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Фенілбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 613,4</p>
D.3.13	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(3-Метоксифеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 615,3</p>

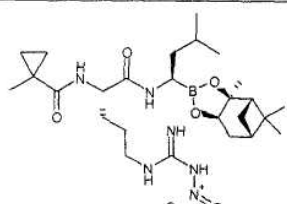
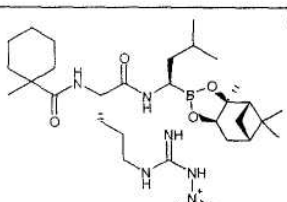
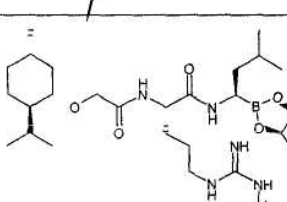
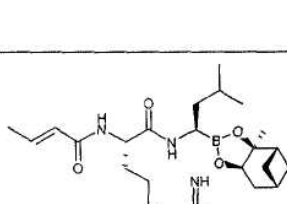
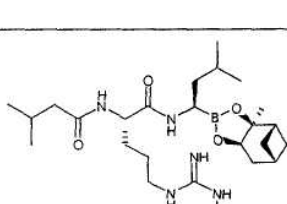
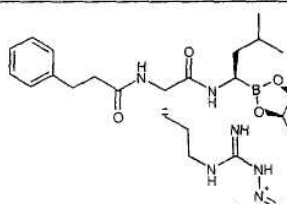
D.3.14	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-(1,1-Диметилетил)бензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 627,5</p>
D.3.15	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Нонанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 607,4</p>
D.3.16	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (RS)-2-Циклопентилгексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 633,5</p>
D.3.17	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Тіофен-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 577,2</p>
D.3.18	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2,3-Дифторбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 607,3</p>
D.3.19	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(2-Йодфеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 711,3</p>

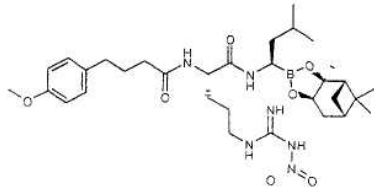
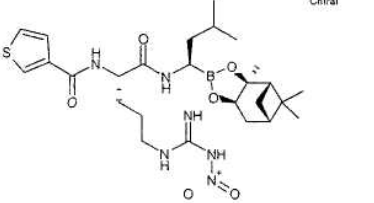
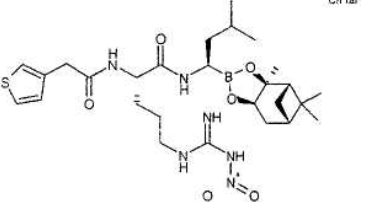
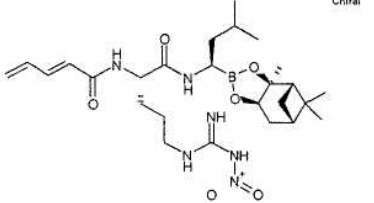
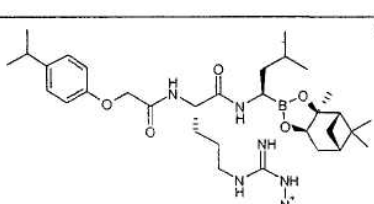
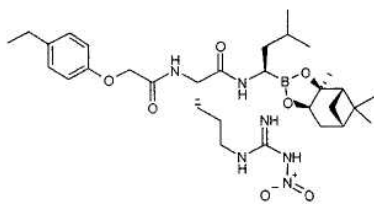
D.3.20	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Циклогексанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 577,3</p>
D.3.21	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(4-Бромфеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 663,2</p>
D.3.22	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Бензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 571,3</p>
D.3.23	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Метилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 585,3</p>
D.3.24	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Бромбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 649,3</p>
D.3.25	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2S)-2-Фенілпропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 599,3</p>

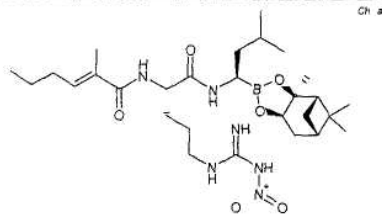
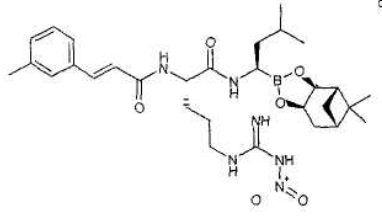
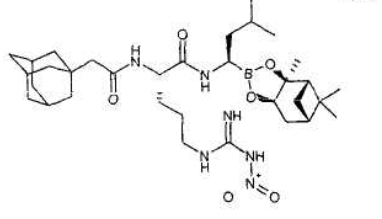
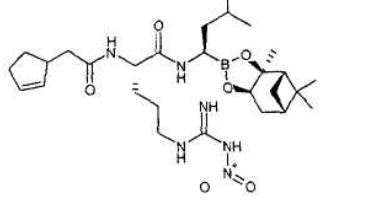
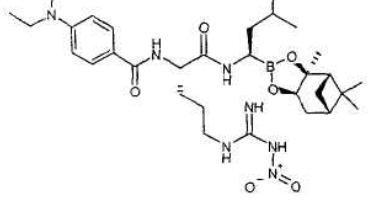
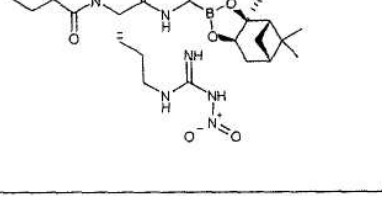
D.3.26		<p>Хімічна назва: (E)-2-Метил-3-феніл-акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 611,4</p>
D.3.27		<p>Хімічна назва: 2-[(Нафталін-2-іл)окси]ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 651,4</p>
D.3.28		<p>Хімічна назва: 2,2-Диметилбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 565,4</p>
D.3.29		<p>Хімічна назва: 2-(2-Хлорфеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 619,3</p>
D.3.30		<p>Хімічна назва: 5-Метилтіофен-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 591,3</p>
D.3.31		<p>Хімічна назва: цис-3-(2-Метоксифеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 627,4</p>

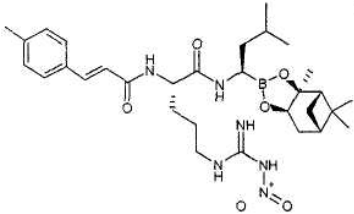
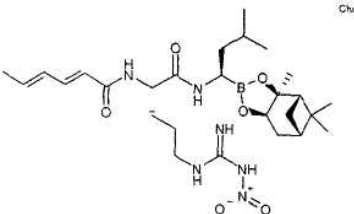
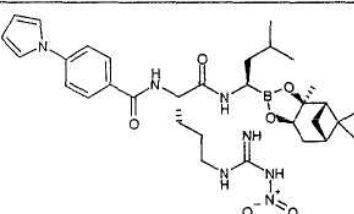
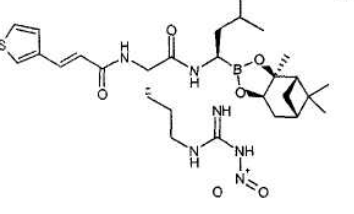
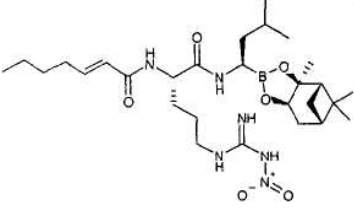
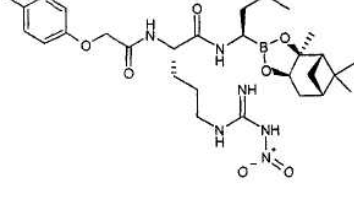
D.3.32	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: (2-Метилфенокси)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 615,4
D.3.33	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 2-(2,5-Диметилфеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 613,4
D.3.34	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: транс-3-(2-Бромфеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 675,3
D.3.35	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 4-Ізопропілбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 613,4
D.3.36	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 4-(4-метилфеніл)бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 627,4
D.3.37	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 2-(2-Нафтилсульфаніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: МН+ 667,3

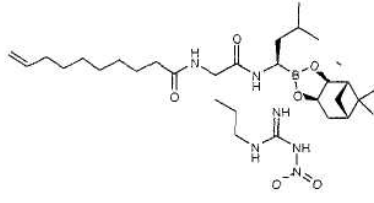
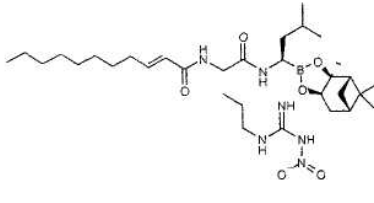
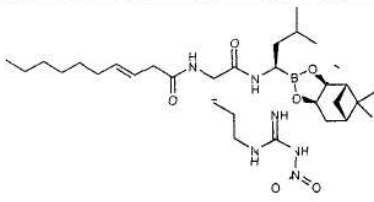
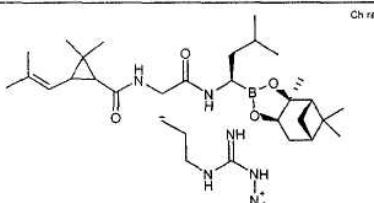
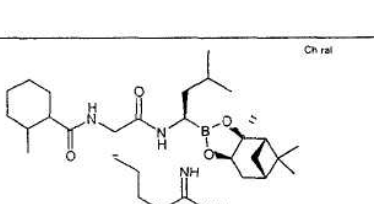
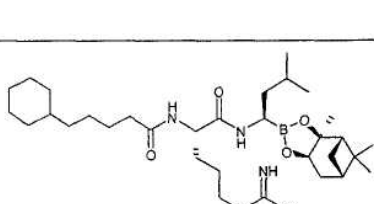
D.3.38	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 5-Метилгексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 579,4</p>
D.3.39	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Тіофен-2-іл-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 605,4</p>
D.3.40	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2,4-Диметилтіазол-5-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 606,4</p>
D.3.41	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Фуран-3-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 561,3</p>
D.3.42	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2R)-2-Фенілпропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 599,4</p>
D.3.43	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Циклогептилацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 605,4</p>

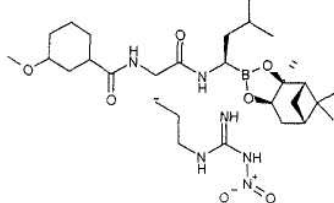
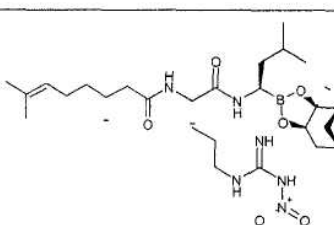
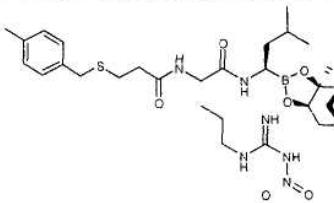
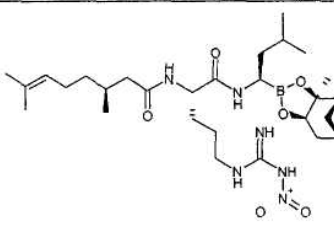
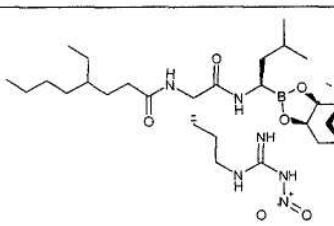
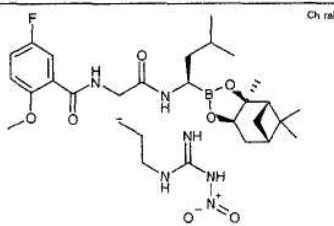
D.3.44	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: 1-Метилциклопропанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 549,3</p>
D.3.45	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: 1-Метил-циклогексанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS. MH+ 591,3</p>
D.3.46	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: 2-[(1S,2R,5S)-2-ізопропіл-5-метилциклогексил]оксіацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 663,3</p>
D.3.47	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: (E)-2-Бутенамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 535,6</p>
D.3.48	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: 3-Метилбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 551,3</p>
D.3.49	 <p>Ch. rel.</p>	<p>Хімічна назва: 3-Фенілпропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 599,3</p>

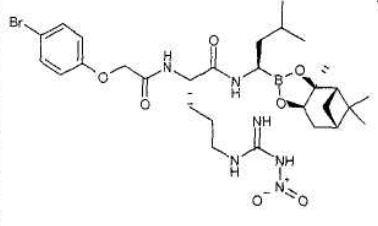
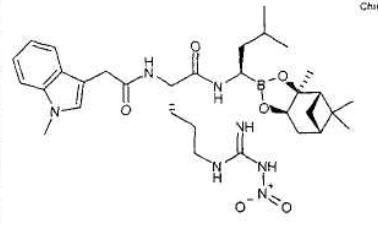
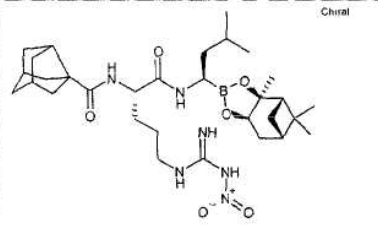
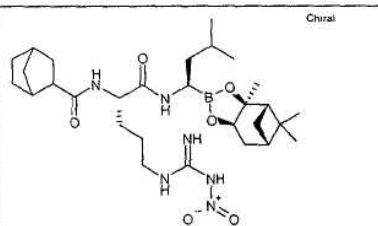
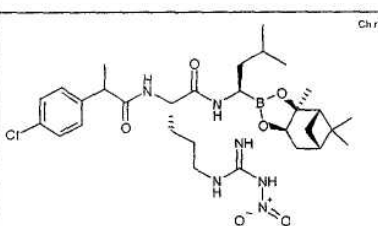
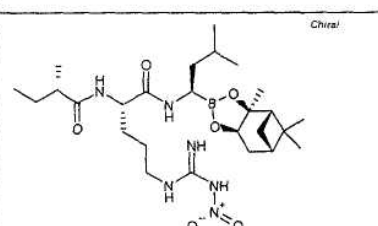
D.3.50		<p>Хімічна назва: 4-(4-Метоксифеніл)-бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 643,4</p>
D.3.51		<p>Хімічна назва: Тіофен-3-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 577,2</p>
D.3.52		<p>Хімічна назва: 2-Тіофен-3-іл-ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 591,4</p>
D.3.53		<p>Хімічна назва: (Е)-Пента-2,4-дієнної кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 547,3</p>
D.3.54		<p>Хімічна назва: 2-(4-Ізопропілфенокс)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 643,4</p>
D.3.55		<p>Хімічна назва: 2-(4-Етилфенокс)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 629,4</p>

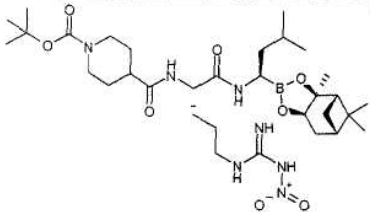
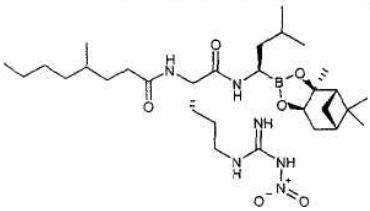
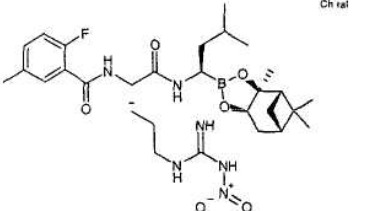
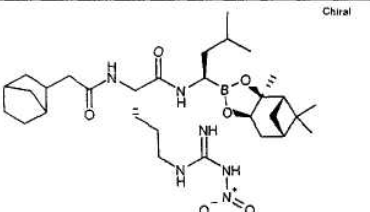
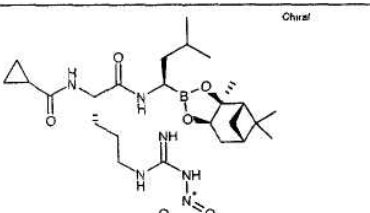
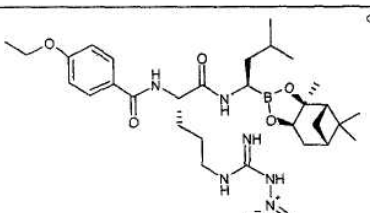
D.3.56		<p>Хімічна назва: (E)-2-Метилгекс-2-енової кислоти амід, N-[[[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS· MH+ 577,2</p>
D.3.57		<p>Хімічна назва: 3-(3-Метилфеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS· MH+ 611,4</p>
D.3.58		<p>Хімічна назва: 2-Адамантан-1-ілацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 643,3</p>
D.3.59		<p>Хімічна назва: (RS)-2-Циклопент-2-енілацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 575,3</p>
D.3.60		<p>Хімічна назва: 4-Діетиламінобензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS· MH+ 642,4</p>
D.3.61		<p>Хімічна назва: (RS)-2-Метилбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS· MH+ 551,3</p>

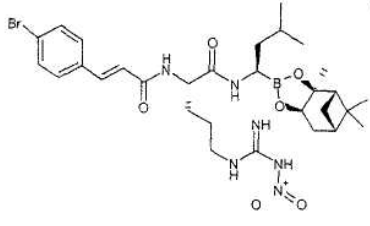
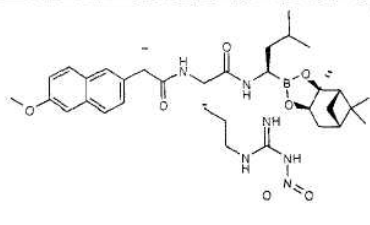
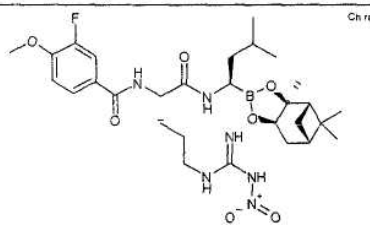
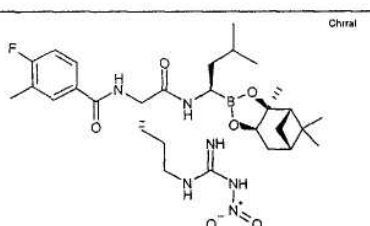
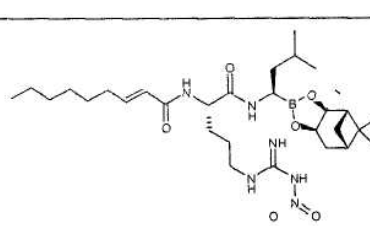
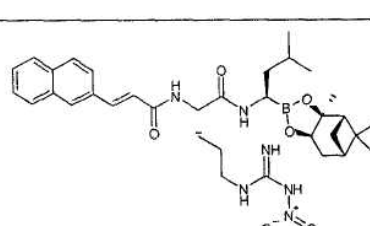
D.3.62	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-(4-Метилфеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 611,4</p>
D.3.63	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Гекса-2,4-дієнної кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 561,5</p>
D.3.64	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Пірол-1-іл-бензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 636,3</p>
D.3.65	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (E)-3-Тіофен-3-іл-акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 603,3</p>
D.3.66	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Гепт-2-енамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 577,3</p>
D.3.67	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(3,4-Диметилфенокси)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 629,3</p>

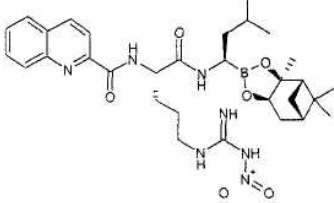
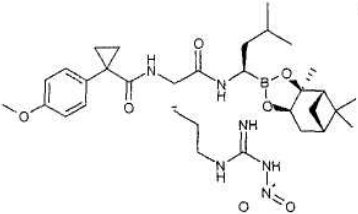
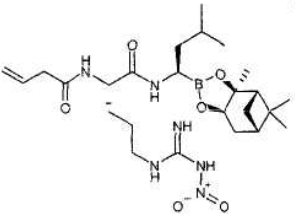
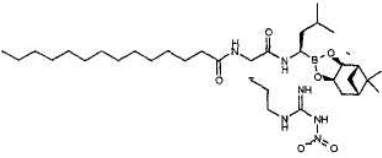
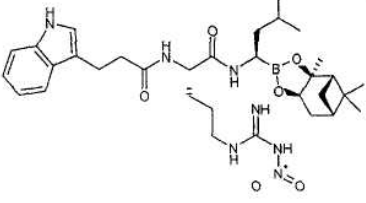
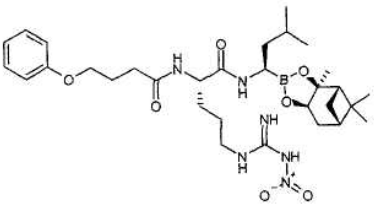
D 3.68		<p>Хімічна назва: Дец-9-енамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,3</p>
D 3.69		<p>Хімічна назва: (Е)-Ундец-2-енової кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 633,4</p>
D 3 70		<p>Хімічна назва: (Е)-Дец-3-енової кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,4</p>
D.3.71		<p>Хімічна назва: 2,2-Диметил-3-(2-метилпропеніл)-циклопропанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 616,9</p>
D 3.72		<p>Хімічна назва: 2-Метилциклогексанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 591,4</p>
D.3.73		<p>Хімічна назва: 5-Циклогексилпентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 633,5</p>

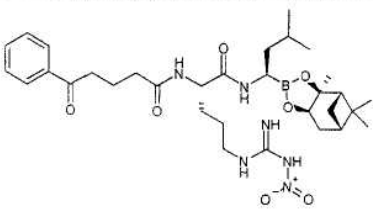
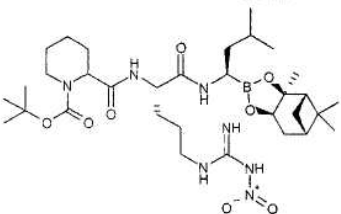
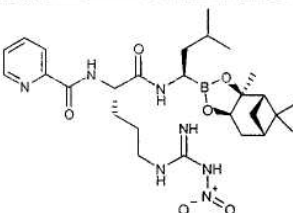
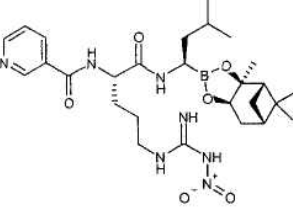
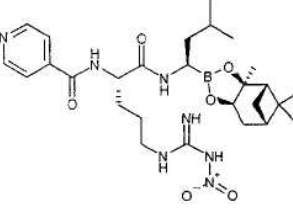
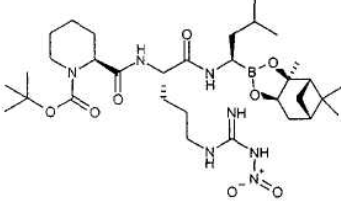
D 3.74	 <p>Ch. a</p>	<p>Хімічна назва: 3-Метоксициклогексанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 607,3</p>
D 3.75	 <p>Ch. a</p>	<p>Хімічна назва: (3R)-3,7-Диметил-окт-6-енової кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,4</p>
D.3.76	 <p>Ch. ral</p>	<p>Хімічна назва: 3-[(4-метилбензил)сульфаніл]-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 659,3</p>
D.3.77	 <p>Ch. ral</p>	<p>Хімічна назва: (3S)-3,7-Диметил-окт-6-енової кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,4</p>
D.3.78	 <p>Ch. ra</p>	<p>Хімічна назва: (RS)-4-Етилоктанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 621,4</p>
D 3.79	 <p>Ch. ral</p>	<p>Хімічна назва: 5-Фтор-2-метоксибензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,2</p>

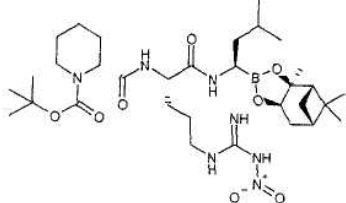
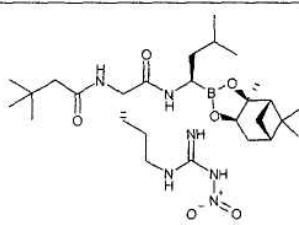
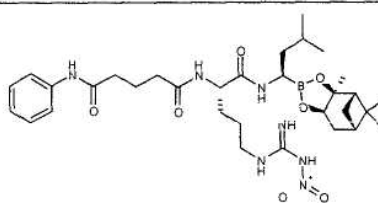
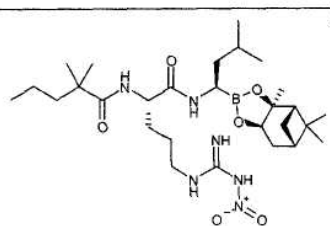
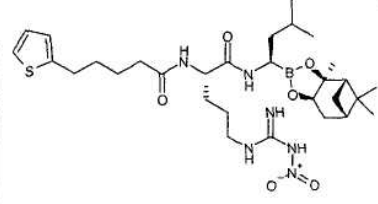
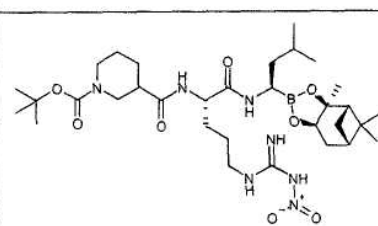
D.3.80	 Chiral	Хімічна назва: 2-(4-Бромфенокси)-ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 679,6
D.3.81	 Chiral	Хімічна назва: 2-(1-Метил-1Н-індол-3-іл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 638,3
D.3.82	 Chiral	Хімічна назва: Гексагідро-2,5-метанопентален-3а(1Н)-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 615,2
D.3.83	 Chiral	Хімічна назва: Біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 589,2
D.3.84	 Chiral	Хімічна назва: (RS)-2-(4-Хлорфеніл)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 633,6
D.3.85	 Chiral	Хімічна назва: (2S)-2-метилбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 551,8

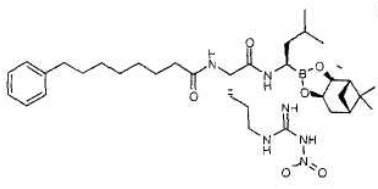
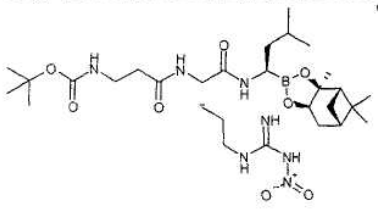
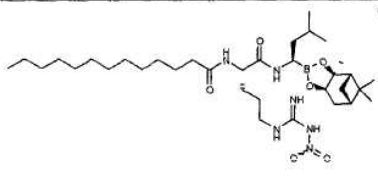
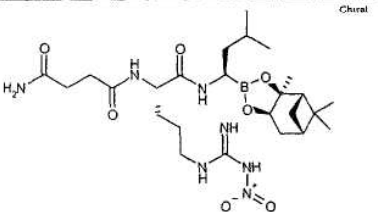
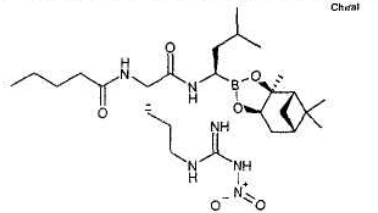
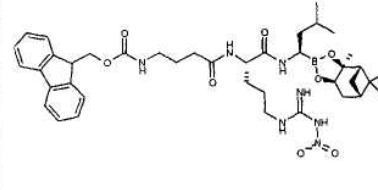
D.3.86	 Chiral	Хімічна назва: (4RS)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-піперидин-4-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 678,4
D.3.87	 Chiral	Хімічна назва: (RS)-4-Метилоктанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS MH+ 607,3
D.3.88	 Chiral	Хімічна назва: 2-Фтор-5-метилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 603,2
D.3.89	 Chiral	Хімічна назва: 2-(Біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 603,8
D.3.90	 Chiral	Хімічна назва: Циклопропанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 535,3
D.3.91	 Chiral	Хімічна назва: 4-Етоксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: MH+ 615,2

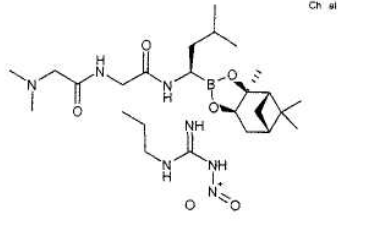
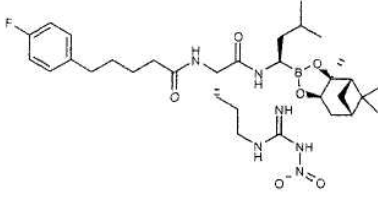
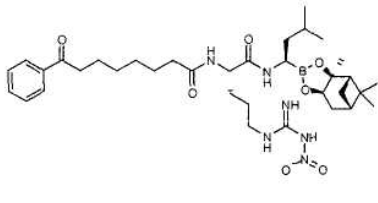
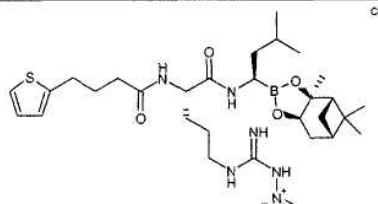
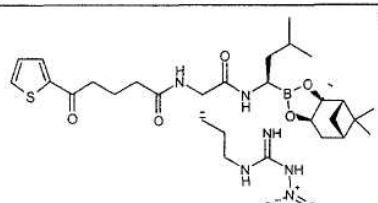
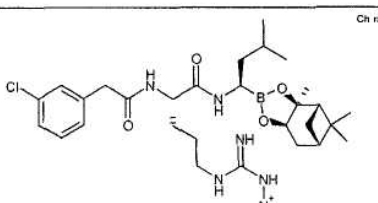
D.3.92		<p>Хімічна назва: (E)-3-(4-Бромфеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 675,1</p>
D.3.93		<p>Хімічна назва: (2S)-2-(6-Метоксинафталін-2-іл)-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 679,3</p>
D.3.94		<p>Хімічна назва: 3-Фтор-4-метоксибензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 619,5</p>
D.3.95		<p>Хімічна назва: 4-Фтор-3-метилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 603,2</p>
D.3.96		<p>Хімічна назва: Нон-2-енової кислоти амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 605,3</p>
D.3.97		<p>Хімічна назва: (E)-3-(Нафталін-2-іл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS, МН+ 647,3</p>

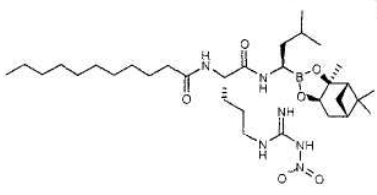
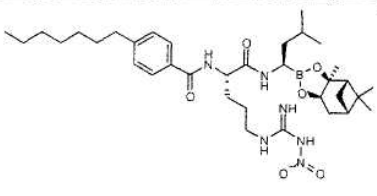
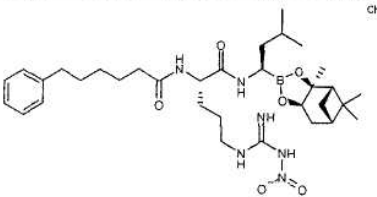
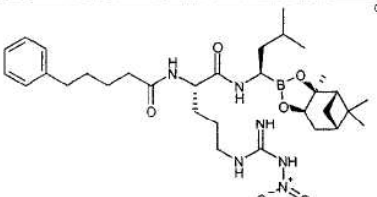
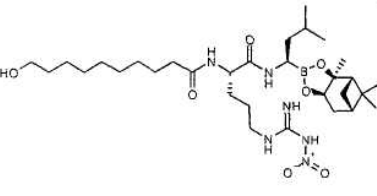
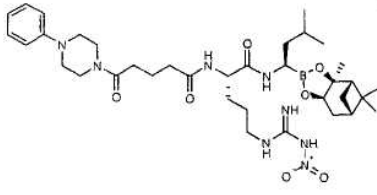
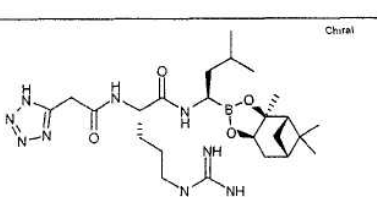
D.3.98	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Хінолін-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 622,3</p>
D.3.99	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 1-(4-Метоксифеніл)-циклопропанкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 641,4</p>
D.3.101	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Бутенамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 535,0</p>
D.3.102	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Тетрадеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 677,3</p>
D.3.103	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-(1H-Індол-3-іл)-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 638,2</p>
D.3.104	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Феноксипропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: МН+ 628,9</p>

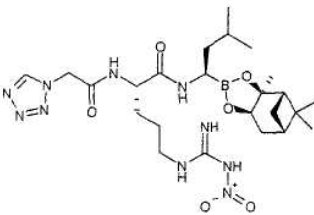
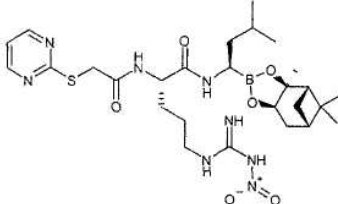
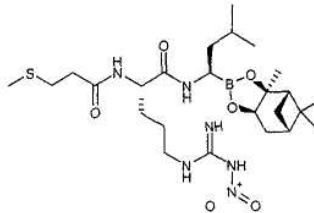
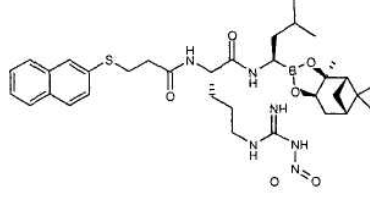
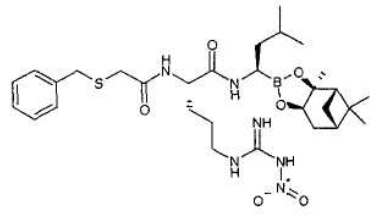
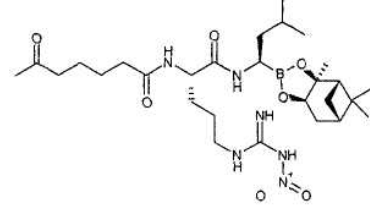
D.3.105	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 5-оксо-5-феніл-пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 641,1</p>
D.3.106	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2RS)-1-((1,1-диметилетокси)карбоніл)-піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 678,2</p>
D.3.107	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Піридин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 572,1</p>
D.3.108	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Піридин-3-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 572,1</p>
D.3.109	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Піридин-4-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 572,5</p>
D.3.110	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2S)-1-((1,1-диметилетокси)карбоніл)-піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 678,1</p>

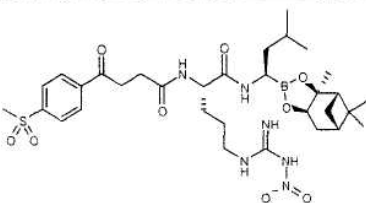
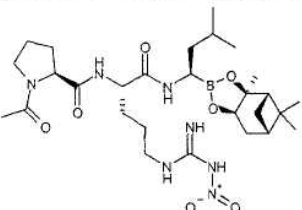
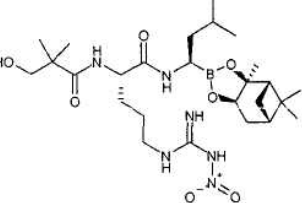
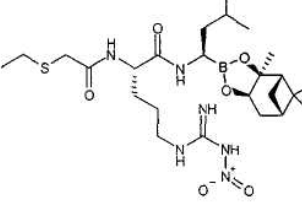
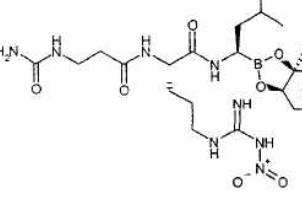
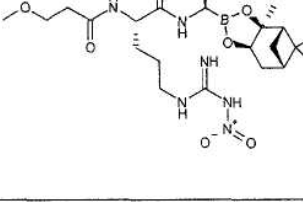
D.3.111	 <p>Ch. al</p>	<p>Хімічна назва: (2R)-1-((1,1-диметилетокси)карбоніл)-піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 678,2</p>
D.3.112	 <p>Ch. rat</p>	<p>Хімічна назва: 3,3-Диметил-бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 565,0</p>
D.3.113	 <p>Ch. rat</p>	<p>Хімічна назва: 4-[(Феніламіно)карбоніл]бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 656,2</p>
D.3.114	 <p>Ch. rat</p>	<p>Хімічна назва: 2,2-Диметилпентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 579,2</p>
D.3.115	 <p>Ch. rat</p>	<p>Хімічна назва: 5-Тіофен-2-іл-пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 633,2</p>
D.3.116	 <p>Ch. rat</p>	<p>Хімічна назва: (3RS)-1-((1,1-диметилетокси)карбоніл)-піперидин-3-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 678,0</p>

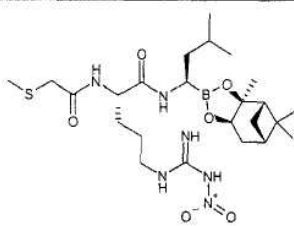
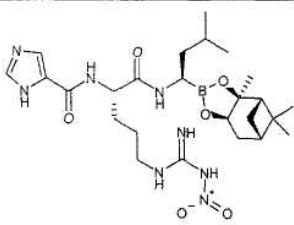
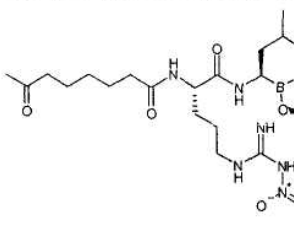
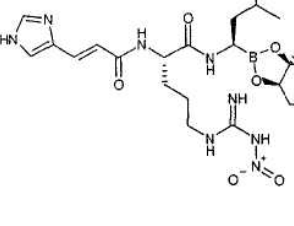
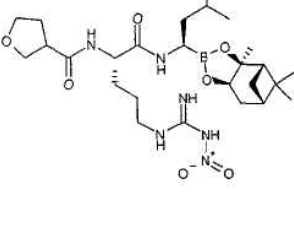
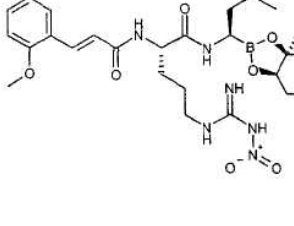
D.3.117	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 8-Феніл-октанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 669,1
D.3.118	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 3-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-аміно]-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 638,2
D.3.119	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: Тридеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 663,3
D.3.120	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: Сукцинамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 566,1
D.3.121	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: Пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 551,2
D.3.122	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: [[[(9H-флуорен-9-іл)метокси]карбоніл]аміно]бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
		Аналітичні дані: MS: MH+ 775,3

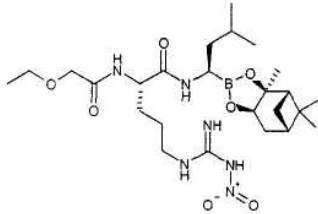
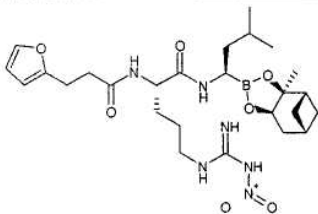
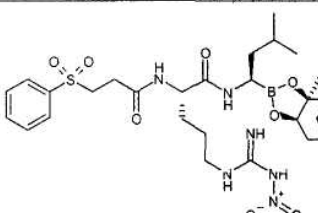
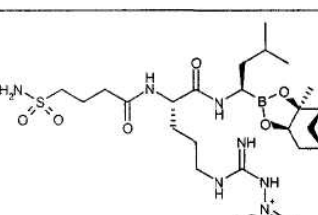
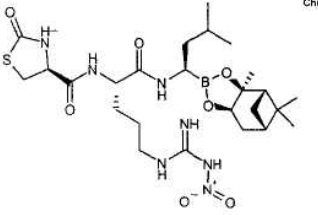
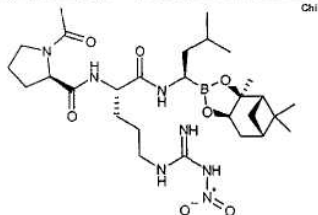
D.3.123		<p>Хімічна назва: 2-(Диметиламіно)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 552,5</p>
D.3.124		<p>Хімічна назва: 5-(4-Фторфеніл)-пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 645,2</p>
D.3.125		<p>Хімічна назва: 8-оксо-8-фенілоктанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 683,1</p>
D.3.126		<p>Хімічна назва: 4-(Тіофен-2-іл)бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 619,0</p>
D.3.127		<p>Хімічна назва: 5-оксо-5-(тіофен-2-іл)пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS MH+ 647,1</p>
D.3.128		<p>Хімічна назва: 2-(3-Хлорфеніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [MH]+ 619,1</p>

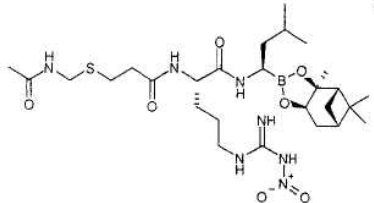
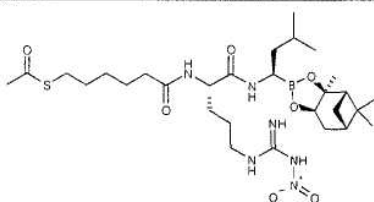
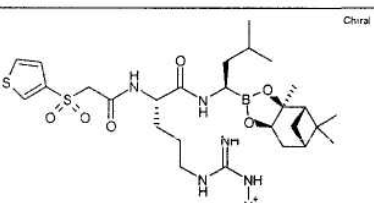
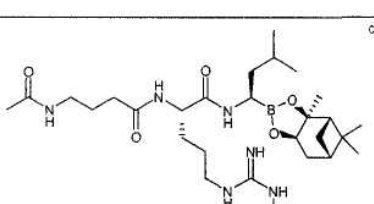
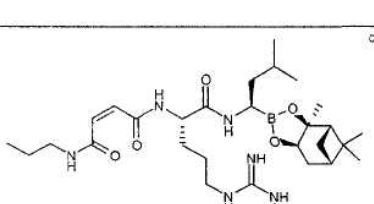
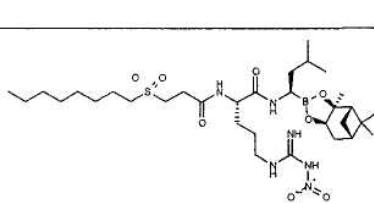
D.3.129	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: Ундеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.130	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 4-Гептилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.131	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 6-Фенілгексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.132	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 5-Фенілпентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.133	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 10-Гідроксидеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.134	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 5-оксо-5-(4-фенілпіперазин-1-іл)пентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]
D.3.135	 <small>Chiral</small>	Хімічна назва: 2-(1H-Тетразол-5-іл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]

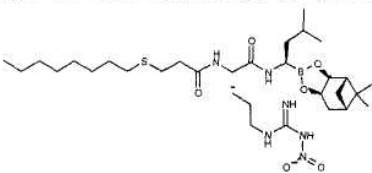
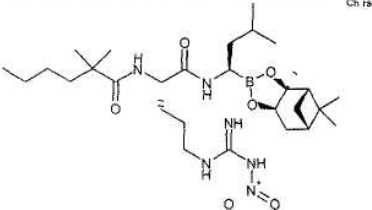
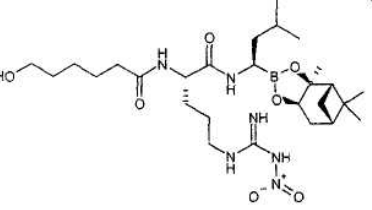
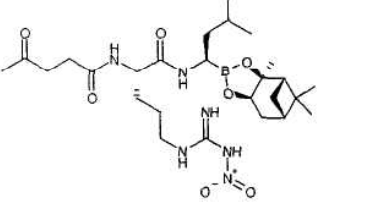
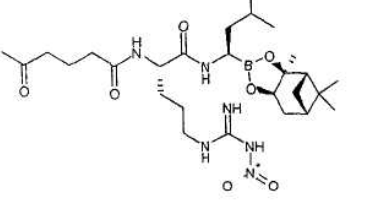
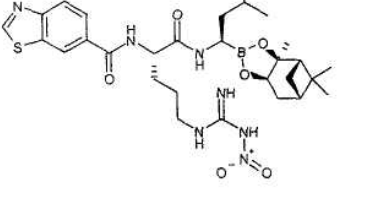
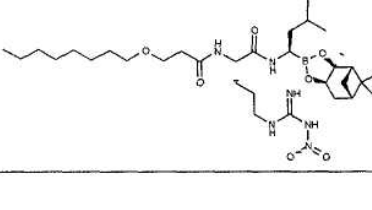
		<p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 577,0</p>
D.3.136	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(Тетразол-1-іл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 576,9</p>
D.3.137	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(Піримідин-2-ілсульфаніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 618,9</p>
D.3.138	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Метилсульфанілпропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 569,4</p>
D.3.139	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-(Нафталін-2-ілсульфаніл)-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 681,5</p>
D.3.140	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-[(Фенілметил)сульфаніл]ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 631,5</p>
D.3.141	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 6-Оксоептанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 593,5</p>

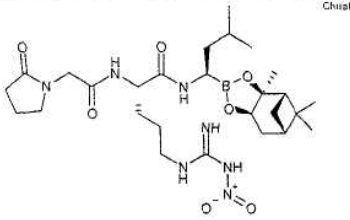
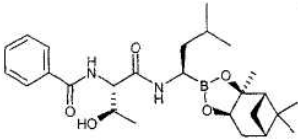
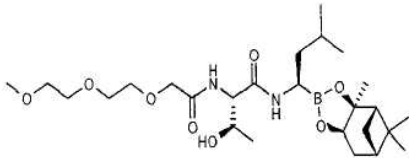
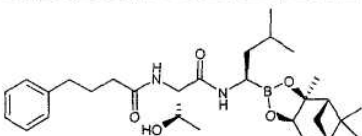
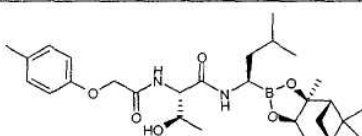
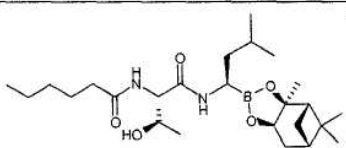
D.3.142	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-(4-Метансульфонілфеніл)-4-оксобутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 705,0</p>
D.3.143	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2S)-1-Ацетилпіролідін-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 605,9</p>
D.3.144	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Гідрокси-2,2-диметилпропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 566,9</p>
D.3.145	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Етилсульфанілацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 569,8</p>
D.3.146	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Уреїдопропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 581,5</p>
D.3.147	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Метоксипропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 552,9</p>

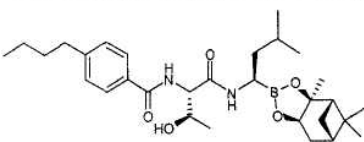
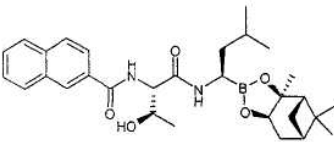
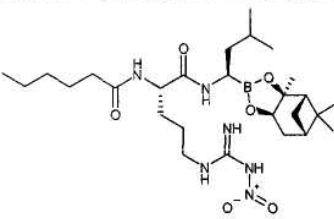
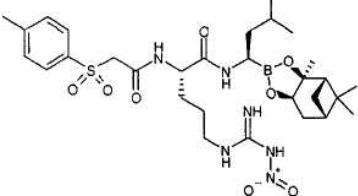
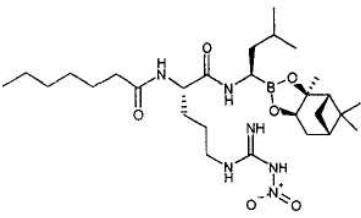
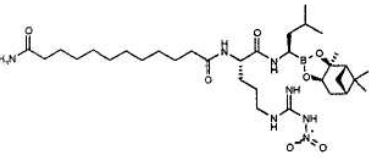
D.3.148	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Метилсульфанілацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 555,6</p>
D.3.149	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3Н-Імідазол-4-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 561,0</p>
D.3.150	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 7-оксо-октанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 607,1</p>
D.3.151	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (E)-3-(Імідазол-4-іл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 587,4</p>
D.3.152	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (RS)-Тетрагідрофуран-3-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 565,3</p>
D.3.153	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (E)-3-(2-Метоксифеніл)акриламід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 627,7</p>

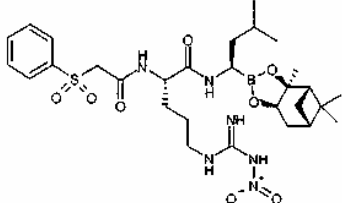
D.3.154	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-Етоксіацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 553,0</p>
D.3.155	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-Фуран-2-іл-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 589,5</p>
D.3.156	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 3-(Бензолсульфоніл)пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 663,0</p>
D.3.157	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Сульфамойлбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 615,8</p>
D.3.158	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (4S)-2-оксо-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 595,8</p>
D.3.159	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: (2R)-1-Ацетилпіролідин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MН]+ 605,9</p>

D.3.160	 Chiral	Хімічна назва: 3-[(Ацетиламіно)метилсульфаніл]-пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 626,0
D.3.161	 Chiral	Хімічна назва: 6-(Ацетилсульфаніл)гексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 638,9
D.3.162	 Chiral	Хімічна назва: (Тіофен-2-сульфоніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 655,0
D.3.163	 Chiral	Хімічна назва: 4-(Ацетиламіно)бутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 593,7
D.3.164	 Chiral	Хімічна назва: (2Z)-3-(Пропіламінокарбоніл)-2-пропенамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 606,1
D.3.165	 Chiral	Хімічна назва: 3-(Октилсульфаніл)пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 699,29

D.3.166		<p>Хімічна назва: 3-(Октилсульфаніл)пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 667,35</p>
D.3.167		<p>Хімічна назва: 2,2-Диметилгексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 593,65</p>
D.3.168		<p>Хімічна назва: 6-Гідроксигексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 581,16</p>
D.3.169		<p>Хімічна назва: 4-Оксопентанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 565,60</p>
D.3.170		<p>Хімічна назва: 5-Оксогексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 579,17</p>
D.3.171		<p>Хімічна назва: Бензотіазол-6-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 628,70</p>
D.3.172		<p>Хімічна назва: 3-(Октилокси)пропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p>

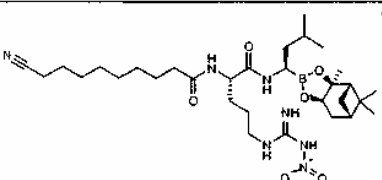
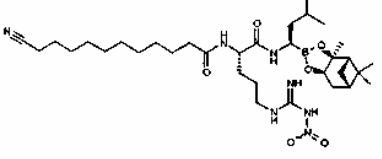
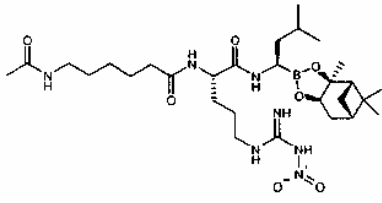
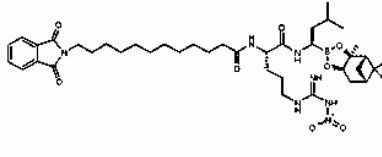
		[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 651,33
D.3.173	 Chiral	Хімічна назва: 2-(2-оксо-піролідін-1-іл)-ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 592,75
D.3.174	 Chiral	Хімічна назва: Бензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 471,47
D.3.175	 Chiral	Хімічна назва: 2-[2-(2-Метоксіетокси)етокси]-ацетамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 527,12
D.3.176	 Chiral	Хімічна назва: 4-Фенілбутанамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 513,10
D.3.177	 Chiral	Хімічна назва: (4-Метилфенокси)ацетамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 515,57
D.3.178	 Chiral	Хімічна назва: Гексанамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл] Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 465,40

D.3.179	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Бутилбензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 527,16</p>
D.3.180	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Нафталін-2-карбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 521,14</p>
D.3.181	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Гексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 565,33</p>
D.3.182	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 2-(4-Метилбензолсульфоніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 663,30</p>
D.3.183	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Гептанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 579,34</p>
D.3.184	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 11-(Карбамоїл)ундеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 678,44</p>

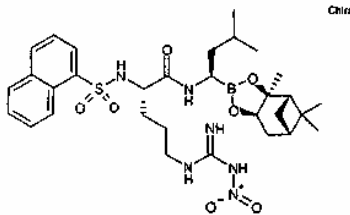
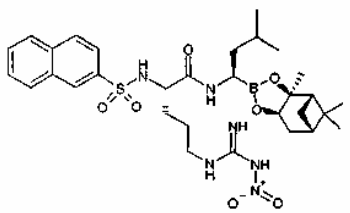
D.3.185		<p>Хімічна назва: 2-(Бензолсульфоніл)ацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 649,28</p>
---------	---	---

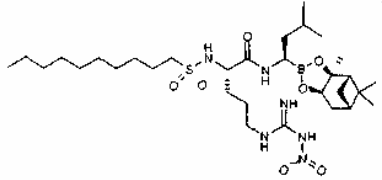
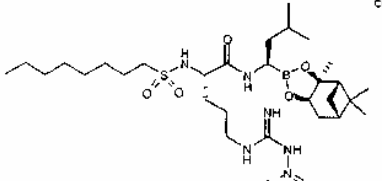
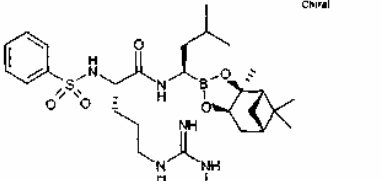
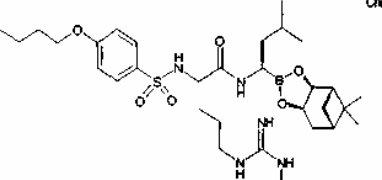
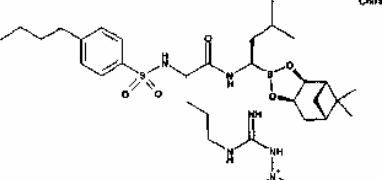
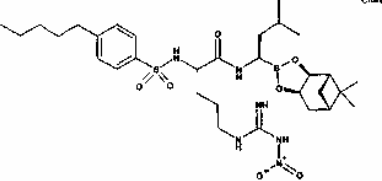
Додаткові сполуки, одержані відповідно до описаного вище Прикладу D.3, представлені у Таблиці D-3A.

Таблиця D-3A

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.3.186		<p>Хімічна назва: 9-Ціаноацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 632,5</p>
D.3.187		<p>Хімічна назва: 11-Ціаноундеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 659,7; ¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,53 (s, br, 2H); 7,36 (d, br, J=4,7 Гц, 1H); 6,88 (d, J=8,2 Гц, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,15 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,23 (t, J=7,2 Гц, 2H); 2,21 (m, 1H); 2,09 (t, J=7,5, 2H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (t, J=5,4 Гц, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 1,64 - 1,43 (m, 9H); 1,40 - 1,26 (m, 4H); 1,26 (s, 3H); 1,24 - 1,12 (m, 16H); 0,80 (d, J=6,6, 3H); 0,79 (d, J= 6,6, 3H); 0,73 (s, 3H).</p>
D.3.188		<p>Хімічна назва: 6-(Ацетиламіно)гексанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [MH]⁺ 622,3</p>
D.3.189		<p>Хімічна назва: 12-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-додеканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p>

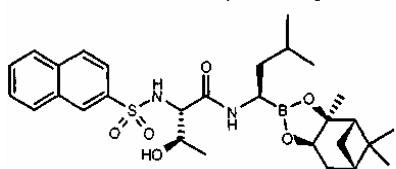
Таблиця D-4

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.4.1		<p>Хімічна назва: Нафталін-1-сульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 657,3</p>
D.4.2		<p>Хімічна назва: Нафталін-2-сульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 657,3; ¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,42 (s, br, 1H); 7,96 (dd, J=7,5, 2,2 Гц, 1H); 7,95 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7,89 (d, br, J=7,9 Гц, 1H); 7,81 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H); 7,68 - 7,57 (m, 2H); 7,23 (s br, 2H); 6,23 (s br, 1H); 6,03 (d, J=8,5 Гц, 1H); 4,19 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H); 3,92 (s, br, 1H); 3,31 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,93 (t, J=5,7 Гц, 1H); 1,90 - 1,68 (m, 6H); 1,30 (s, 3H); 1,28 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,06 (m, 4H); 0,79 (s, 3H); 0,58 (d, J=9,4 Гц, 3H); 0,56 (d, J=9,4 Гц, 3H).</p>

D.4.3		<p>Хімічна назва: Декан-1-сульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 671,4</p>
D.4.4		<p>Хімічна назва: Октансульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 643,4</p>
D.4.5		<p>Хімічна назва: Бензолсульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 607,3</p>
D.4.6		<p>Хімічна назва: 4-Бутоксibenзолсульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M+H]+ 679,5</p>
D.4.7		<p>Хімічна назва: 4-Бутил-бензолсульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]H+ 663,5</p>
D.4.8		<p>Хімічна назва: 4-Пентил-бензолсульфонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]H+ 677,3</p>

Приклад D.4.9

Нафталін-2-сульфонамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].

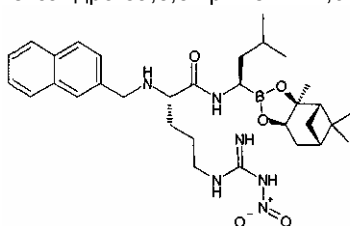


Нафталін-2-сульфоніл-хлорид (144мг, 0,637ммоль) додавали до розчину (2S)-аміно-(3R)-гідрокси-

масляного аміду, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]-карбоніл] гідрохлоридної солі, Прикладу С.3, та NMM (0,175мл, 1,59ммоль) у безводному дихлорметані, при перемішуванні при 0°C у атмосфері азоту. Через 6 годин суміш залишили нагрітись до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Додали 10% розчин NaHCO₃ (10мл) та шари розділили. Водну фазу додатково екстрагували дихлорметаном (5мл). Органічні фази промили 20% розчином NaH₂PO₄, висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок очистили з допомогою колоночної хроматографії (силікагель, 25г), елюючи сумішшю 1:1 (об'єм/об'єм) гексану та етилацетату. Продукт одержали у вигляді білої склоподібної твердої речовини (219мг, 74% вихід), яка все ще містить деяку кількість пінандіолу. Зразок такого продукту (160 мг) розтерли з сумішшю діетилового ефіру (3мл) та гексану (3мл) з одержанням чистого продукту у вигляді білої твердої речовини (80мг, 27% вихід). Температура плавлення 147-149°C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,40 (1H, s); 8,28-8,22 (1H, m); 8,11 (1H, d, J=7,7); 8,05 (1H, d, J=8,7); 8,01 (1H, d, J=7,8); 7,81 (1H, dd, J=8,7,1,7); 7,75 (1H, s br.); 7,72-7,61 (2H, m); 4,84 (1H, s br.); 4,03 (1H, dd, J=8,5,1,7); 3,82-3,72 (2H, m); 2,41-2,33 (1H, m); 2,20-2,10 (1H, m); 2,02-1,93 (1H, m); 1,82-1,72 (2H, m); 1,58-1,50 (1H, m); 1,36-1,24 (1H, m); 1,20 (3H, s); 1,18 (3H, s); 0,99 (3H, d, J=6,1); 0,94-0,82 (2H, m); 0,77 (3H, s); 0,63 (3H, d, J=7,1); 0,61 (3H, d, J=7,1).

Приклад D.5

(2S)-4-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-нафтилметил)-аміно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил].



Розчин (2S)-2-аміно-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридної солі Прикладу С.1 (88мг, 0,175ммоль) у MeOH (4мл) пропустили через ISOLUTE PSA патрон для того, щоб одержати вихідний матеріал у вигляді вільної основи. До розчину вільної основи у MeOH (4мл), додали при кімнатній температурі 2-нафталдегід (45мг, 0,28ммоль) та NaCNBH₃ (18мг, 0,28ммоль); AcOH додавали до доведення pH розчину до 4-5. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім додали H₂O (1мл) та одержаний розчин сконцентрували; залишок, розчинений у AcOEt, промили сольовим розчином та органічну фазу сконцентрували досуха. Очищення флеш хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH/NH₄OH, 97,5/2,5/0,25) сирого продукту реакції, привело до одержання бажаної сполуки (30мг, вихід 28%).

ЯМР (CDCl₃+D₂O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, br, 1H); 7,52-7,38 (m, 3H); 4,66 (s, br, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9Гц, 1H); 3,91 та 3,83 (ABq, 2H); 3,39-3,11 (m, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,98-1,45 (m, 8H); 1,45 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,22 (m, 1H); 0,91 (d, J=6,3Гц, 6H); 0,81 (s, 3H).

LC-MS 607,1. MH⁺. ESI POS; AQA ; спрей 4kV/скімер: 20V/проба 250°C.

Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-5.

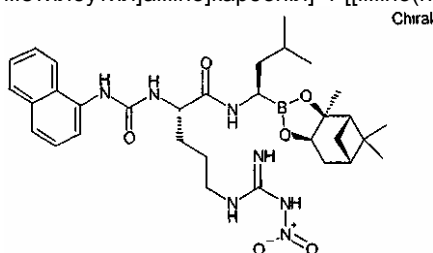
Таблиця D-5

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.5.1		<p>Хімічна назва: (2S)-4-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-нафтилметил)-аміно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 607,1; ¹H-ЯМР (CDCl₃+D₂O): 7,81 (m, 3H); 7,71 (s, br, 1H); 7,52 - 7,38 (m, 3H); 4,66 (s, br, 1H); 4,27 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H); 3,91 та 3,83 (ABq, 2H); 3,39 - 3,11 (m, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,98 - 1,45 (m, 8H); 1,45 (m, 2H); 1,38 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,22 (m, 1H); 0,91 (d, J=6,3 Гц, 6H); 0,81 (s, 3H).</p>

D.5.2		<p>Хімічна назва: (2S)-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-нафтилметил)-аміно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 607,2</p>
D.5.3		<p>Хімічна назва: (2S)-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[ундециламіно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 621,2</p>
D.5.4		<p>Хімічна назва: (2S)-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(фенілметил)аміно]-пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH⁺ 557,2</p>

Приклад D.6

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-(1-нафтил) сечовина.



До розчину (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-пентанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридної солі Прикладу С.1 (50мг, 0,10ммоль) у CH₃CN (4мл) додали TEA (0,014мл, 0,10ммоль) та нафталін-1-ізоціанат (0,014мл, 0,10ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 годин та потім сконцентрували досуха. Залишок, розчинений у DCM, промили з допомогою H₂O; органічний шар відділили та розчинник видалили у вакуумі. Очищення флеш хроматографією на силікагелі (DCM 95, MeOH 5) привело до одержання сполуки у

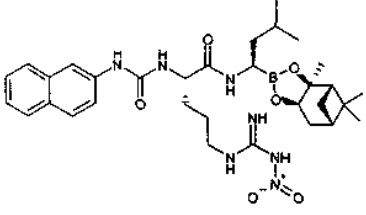
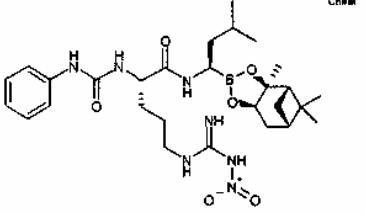
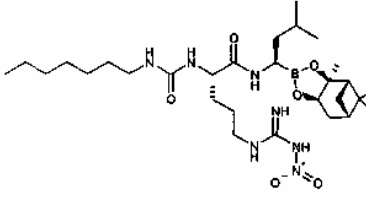
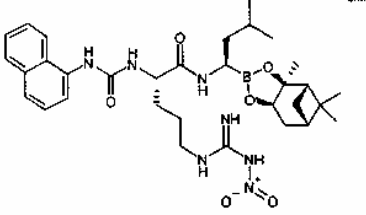
вигляді білого порошку (60мг, вихід 94%).

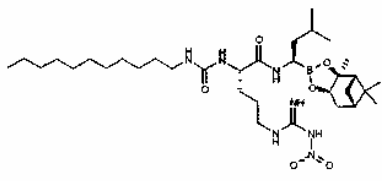
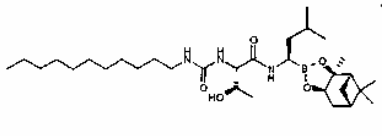
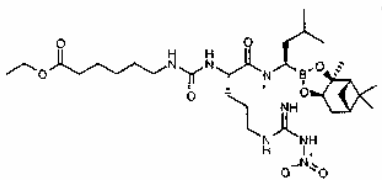
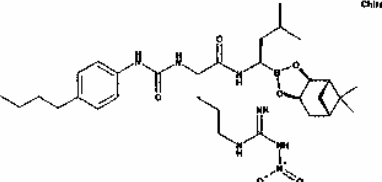
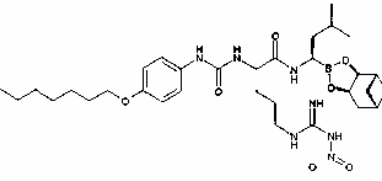
ЯМР (CDCl₃): 8,08 (s, br, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,2Гц, 1H); 7,51-7,35 (m, 4H); 7,36 (d, J=7,5Гц, 1H); 7,17 (s, br, 1H); 6,67 (d, br, J=6,6Гц, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,20 (dd, J=8,5, 1,9Гц, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,93 (t, J=5,6Гц, 1H); 1,89-1,55 (m, 7H); 1,39 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,21 (s, 3H); 1,20 (m, 1H); 0,85 (d, J=6,0Гц, 6H); 0,79 (s, 3H).

LC-MS 636,3. MH⁺. ESI POS; AQA; спрей 4kV/скімер: 20V/проба 250°C.

Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-6.

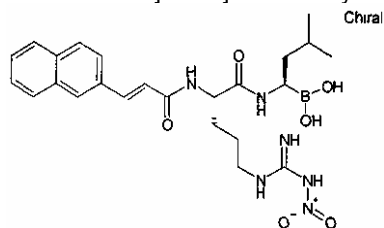
Таблиця D-6

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.6.1		<p>Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-(2-нафтил) сечовина</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 636,4</p>
D.6.2		<p>Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-феніл сечовина</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 586,3</p>
D.6.3		<p>Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-гептил сечовина</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 608,4</p>
D.6.4		<p>Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-(1-нафтил) сечовина</p> <p>Аналітичні дані: MS: MH+ 636,3; ¹H-ЯМР (CDCl₃): 8,08 (s, br, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,79 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,2 Гц, 1H); 7,51 - 7,35 (m, 4H); 7,36 (d, J=7,5 Гц, 1H); 7,17 (s, br, 1H); 6,67 (d, br, J=6,6 Гц, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,20 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,04 (m, 1H);</p>

		2,26 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,93 (t, J=5,6 Гц, 1H); 1,89 - 1,55 (m, 7H); 1,39 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (m, 1H); 1,21 (s, 3H); 1,20 (m, 1H); 0,85 (d, J=6,0 Гц, 6H); 0,79 (s, 3H).
D.6.5		Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-ундецилсечовина Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 664,4
D.6.6		Хімічна назва: N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]-N'-ундецилсечовина Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 564,40
D.6.7		Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-[5-(етоксикарбоніл)пентил]сечовина Аналітичні дані: MS: [MH] ⁺ 652,40
D.6.8		Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-(4-бутилфеніл)сечовина Аналітичні дані: MS: [M] ⁺ 642,5
D.6.9		Хімічна назва: N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-N'-(4-гептилоксифеніл)сечовина Аналітичні дані: MS: [M] ⁺ 700,7

Приклад D.7

Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[E]-3-(нафталін-2-іл)проп-2-еноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-



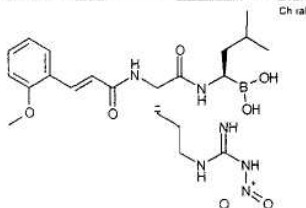
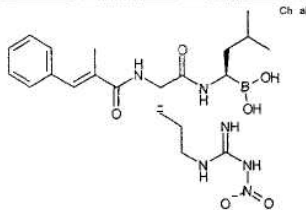
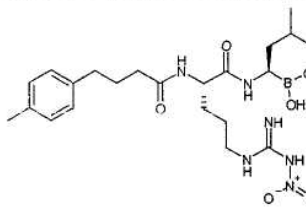
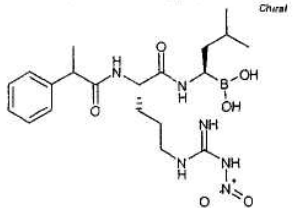
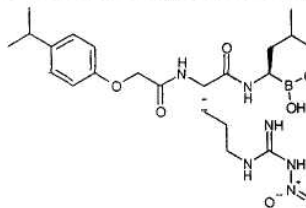
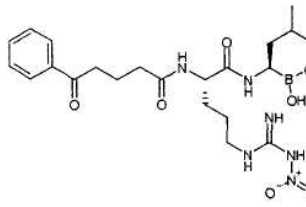
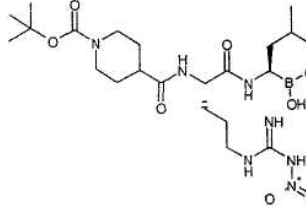
До суспензії PS-НОВТ (1-гідроксибензотриазол-6-сульфонамідометил-полістиролу, 277мг, 0,31ммоль, наважка 1,12ммоль/г) у DCM (6мл) та DMF (0,6мл), додали 3-нафталін-2-іл-акрилову кислоту (91,2мг, 0,46ммоль), DIC (Діізопропілкарбодімід, 0,22мл, 1,40ммоль) та DIPEA (0,05мл, 0,19ммоль). Суспензію струшували впродовж 3 годин при кімнатній температурі та потім полімерний продукт відфільтрували у атмосфері азоту та промили декілька разів з допомогою DMF (3×5мл), DCM (3×5мл), DMF (3×5мл) та THF

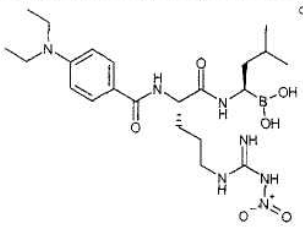
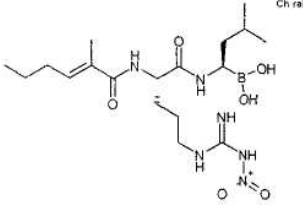
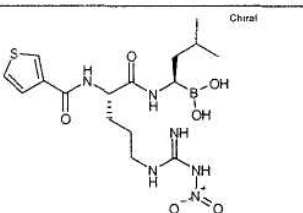
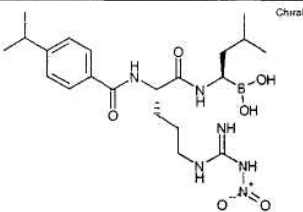
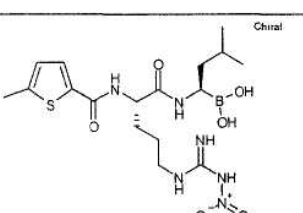
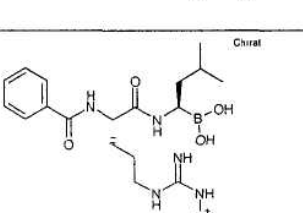
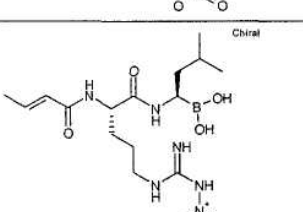
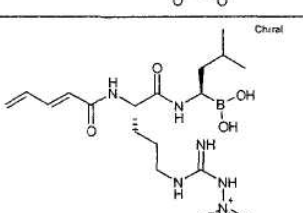
(3×5мл). Добре висушений полімерний продукт суспендували у DCM (6мл) та DMF (0,6мл) та додали [(1R)-1-[[[(2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-борної кислоти гідрохлоридну сіль Прикладу С.2 (50мг, 0,14ммоль) та DIPEA (0,06мл, 0,20ммоль). Реакційну суміш струшували впродовж ночі при кімнатній температурі. Полімерний продукт відфільтрували та промили з допомогою DMF (10мл) та DCM (2мл) та розчинник сконцентрували досуха. Очищення сирової сполуки з допомогою ISOLUTE SPE-SI нормально-фазного патрону (DCM 1, MeOH 1) дозволило одержати заглавну сполуку (25мг, вихід 35%).

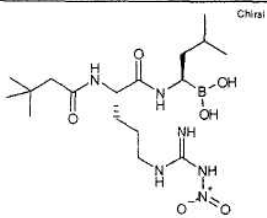
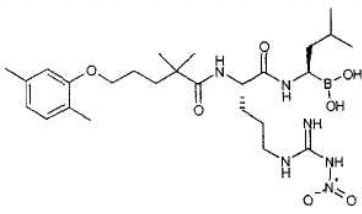
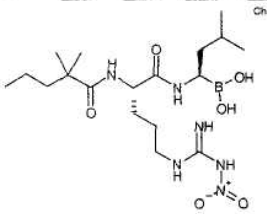
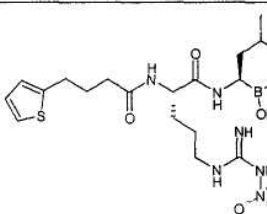
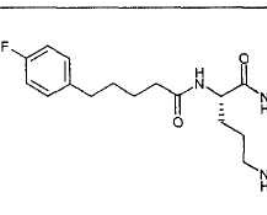
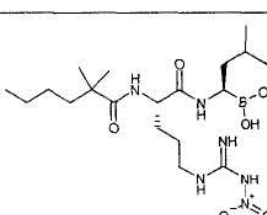
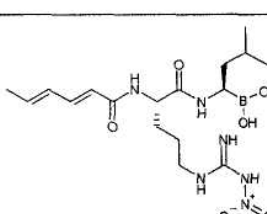
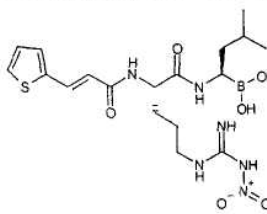
ЯМР (DMSO+D₂O, 343 K): 8,06 (s, 1H); 7,95 (d, J=9,0Гц, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,61 (d, J=14,9Гц, 1H); 7,55 (d, J=9,0Гц, 1H); 7,55 (m, 2H); 6,89 (d, J=14,9Гц, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,30-3,10 (m, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,73-1,53 (m, 4H); 1,50-1,32 (m, 2H); 0,87 (d, 3=6,1Гц, 3H); 0,86 (d, J=6,1Гц, 3H).

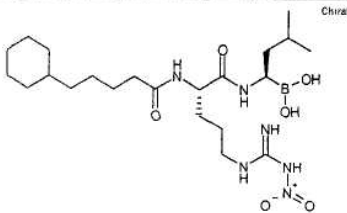
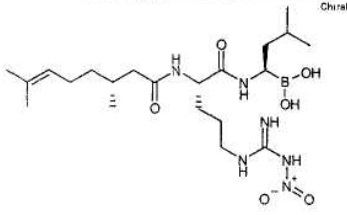
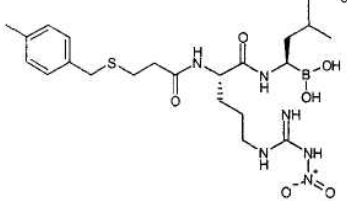
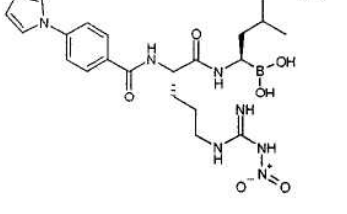
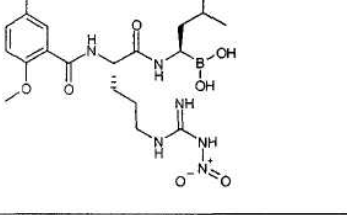
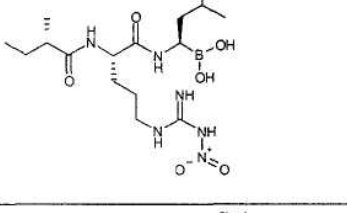
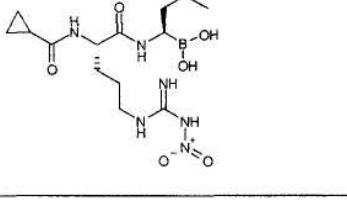
LC-MS 495,0, [M-18]H⁺. ESI POS; AQUA; спрей 5kV/скімер: 15V/ проба 250°C. Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці D-7.

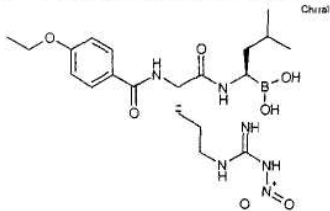
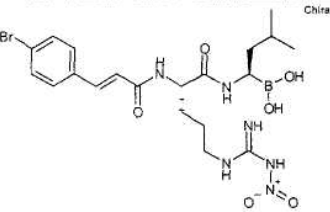
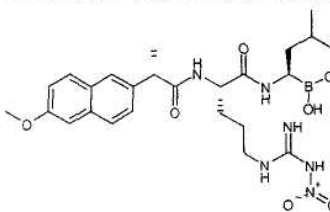
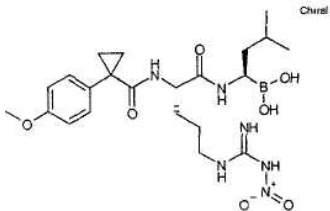
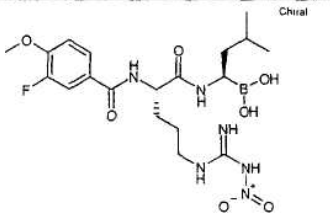
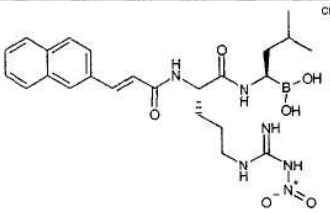
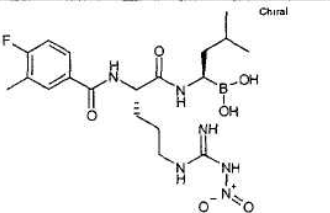
Таблиця D-7

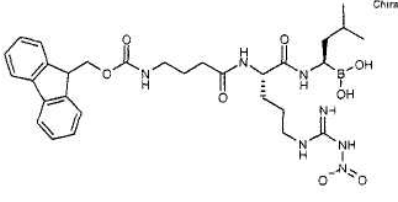
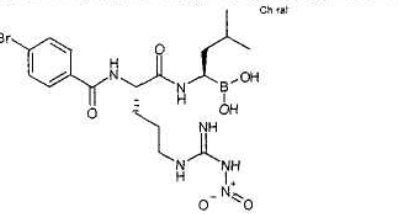
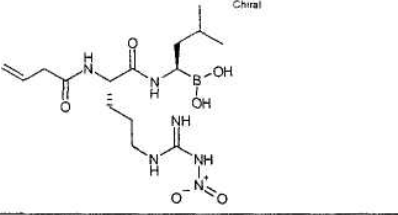
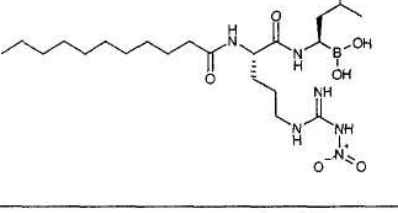
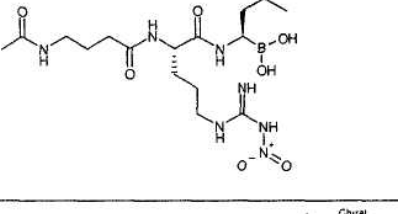
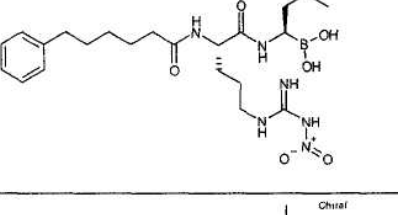
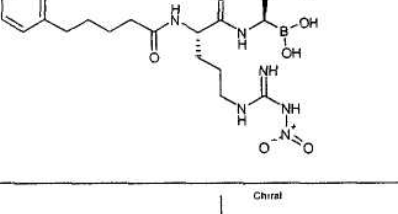
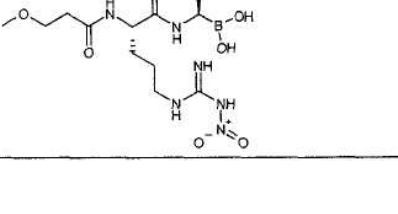
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані	
D.7.1		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(2E)-3-(2-метоксифеніл)-1-оксопроп-2-еніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS MH+ 475,0
D.7.2		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(E)-2-метил-3-фенілакрил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 458,0
D.7.3		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(4-метилфеніл)бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 474,0
D.7.4		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(2RS)-2-фенілпропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 447,2
D.7.5		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(4-ізопропілфенокси)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 491,5
D.7.6		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-оксо-5-фенілпентаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 489,5
D.7.7		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(4RS)-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]піперидин-4-карбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 526,1

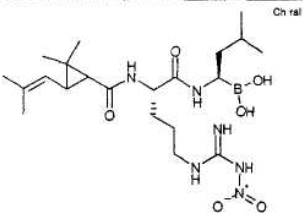
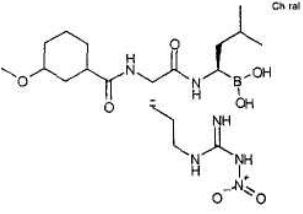
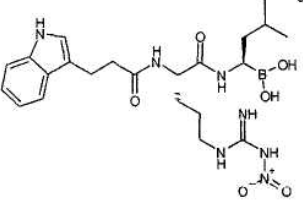
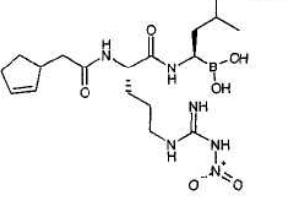
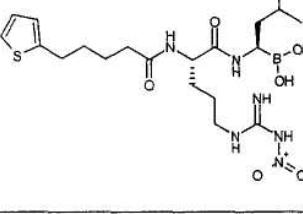
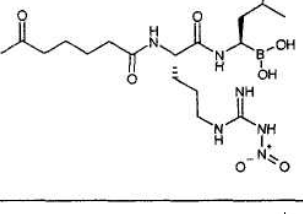
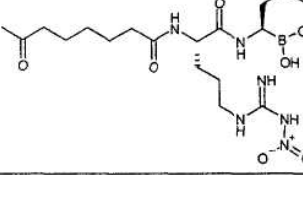
D.7.8	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-діетиламінобензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 508,1
D.7.9	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(E)-2-метилгекс-2-еноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 443,0
D.7.10	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(тіофен-3-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 425,6
D.7.11	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-ізопропілбензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 461,3
D.7.12	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(5-метилтіофен-2-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 439,3
D.7.13	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(бензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 419,4
D.7.14	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(E)-2-бутеноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 383,2
D.7.15	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(E)-пента-2,4-діеноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 395,4

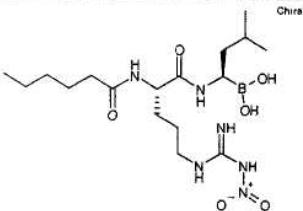
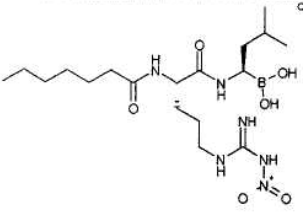
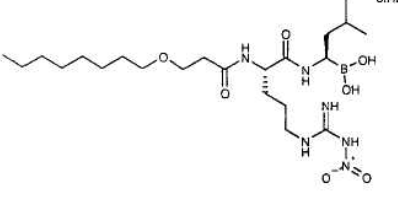
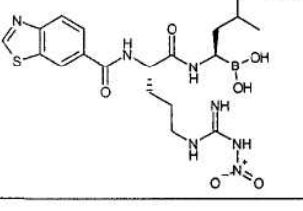
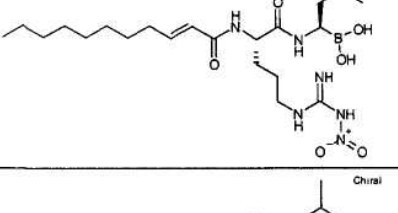
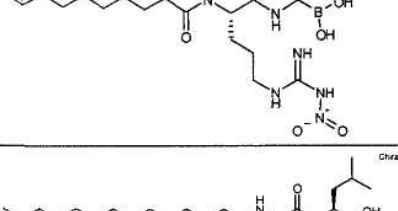
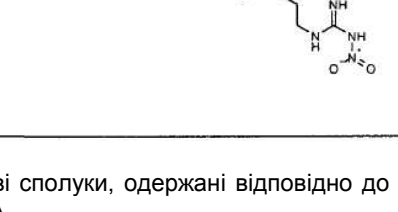
D.7.16		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3,3-диметил-бутаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 413,0
D.7.17		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-(2,5-диметилфенокси)-2,2-диметилпентаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 547,2
D.7.18		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2,2-диметилпентаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 427,5
D.7.19		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(тіофен-2-іл)бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 467,5
D.7.20		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-(4-фторфеніл)пентаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 493,4
D.7.21		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2,2-диметилгексаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 441,0
D.7.22		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(гекс-2,4-еноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 409,3
D.7.23		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(тіофен-2-іл)пропеноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 451,4

D.7.24		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(5-циклогексилпентаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 481,1</p>
D.7.25		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(3R)-3,7-диметилокт-6-еноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 467,3</p>
D.7.26		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-[(4-метилбензил)сульфаніл]пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 507,0</p>
D.7.27		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-пірол-1-ілбензоїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 484,4</p>
D.7.28		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(5-фтор-2-метоксибензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 466,9</p>
D.7.29		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2S)-2-метилбутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 399,0</p>
D.7.30		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(циклопропанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 383,0</p>

D.7.31		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-етоксибензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 463,5</p>
D.7.32		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(E)-3-(4-бромфеніл)проп-2-еноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 523,6</p>
D.7.33		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2S)-2-(6-метоксинафталін-2-іл)-пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 527,5</p>
D.7.34		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[1-(4-метоксифеніл)-циклопропанкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 489,4</p>
D.7.35		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-фтор-4-метоксibenзоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 466,9</p>
D.7.36		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(E)-3-(нафталін-2-іл)проп-2-еноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 495,0; ¹H-ЯМР: (DMSO+D₂O, 343 K): 8,06 (s, 1H); 7,95 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,61 (d, J=14,9 Гц, 1H); 7,55 (d, J=9,0 Гц, 1H); 7,55 (m, 2H); 6,89 (d, J=14,9 Гц, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,30 - 3,10 (m, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,73 - 1,53 (m, 4H); 1,50 - 1,32 (m, 2H); 0,87 (d, J=6,1 Гц, 3H); 0,86 (d, J=6,1 Гц, 3H).</p>
D.7.37		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 451,3</p>

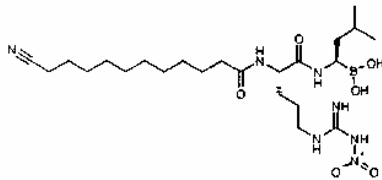
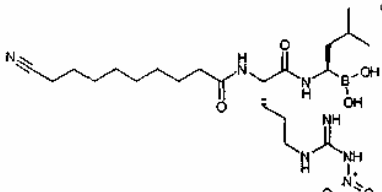
D.7.38		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[[(9H-флуорен-9-іл)метокси]карбоніл]аміно]-бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 622,2</p>
D.7.39		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-бромбензоїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 497,1</p>
D.7.40		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-бутеноїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 383,2</p>
D.7.41		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(ундеканоїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 483,4</p>
D.7.42		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(ацетиламіно)бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 442,2</p>
D.7.43		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(6-фенілгексаноїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 489,27</p>
D.7.44		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(5-фенілпентаноїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 475,23</p>
D.7.45		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-метоксипропаноїл]аміно)-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані:</p>

		MS: [M-18]H+ 401,16
D.7.46	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2,2-диметил-3-(2-метилпропеніл)-циклопропанкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 465,29</p>
D.7.47	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-метоксициклогексанкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 455,57</p>
D.7.48	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(1H-індол-3-іл)-пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 486,24</p>
D.7.49	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-2-циклопент-2-еніл-ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 422,99</p>
D.7.50	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-тіофен-2-іл-пентаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 481,19</p>
D.7.51	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[6-оксо-гептаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 441,24</p>
D.7.52	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[7-оксо-октаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 455,47</p>

D.7.53		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(гексаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 413,06</p>
D.7.54		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(гептаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 427,14</p>
D.7.55		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-октилокси-пропаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 499,17</p>
D.7.56		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(бензотіазол-6-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 476,31</p>
D.7.57		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(ундек-2-еноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 481,41</p>
D.7.58		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(9-деценоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 467,31</p>
D.7.59		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(тетрадеканоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 525,10</p>

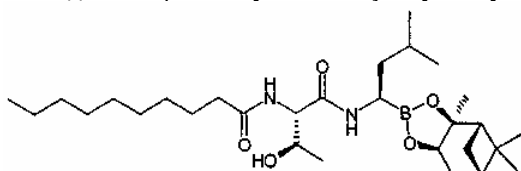
Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу D.7, представлені у Таблиці D-7A.

Таблиця D-7A

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані	
D.7.60		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(11-ціаноундеканоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 508,5
D.7.61		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(9-ціанононаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 480,1

Приклад D.8

Деканамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]-



Деканову кислоту (220мг, 1,28ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (15мл) при кімнатній температурі, додали TBUTU (410мг, 1,28ммоль, 1,2екв.) та одержаний розчин перемішували впродовж 10 хвилин. Суміш тримали охолодженою при 0°-5°C, додали NMM (0,35мл, 3,2ммоль, 3екв.) та далі додали (2S)-аміно-(3R)-гідрокси-масляний амід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл] гідрохлоридну сіль Прикладу С.3 (430мг, 1,067ммоль, 1екв.). Розчин перемішували впродовж 2 годин, потім вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (20мл), бікарбонат натрію 2% (20мл), NaCl 2% (25мл). Органічний розчин висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували та випарили при зниженому тиску з одержанням 600мг масла, яке очистили використовуючи силікагелеву хроматографію (етилацетат/н-гексан 1/1) з одержанням 540мг білої твердої речовини, яку суспендували впродовж ночі у діетиловому ефірі (5мл) та н-гексані (20мл). Суспензію відфільтрували з одержанням 110мг білої твердої речовини. Вихід 20%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 108°-110°C, ТШХ на силікагелі (н-гексан/етилацетат 1/1, R.f.=0,33).

Ел. аналіз: розраховано С (66,91%), Н (10,26%), N (5,38%), В (2,08%);

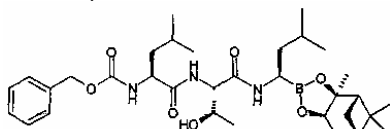
знайдено С (66,82%), Н (10,61%), N (5,35%), В (1,93%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,81 (1H, br); 7,68 (1H, d, J=8,80Гц); 4,93 (1H, d, J=5,2); 4,28 (1H, dd, J=8,8, 4,3); 4,05 (1H, dd, J=8,6, 1,8); 3,92 (1H, m); 2,52 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,17 (2H, t, J=7,1); 2,00 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,8); 1,78 (1H, m); 1,64 (1H, m); 1,62 (1H, m); 1,49 (2H, m); 1,34 (1H, d, J=10,0); 1,31-1,17 (21H, m); 1,04 (3H, d, J=6,4); 0,91-0,83 (9H, m); 0,81 (3H, s).

Додаткові сполуки, одержані відповідно до описаної вище процедури, включають наступні:

Приклад D.8.1

(2S)-2-[(Бензилоксикарбоніл)аміно]-4-метилпентанамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]-



Аналітичні дані: ТШХ (CHCl₃ 9/MeOH 1, R.f.=0,63). Температура плавлення 38°-40°C.

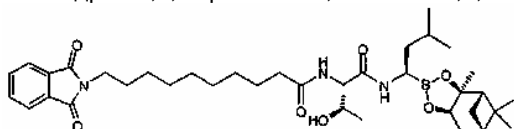
Ел. аналіз: розраховано С (64,60%), Н (8,54%), N (6,85%);

знайдено С (62,44%), Н (8,24%), N (7,47%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,78 (1H, br); 7,82 (1H, d, J=8,60Гц); 7,52 (1H, d, J=8,1); 7,40-7,27 (6H, m); 5,02 (2H, br s); 5,00 (1H, d, J=5,1); 4,28 (1H, dd, J=8,6, J=4,2); 4,12 (1H, q, J 7,8); 4,05 (1H, dd, J=8,6, J=1,8); 3,94 (1H, m); 2,52 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,8); 1,78 (1H, m); 1,74-1,55 (5H, m); 1,46 (2H, m); 1,32 (1H, d, J=10,1); 1,24 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,04 (3H, d, J=6,2); 0,91-0,82 (12H, m); 0,80 (3H, s).

Приклад D.8.2

10-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-декановий-амід, N-[(1S),(2R)-2-гідрокси, 1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-амінокарбоніл]-пропіл]-



Аналітичні дані: ТШХ (CHCl₃ 9/MeOH 1, R.f.=0,83).

Ел аналіз: розраховано С (66,52%), Н (8,43%), N (6,37%);

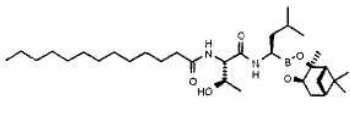
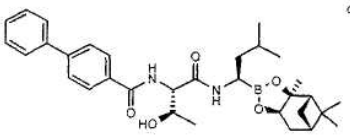
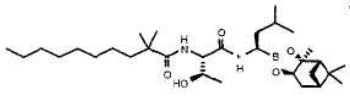
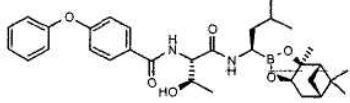
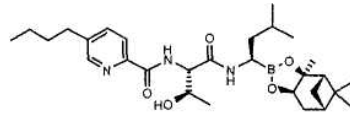
знайдено С (66,76%), Н (8,48%), N (6,31%).

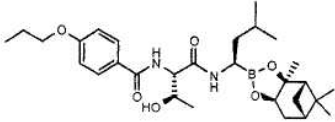
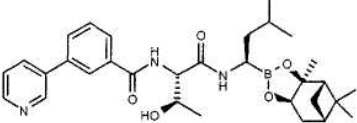
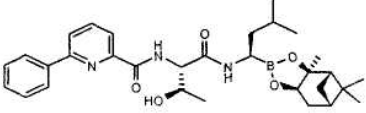
¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,80 (1H, br); 7,85 (4H, m); 7,67 (1H, d, J=8,80Гц); 4,93 (1H, d, J=5,5), 4,28 (1H, dd, J=8,6, 4,0); 4,04 (1H, dd); 3,92 (1H, m); 3,56 (2H, t, J=8,1); 2,49 (1H, m); 2,23-2,12 (3H, m); 2,00 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=6,6); 1,78 (1H, m); 1,73-1,53 (5H, m); 1,48 (2H, m); 1,33 (1H, d, J=10,1); 1,31-1,17 (20H, m); 1,03 (3H, d, J=6,2); 0,84 (6H, d, J=6,6); 0,80 (3H, s).

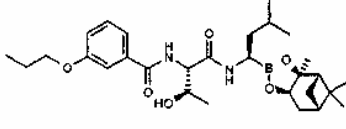
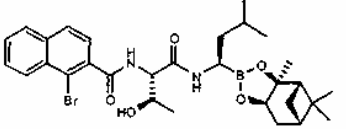
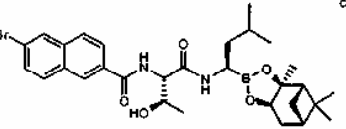
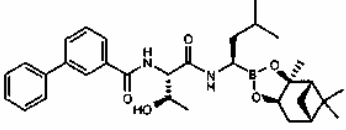
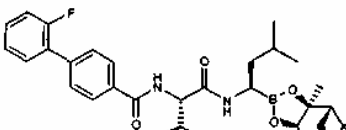
Додаткові сполуки, одержані відповідно до описаних вище процедур для Прикладу D.8, D.8.1 та D.8.2, представлені у Таблиці D-8.

Таблиця D-8

Прикл. №	Структура	Хімічна назва
D.8.3		Хімічна назва: 4-(Піридин-3-іл)бензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): 9,02 (1H, s); 8,99 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=4,7); 8,22 (1H, d, J=8,4); 8,17 (1H, d, J=8,1); 8,04 (2H, d, J=8,3); 7,89 (2H, d, J=8,3); 7,53 (1H, dd, J=7,8, 4,8); 5,18 (1H, d, J=5,1); 4,53 (1H, dd, J=8,3, 5,1); 4,11 - 4,01 (2H, m); 2,60 - 2,53 (1H, m); 2,25 - 2,15 (1H, m); 2,05 - 1,97 (1H, m); 1,86 - 1,75 (2H, m); 1,73 - 1,58 (2H, m); 1,37 - 1,24 (3H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,85 (6H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).
D.8.4		Хімічна назва: 2-Піразинкарбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].

D.8.5	 Chiral	Хімічна назва: Тридеканамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].
D.8.6	 Chiral	Хімічна назва: 4-Фенілбензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H -ЯМР (DMSO-d ₆): 9,04 (1H, bs); 8,18 (1H, d, J=8,5); 8,00 (2H, d, J=8,5); 7,81 (2H, d, J=8,4); 7,77 - 7,73 (2H, m); 7,51 (2H, t, J=7,5); 7,43 (1H, t, J=7,3); 5,07 (1H, d, J=6,2); 4,55 - 4,50 (1H, m); 4,10 - 4,01 (2H, m); 2,60 - 2,54 (1H, m); 2,25 - 2,16 (1H, m); 2,06 - 1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,6); 1,82 - 1,76 (1H, m); 1,74 - 1,60 (2H, m); 1,35 (1H, d, J=10); 1,30 - 1,26 (2H, m); 1,25 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,87 - 0,83 (6H, m); 0,81 (3H, s).
D.8.7	 Chiral	Хімічна назва: 2,2-Диметилдеканамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H -ЯМР (DMSO-d ₆): 8,93 (1H, bs); 7,03 (1H, d, J=8,6); 5,06 (1H, d, J=5,9); 4,36 - 4,31 (1H, m); 4,06 - 4,01 (2H, m); 3,99 - 3,92 (1H, m); 2,24 - 2,14 (1H, m); 1,90 - 1,76 (2H, m); 1,70 - 1,58 (2H, m); 1,50 - 1,42 (2H, m); 1,38 - 1,32 (1H, m); 1,28 - 1,20 (15H, m); 1,19 - 1,12 (6H, m); 1,12 - 1,08 (6H, m); 1,03 (3H, d, J=6,3); 0,87 - 0,83 (9H, m); 0,81 (3H, s).
D.8.8	 Chiral	Хімічна назва: (4-феноксифеніл)бензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H -ЯМР (DMSO-d ₆): 9,01 (1H, bs); 8,07 (1H, d, J=8,5); 7,96 - 7,92 (2H, m); 7,47 - 7,42 (2H, m); 7,22 (1H, t, J=7,4); 7,11 - 7,06 (4H, m); 5,04 (1H, d, J=6,2); 4,52 - 4,47 (1H, m); 4,10 - 3,98 (2H, m); 2,60 - 2,52 (1H, m); 2,24 - 2,16 (1H, m); 2,08 - 1,98 (1H, m); 1,86 - 1,74 (2H, m); 1,62 - 1,58 (2H, m); 1,35 (1H, t, J=10,0); 1,30 - 1,24 (2H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,10 (3H, d, J=6,3); 0,86 - 0,84 (6H, m); 0,80 (3H, s).
D.8.9	 Chiral	Хімічна назва: 5-Бутил-2-піридинкарбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].

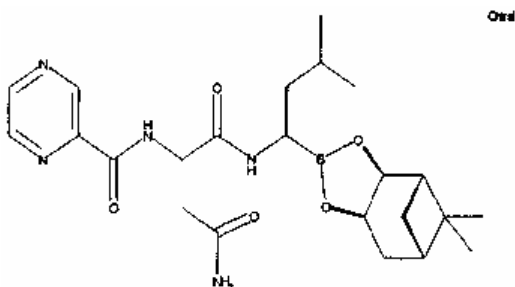
D.8.10		<p>Хімічна назва: 4-Пропоксибензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,02 (1H, s); 7,95 (1H, d, J=8,6); 7,87 (2H, d, J=8,8); 7,02 (2H, d, J=8,8); 5,03 (1H, d, J=6,2), 4,49 (1H, dd, J=8,4, 4,9); 4,03 - 3,98 (4H, m); 2,58 - 2,50 (1H, m); 2,24 - 2,15 (1H, m); 2,04 - 1,97 (1H, m), 1,85 - 1,59 (7H, m); 1,23 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,18 (2H, t, J=7,1), 1,10 (3H, d, J=6,3); 0,99 (3H, t, J=7,4); 0,85 (3H, d, J=6,4), 0,84 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).</p>
D.8.11		<p>Хімічна назва: 3-(3-Піридил)бензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H -ЯМР (DMSO-d₆): 9,05 - 8,95 (2H, m); 8,63 (1H, dd, J= 1,53 Гц, J= 4,76 Гц); 8,39 (1H, J= 8,51 Гц); 8,25 (1H, m), 8,19 - 8,14 (1H, m); 7,96 - 7,90 (2H, m); 7,64 (1H, t, J= 7,74 Гц), 7,57 - 7,51 (1H, m); 5,053 (1H, d, J= 6,06 Гц); 4,54 (1H, dd, J= 5,36 Гц, J= 8,43 Гц); 4,12 - 4,00 (2H, m); 2,61 - 2,54 (1H, m); 2,25 - 2,14 (1H, m); 2,05 - 1,95 (2H, m), 1,82 (1H, t, J= 5,55 Гц); 1,80 - 1,74 (1H, m); 1,73 - 1,56 (1H, m); 1,34 (1H, d, J= 10,04 Гц); 1,31 - 1,25 (2H, m), 1,22 (6H, d, J= 9,04 Гц); 1,14 (3H, d, J= 6,33 Гц); 0,87 - 0,83 (6H, m); 0,79 (3H, bs).</p>
D.8.12		<p>Хімічна назва: 6-Феніл-2-піридинкарбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H -ЯМР (DMSO-d₆): 9,20 - 8,95 (1H, m); 8,76 (1H, d, J=8,55 Гц); 8,26 - 8,16 (4H, m); 8,12 (1H, t, J= 7,77 Гц); 8,02 (1H, d, J= 7,56 Гц); 7,60 - 7,47 (4H, m); 5,27 (1H, d, J= 4,97 Гц); 4,50 (1H, dd, J= 4,22 Гц, J= 8,50 Гц); 4,16 - 4,07 (2H, m); 2,65 - 2,56 (1H, m); 2,25 - 2,15 (1H, m); 2,09 - 1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J= 5,62 Гц); 1,79 - 1,73 (1H, m); 1,73 - 1,66 (1H, m); 1,66 - 1,59 (1H, m); 1,40 - 1,26 (4H, m); 1,23 (7H, d, J= 10,89 Гц); 1,15 - 1,10 (4H, m), 0,85 (7H, d, J= 6,56 Гц); 0,79 (1H, bs).</p>

D.8.13	 Chiral	Хімічна назва: 3-Пропоксibenзамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H -ЯМР (DMSO-d ₆): 9,05 - 9,0 (1H, m); 8,11 (1H, d, J= 8,49 Гц); 7,48 - 7,43 (2H, m); 7,40 (1H, t, J= 7,80 Гц); 7,15 - 7,10 (1H, m); 5,04 (1H, d, J= 6,26 Гц); 4,49 (1H, dd, J= 5,15, J= 8,43 Гц); 4,10 - 4,05 (1H, m); 4,05 - 4,01 (1H, m); 3,99 (2H, t, J= 6,50 Гц); 2,25 - 2,15 (1H, m), 2,05 - 1,96 (1H, m); 1,83 (1H, t, J= 5,56 Гц); 1,81 - 1,72 (3H, m); 1,72 - 1,57 (2H, m); 1,34 (1H, d, J= 10,06 Гц); 1,31 - 1,25 (2H, m); 1,24 (4H, bs); 1,22 (3H, bs); 1,10 (3H, d, J= 6,31 Гц); 1,02 (3H, t, J= 7,40 Гц); 0,84 (6H, dd, J= 1,84 Гц, J= 6,56 Гц), 0,81 (3H, bs).
D.8.14	 Chiral	Хімічна назва: 1-Бромнафталін-2-карбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].
D.8.15	 Chiral	Хімічна назва: 6-Бромнафталін-2-карбоксамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].
D.8.16	 Chiral	Хімічна назва: 3-Фенілбензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]. Аналітичні дані: ¹ H -ЯМР (DMSO-d ₆): 9,03 (1H, s); 8,34 (1H, d, J=8,5), 8,18 (1H, s); 7,87 (2H, t, J=7,1); 7,75 (2H, d, J=7,8); 7,60 (1H, t, J=7,7); 7,52 (2H, t, J=7,6); 7,42 (1H, t, J=7,4); 5,05 (1H, d, J=6,2); 4,54 (1H, dd, J=8,4, 5,3); 4,10 - 4,00 (2H, m); 2,60 - 2,53 (1H, m); 2,24 - 2,14 (1H, m); 2,05 - 1,97 (1H, m); 1,82 (1H, t, J=5,5); 1,80 - 1,74 (1H, m); 1,73 - 1,57 (2H, m); 1,37 - 1,22 (3H, m); 1,24 (3H, s); 1,21 (3H, s); 1,13 (3H, d, J=6,2); 0,85 (3H, d, J=6,5); 0,84 (3H, d, J=6,5); 0,80 (3H, s).
D.8.17	 Chiral	Хімічна назва: 4-(2-Фторфеніл)бензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл].

Проміжні карбонові кислоти для синтезу прикладів D.8.3, D.8.7, D.8.11, D.8.12 та D.8.13 одержали відповідно до процедур, описаних у літературі. Сполуку 2,2-диметилдеканова кислота одержали як описано Roth та іншими у J. Med. Chem. 1992, 35, 1609-1617. Сполуки: 4-(3-піридил)бензойна кислота, 3-(3-піридил)бензойна кислота та 6-феніл-2-піридинкарбонова кислота одержали відповідно до процедури, описаної Gong та іншими у Synlett, 2000, (6), 829-831. Сполуку 3-пропоксibenзойна кислота одержали відповідно до процедури, описаної Jones у J. Chem. Soc 1943, 430-432.

Приклад D.8.18

2-Піразинкарбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-карбамоїлетил]

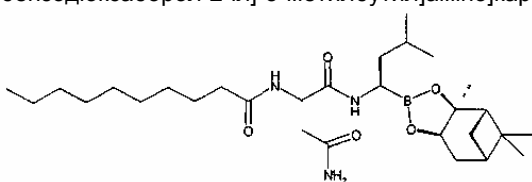


Цю сполуку одержали головним чином відповідно до описаних вище процедур для Прикладу D.8, D.8.1 та D.8.2, починаючи з (2S)-2-аміно-3-карбамоїлпропанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридної солі Прикладу С.3.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,20 (1H, d, J=1,29Гц); 9,02 (1H, d, J=8,52Гц); 8,91 (1H, d, J=2,45Гц); 8,81-8,76 (2H, m); 7,42 (1H, s); 6,95 (1H, s); 5,00-4,80 (1H, m); 4,30-4,08 (1H, m); 2,85-2,72 (1H, m); 2,62-2,56 (2H, m); 2,25-2,15 (1H, m); 2,06-1,98 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,54Гц); 1,81-1,76 (1H, m); 1,72-1,58 (2H, m); 1,32-1,26 (1H, m); 1,23 (8H, d, J=5,36Гц); 0,85-0,79 (9H, m).

Приклад D.8.19

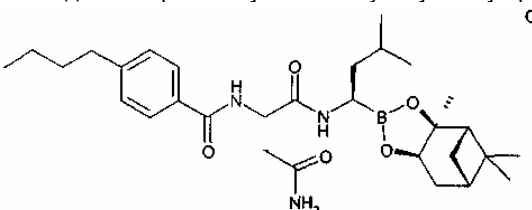
Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-карбамоїлетил]



Цю сполуку одержали головним чином відповідно до описаних вище процедур для Прикладу D.8, D.8.1 та D.8.2, починаючи з (2S)-2-аміно-3-карбамоїлпропанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридної солі Прикладу С.3.

Приклад D.8.20

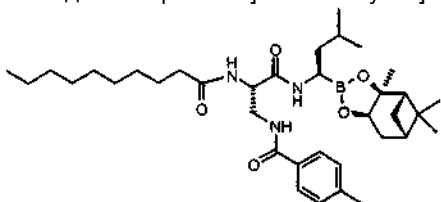
4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-карбамоїлетил]



Цю сполуку одержали головним чином відповідно до описаних вище процедур для Прикладу D.8, D.8.1 та D.8.2, починаючи з (2S)-2-аміно-3-карбамоїлпропанаміду, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]; гідрохлоридної солі Прикладу С.3.

Приклад D.9

Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-метилбензоїл)аміно] етил]-



Деканову кислоту (330мг, 1,95ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (20мл), та додали TBUTU (620мг, 1,95ммоль, 1,2екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 10 хвилин, охолодили до 0°-5°C та додали NMM (0,53мл, 4,9ммоль, 3екв.) та (2S)-2-аміно-3-[(4-метилбензоїл)аміно]пропанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-, гідрохлоридну сіль (800мг, 1,58ммоль, 1екв.) Прикладу С.4, та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчин вилили у воду (200мл), екстрагували етилацетатом (100мл), промили розчинами лимонної кислоти 2% (50мл), бікарбонату натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували, випарили та суспендували у діетиловому ефірі (20мл) впродовж 30 хвилин. Суспензію відфільтрували та висушили з одержанням 330мг білої твердої речовини. Вихід 33%.

Температура плавлення: 134°C-136°C, ТШХ, силікагель, (елюент н-гексан/етилацетат, R.f.=0,5).

Ел аналіз: розраховано С (69,33%), Н (9,37%), N (6,74%), В (1,73%);

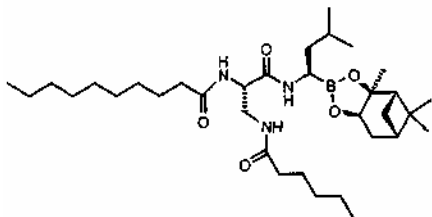
знайдено С (%), Н (%), N (23%), В (%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,74 (1H, d, J=3,5Гц); 8,25 (1H, t, J=5,6); 7,95 (1H, d, J=7,9); 7,71 (2H, d, J=8,1), 7,25 (2H, t, J=8,1); 4,59 (1H, m); 4,1 (1H, dd, J=1,8, 8,8); 3,49 (2H, m); 2,59 (1H, m); 2,35 (3H, s); 2,20 (1H, m); 2,09 (1H, t, J=7,3); 2,02 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m); 1,44 (2H, m); 1,36-1,21 (17H, m); 1,25 (3H, s),

1,22 (3H, s); 0,85 (3H, t, J=6,8); 0,80 (9H, m).

Приклад D.10

2-S-деканоїламіно-3-(гексаноїламіно)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



Деканову кислоту (170мг, 0,98ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (15мл), та додали TBUTU (310мг, 0,98ммоль, 1,2екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 20 хвилин, охолодили до 0°-5°С та додали NMM (0,271мл, 2,46ммоль, 2,5екв.) та 2-S-аміно-3-(гексаноїламіно)-пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридну сіль (400мг, 0,82ммоль, 1екв.) Прикладу С5, та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчин вилили у воду (150мл) екстрагували етилацетатом (100мл), промили розчинами лимонної кислоти 2% (50мл), бікарбонату натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували, випарили та суспендували у етилацетаті (20мл) впродовж 30 хвилин. Суспензію відфільтрували та висушили з одержанням 230мг білої твердої речовини. Вихід 47%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 135°-137°С, ТШХ на силікагелі (елюент гексан /етилацетат 2/1, R.f.=0,27).

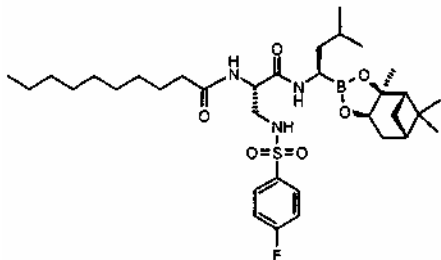
Ел аналіз розраховано С (67,64%), Н (10,35%), N (6,96%);

знайдено С (66,93%), Н (10,29%), N (7,14%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,67 (1H, d, J=2,9Гц); 7,83 (1H, d, J=8,2); 7,67 (1H, t, J=5,5); 4,41 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=1,5, 8,6); 3,25 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,13-1,95 (5H, m), 1,84 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,46 (4H, m); 1,35-1,15 (27H, m); 0,84 (9H, m), 0,79 (3H, s).

Приклад D.11

2-S-деканоїламіно-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



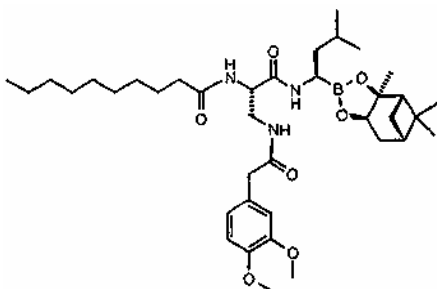
Деканову кислоту (160мг, 0,94ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (20мл), та додали TBUTU (300мг, 0,94ммоль, 1,2екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 20 хвилин, охолодили до 0°-5°С та додали NMM (0,259мл, 2,36ммоль, 2,5екв.) та 2-S-аміно-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридну сіль (430мг, 0,78ммоль, 1екв.) Прикладу С.6, та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчин вилили у воду (200мл), екстрагували етилацетатом (100мл), промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували, випарили та очистили з допомогою силікагелевої хроматографії (елюент н-гексан/ етилацетат 2/1). Розчинник випарили та н-гексан додали з одержанням 100мг твердої речовини. Вихід 19%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 83°-85°С, ТШХ на силікагелі (елюент гексан /етилацетат 2/1, R.f.=0,53).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,45 (1H, d, J=3,8Гц); 7,83 (3H, m); 7,63 (1H, t, J=6,2); 7,42 (2H, t, J=8,8); 4,40 (1H, m); 4,12 (1H, dd, J=1,5, 8,6); 2,95 (2H, m); 2,64 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,17 (2H, t, J=7,3); 2,01 (1H, m); 1,83 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,62 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,4-1,1 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Приклад D.12

2-S-деканоїламіно-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]



Деканову кислоту (80мг, 0,48ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (20мл), та додали TBUTU (150мг, 0,48ммоль, 1,2екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 20 хвилин, охолодили до 0°-5°С та додали NMM (0,13мл, 1,2ммоль, 2,5екв.) та 2-S-аміно-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридну сіль (230мг, 0,4·ммоль, 1екв.) Прикладу С.7, та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчин вилили у воду (200мл), екстрагували етилацетатом (100мл), промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували, випарили та очистили з допомогою силікагелевої хроматографії (елюент н-гексан/ етилацетат 1/1). Розчинник випарили з одержанням 100мг склоподібної твердої речовини. Вихід 35,7%.

Аналітичні дані: ТШХ на силікагелі (елюент гексан/етилацетат 1/1, R.f.=0,53).

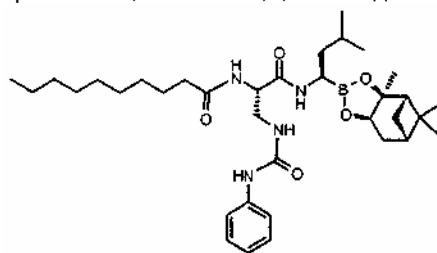
Ел. аналіз: розраховано С (67,13%), Н (9,25%), N (6,02%);

знайдено С (65,38%), Н (9,20%), N (5,49%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,65 (1H, d, J=3,5Гц); 7,84 (2H, m); 6,83 (2H, m); 6,72 (1H, dd, J=1,7, 8,1); 4,43 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,72 (3H, s); 3,70 (3H, s); 3,30 (2H, s); 3,27 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,02 (3H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,63 (2H, m); 1,43 (2H, m); 1,35-1,15 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Приклад D.13

2-S-деканоїламіно-3-(фенілуреїдо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл].



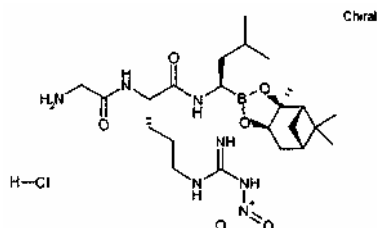
Деканову кислоту (170мг, 0,99ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (20мл), та додали TBUTU (310мг, 0,99ммоль, 1,2екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 20 хвилин, охолодили до 0°-5°С та додали NMM (0,27мл, 2,4ммоль, 2,5екв.) та 2-S-аміно-3-(фенілуреїдо)пропіонамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], гідрохлоридну сіль (420мг, 0,82ммоль, 1екв.) Прикладу С.8, та одержану суміш перемішували при 0°С впродовж 2 годин. Розчин вилили у воду (200мл), екстрагували етилацетатом (100мл), промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували, випарили та суспендували у діетиловому ефірі (20мл) впродовж 1 години, відфільтрували та сушили у вакуумі з одержанням 140мг білої твердої речовини, яку очистили використовуючи силікагелеву хроматографію (н-гексан/етилацетат 1/1). Вихід 25%.

Аналітичні дані: ТШХ на силікагелі (елюент гексан /етилацетат 1/1, R.f.=0,4).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ_H: 8,73 (1H, d, J=3,1Гц); 8,64 (1H, br s); 7,97 (1H, d, J=8,2); 7,36 (2H, d, J=8,1); 7,19 (2H, t, J=8,1); 6,87 (1H, t, J=8,1); 6,1 (1H, t, J=6,0); 4,44 (1H, m); 4,10 (1H, dd, J=1,8, 8,6); 3,41 (1H, m); 3,22 (1H, m); 2,59 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, t, J=7,3); 2,02 (1H, m); 1,84 (1H, t, J=5,5); 1,78 (1H, m); 1,64 (2H, m); 1,46 (2H, m); 1,35-1,15 (23H, m); 0,87-0,8 (9H, m); 0,79 (3H, s).

Приклад D.14

2-Аміноацетамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил], гідрохлоридна сіль.



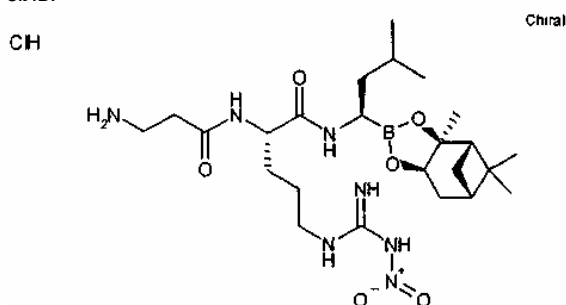
До розчину н-Вос-гліцину (383мг, 2,18ммоль) у безводному дихлорметані (20мл) додали н-метилморфолін (275μл, 2,5ммоль). Суміш охолодили до-15°С, потім повільно додали ізобутил-хлорформіат (286μл, 1,2ммоль).

Через 15 хвилин додали (2S)-2-аміно-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]пентанамід, N-[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-гідрохлоридну сіль Прикладу С.1 (1,00г, 2,0ммоль), а потім ще н-метилморфоліну (275μл, 2,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при -15°C-10°C впродовж 4 годин, потім сконцентрували до малого об'єму та розділили між етилацетатом (100мл) та водою (50мл). Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (20мл). Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок обробили етилацетатом (5мл) та розчин по краплях додали до гексану (120мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Тверду речовину зібрали декантуванням та висушили у вакуумі (1,18г, 95%). Частину цього Вос-захищеного проміжного продукту (1,08г, 1,73ммоль) розчинили у THF (15мл), потім додали 4N розчин HCl у діоксані. Після перемішування впродовж 5 годин при кімнатній температурі суміш сконцентрували та залишок розтерли з діетиловим ефіром (50мл). Одержану білу тверду речовину зібрали фільтруванням, промили діетиловим ефіром та висушили у вакуумі, в результаті одержали 856мг заглавної сполуки (88% вихід).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d, J=3,1Гц); 8,68 (1H, d, J=8,1); 8,56 (1H, br); 8,06 (3H, m); 7,91 (2H, br); 4,43 (1H, m); 4,14 (1H, dd, J=8,6, J=1,6); 3,60 (2H, m); 3,15 (2H, br); 2,67 (1H, m); 2,23 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,87 (1H, t, J=5,8); 1,81 (1H, m); 1,75-1,60 (3H, m); 1,52 (3H, m); 1,41-1,28 (3H, m); 1,27 (3H, s); 1,23 (3H, s); 0,86 (3H, d, J=6,4); 0,84 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, s).

Приклад D.15

3-Амінопропанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]; гідрохлоридна сіль.

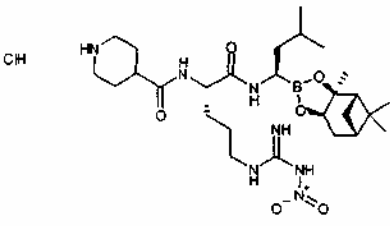
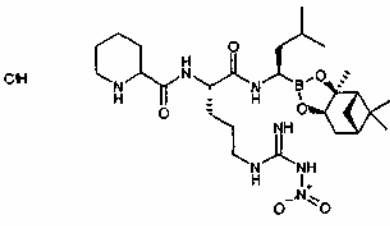
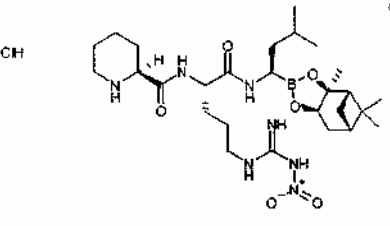
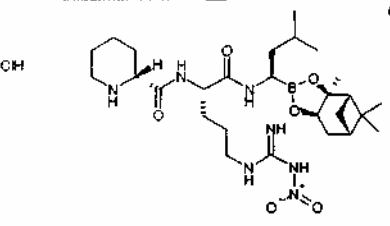


До розчину 3-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]пропанаміду, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-, Прикладу D.3.118 (42мг, 0,075ммоль) у діетиловому ефірі (1,0мл), охолоджену до 0°C, додали 10% об'єм/об'єм розчин хлористого водню у діетиловому ефірі (2мл). Суміш перемішували впродовж 5 годин, одночасно нагріваючи до кімнатної температури. Одержану тверду речовину зібрали фільтруванням, промили діетиловим ефіром (3×3мл) та висушили у вакуумі, з одержанням 33мг заглавної сполуки (76% вихід).

LC-MS 538,7. MH⁺. ESI POS; AQA; спрей 4kV/скімер: 20V/проба 250°C.

Додаткові сполуки, одержані відповідно до описаного вище Прикладу, починаючи з відповідної Вос-захищеної сполуки Таблиці D.3, представлені у наступній Таблиці D-15.

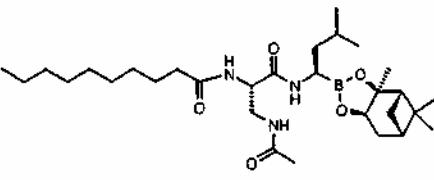
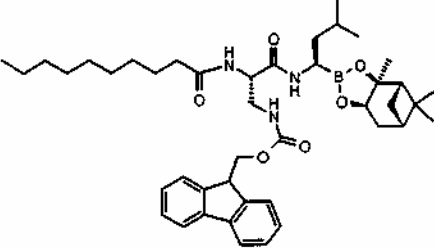
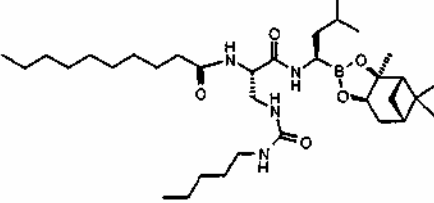
Таблиця D-15

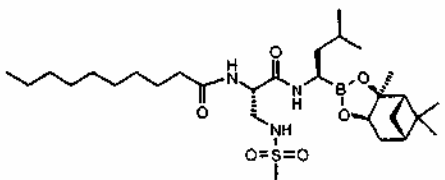
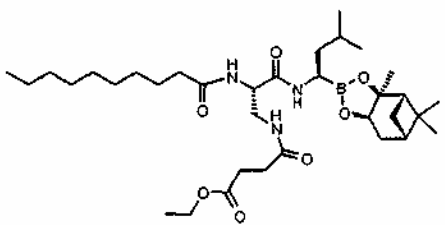
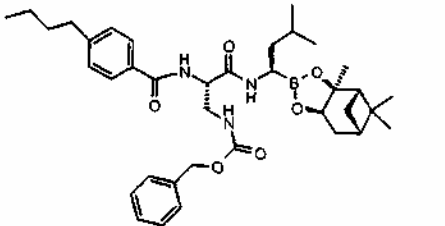
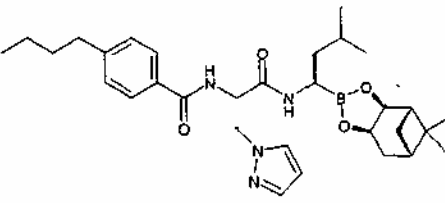
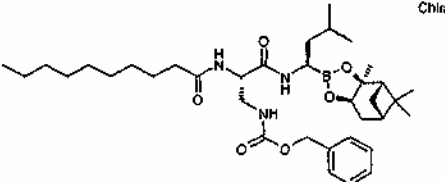
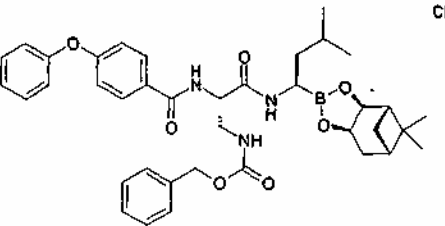
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.15.1		<p>Хімічна назва: (4RS)-піперидин-4-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]⁺ 578,1</p>
D.15.2		<p>Хімічна назва: (RS)-Піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]⁺ 578,2</p>
D.15.3		<p>Хімічна назва: (2S)-Піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]⁺ 578,2</p>
D.15.4		<p>Хімічна назва: (2R)-Піперидин-2-карбоксамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M]⁺ 578,8</p>

Приклад D.16

Синтез додаткових сполук

Слідуючи процедурам Прикладів D.9-D.13, наступні сполуки можуть бути одержані реакцією деканової кислоти з проміжною сполукою Прикладу C.9.

D.16.1	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(ацетамідо)етил]-</p>	
D.16.2	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(9-флуоренілметилоксикарбамоіл)етил]-</p>	
D.16.3	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(пентилуреїдо)етил]-</p>	

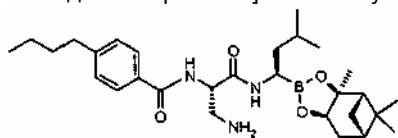
D.16.4	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(метансульфонамідо)етил]-</p> 	
D.16.5	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(етоксикарбоніл-сукциніл)-амід]етил]-</p> 	
D.16.6	<p>4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-</p> <p>¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,79 (1H, d); 8,32 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (8H, m); 5,05 (2H, q) 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,45 (2H, m), 2,6 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m), 1,85 (2H, m); 1,65 (4H, m); 1,3 (5H, m); 1,25 (6H, d) 0,9 (3H, t); 0,80 (9H, m) Температура плавлення 95° - 100°C.</p> 	
D.16.7	<p>4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(1H-піразол)етил]-</p> 	
D.16.8	<p>Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-</p> <p>¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,69 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,35 (5H, m), 7,05 (1H, t); 5,05 (2H, m) 4,45 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,3 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (3H, m); 1,85 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,25 (22H, m); 0,8 (12H, m)</p>  <p>Chiral</p>	
D 16.9	<p>4-Феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-</p> <p>¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,8 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,9 (2H, d); 7,4 (2H, t); 7,3 (6H, m); 7,25 (2H, m); 7,05 (4H, m); 5,05 (2H, q) 4,7 (1H, q); 4,05 (1H, d); 3,45 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (4H, m); 1,25 (6H, d) 0,8 (9H, m). Температура плавлення 100° - 103°C.</p>  <p>Chiral</p>	

Приклад D.17

4-Бутилбензамід,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-

бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміноетил)-гідрохлоридна сіль.



СН

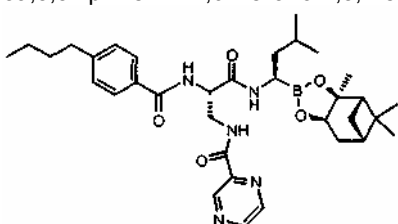
4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-, Прикладу D.16.6 (400мг, 0,62ммоль, 1екв.) розчинили у 1,4-діоксані (10мл) та метанолі (5мл). До цього розчину додали Pd/C 10% (40мг) та HCl 4N 1,4-діоксан (1,1екв.). Суміш гідрогенували при 1 бар. Наприкінці реакції Pd/C відфільтрували через целіт, розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням білої піни Вихід 95%, 320мг.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,76 (1H, d); 8,55 (1H, d); 8,15 (3H, br s); 7,95 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,8 (1H, m); 4,2 (1H, d); 2,80 (1H, m); 2,62 (2H, t); 2,23 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,87 (1H, t); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (2H, m), (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H, t).

Приклад D.18

2-S-(4-Бутилбензоїламіно)-3-(2-піразинокарбоніламіно)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-

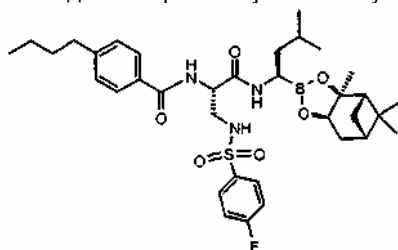


2-Піразин-карбонovu кислоту (76мг, 0,61ммоль, 1,1екв.) розчинили у сухому DMF (5мл), та додали TBUTU (200мг, 0,61ммоль, 1,1екв.) при кімнатній температурі у атмосфері азоту. Розчин перемішували впродовж 15 хвилин, охолодили до 0°-5°C та додали NMM (0,20мл, 1,85ммоль, 3,3екв.) та 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміноетил)-гідрохлоридну сіль з Прикладу D.17 (310мг, 0,56ммоль, 1екв.) та одержану суміш перемішували при 25°C впродовж 4 годин. Розчин вилили у воду (100мл), екстрагували етилацетатом (50мл), промили наступними розчинами: лимонна кислота 2% (50мл), NaCl 2% (50мл), бікарбонат натрію 2% (50мл), NaCl 2% (50мл). Органічний розчин висушили над сульфатом натрію безводним, відфільтрували, випарили та суспендували у діетиловому ефірі-н-гексані впродовж 1 години, з одержанням білої твердої речовини, яку відфільтрували та висушили у вакуумі з одержанням білого порошку. Вихід 52%. 180 мг. Аналітичні дані: Температура плавлення 70°-72°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,20 (1H, s); 9,0 (1H, t); 8,85 (1H, d); 8,8 (1H, d); 8,78 (1H, d); 8,60 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,35 (2H, d); 4,8 (1H, m); 4,1 (1H, d); 3,80 (1H, m); 3,62 (1H, m); 2,82 (1H, b); 2,65 (2H, m); 2,2-2,0 (2H, m); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (2H, m), (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H, t).

Приклад D.19

4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[4-фтор-бензолсульфонамід]етил]-.



4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-, Прикладу D.17 (2,75г, 5,02ммоль, 1екв.) розчинили у сухому метиленхлориді при 0°-5°C. До цього розчину додали 4-фторбензолсульфоніл-хлорид (1,07г, 5,52ммоль, 1,1екв.) та через кілька хвилин додали по краплях н-метилморфолін (NMM) (1,11г, 11,04ммоль, 2,2екв.). Суміш перемішували при 0-5°C впродовж 30 хвилин, потім при 10°C впродовж 1 години. Розчинник видалили при зниженому тиску, сирий продукт розчинили у етилацетаті та промили 2% розчином лимонної кислоти (50мл), потім 2% розчином бікарбонату натрію (50мл) та 2% розчином хлориду натрію (50мл). Розчин висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Сирий продукт очистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюент етилацетат/н-гексан 1/2), зібрані фракції випарили при зниженому тиску та білу тверду речовину суспендували у діетиловому ефірі, відфільтрували та сушили у вакуумі з одержанням білого воску. Вихід 60%, 2г.

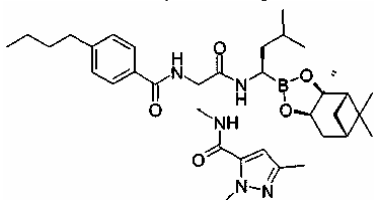
Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,60 (1H, d); 8,30 (1H, d); 7,85 (3H, m); 7,8 (2H, d); 7,38 (2H, d); 7,30 (2H, d); 4,62 (1H, m);

4,15 (1H, d); 3,25 (2H, br); 2,61 (3H, m); 2,3-2,0 (1H, m); (1H, m); 1,80 (1H, m), 1,75-1,50 (2H, m), (2H, m); 1,41-1,20 (6H, d), (6H, m); 1,0-0,80 (3H, d); (3H, d); (3H, s), (3H, t).

Приклад D.20

4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-аміно]карбоніл]-2-[(2,5-диметил-2Н-піразол)-карбоніламіно]етил]-.

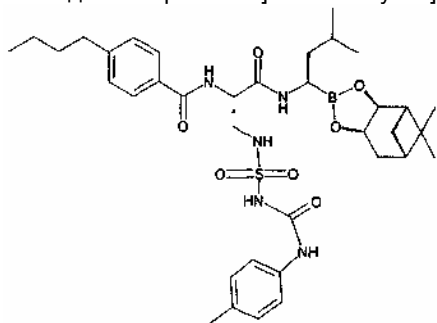


4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-, Прикладу D.17 (0,9г, 1,64ммоль, 1екв.Х розчинили у сухому дихлорметані (10мл). Одержаний розчин охолодили до 0°<T<5°С та додали н-метил-морфолін (0,381г, 3,78ммоль, 2,3екв.). До цієї суміші додали 1,3-диметил-1Н-піразол-5-карбоніл хлорид (Rn [55458-67-8]) (0,286г, 1,8ммоль, 1,1екв.). Суміш перемішували впродовж 1 години, потім температуру підняли до 20°С. Суміш випарили при зниженому тиску, суспендували у етилацетаті (50мл), промили 2% розчином лимонної кислоти (30мл), 2% розчином бікарбонату натрію (30мл), 2% розчином хлориду натрію (30мл). Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та випарили при зниженому тиску. Сирий продукт очистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюент етилацетат/н-гексан 8/2). Зібрані фракції випарили з одержанням білого порошку, який суспендували у діетиловому ефірі та відфільтрували з одержанням бажаної сполуки. Вихід 65%, 650 мг. R.f. 0,62. Аналітичні дані: Температура плавлення 62°-64°С.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 8,82 (1H, d); 8,40 (2H, m); 7,85 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,5 (1H, s); 4,8 (1H, m); 4,15 (1H, d); 3,9 (3H, s); 3,61 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,25 (1H, m); 2,15 (3H, s); 2,0 (1H, m); 1,80 (1H, m); 1,75-1,50 (4H, m), 1,41-1,20 (5H, m), (6H, m); 0,90 (3H, t); 0,8 (9H, m).

Приклад D.21

4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-Триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]-карбоніл]-2-(4-метилфенілуреїдосульфониламіно)етил]-ю



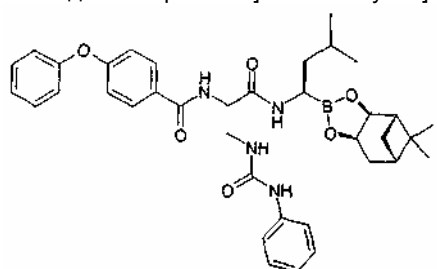
4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламід)етил]-, Прикладу D.17 (0,7г, 1,27ммоль, 1екв.) розчинили у сухому THF (10мл), розчин тримали охолодженим при 0°-5°С. Додали тріетиламін (0,4мл, 1,8ммоль, 2,2екв.) та (4-метилфеніл)-уреїдо-сульфоніл-хлорид (0,34г, 1,38ммоль, 1,09екв.) Прикладу G.1X. Суспензію перемішували при 25°С впродовж 1 години, потім вилили у 1% розчин лимонної кислоти (30мл) та екстрагували етилацетатом (50мл). Органічний розчин промили 2% розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували та випарили при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюент етилацетат/н-гексан 1/1) R.f.=0,64. Зібрані фракції випарили та масло співвипарили з діетиловим ефіром з одержанням білої піни. Вихід 31%, 280мг.

Аналітичні дані: Температура плавлення 115°-120°С.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): 8,80 (1H, s); 8,40 (1H, d); 7,82 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,00 (2H, d); 4,62 (1H, пі); 4,15 (1H, d); 2,61 (3H, пі); 2,3-2,0 (3H, s); 1,80 (1H, m); 1,75 (2H, m), 1,6 (4H, m), 1,2 (13H, m); 0,9 (3H, s), 0,8 (9H m).

Приклад D.22

4-Феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(3-феніл-уреїдо)етил]-.



4-Феноксibenзамід,

N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-

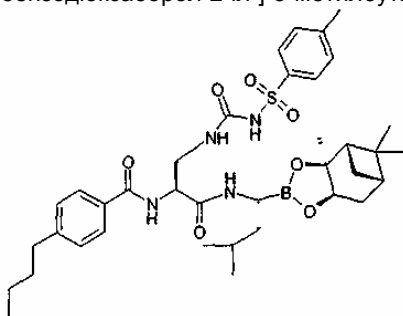
бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміно)етил]-гідрохлоридну сіль, з Прикладу D.25.2 (1г, 17ммоль, 1екв.) розчинили у сухому дихлорметані (30мл) та додали н-метил-морфолін (0,2г, 18,8ммоль, 1,1екв.). Розчин тримали охолодженим при 0°-5°С та додали фенолізоціанат (0,22г, 17,7ммоль, 1,1екв.) у дихлорметані (мл). Суміш перемішували впродовж 1 години при 0°-5°С. Розчин промили 2% розчином хлориду натрію (50мл), висушили над безводним сульфатом натрію та випарили у вакуумі. Сирий продукт суспендували у діетиловому ефірі (20мл), перемішували впродовж 2 годин, відфільтрували та висушили у вакуумі при 50°С з одержанням білого порошку. Вихід 74,3%, 0,84г.

Аналітичні дані: Температура плавлення 143°-145°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, d); 8,75 (1H, s); 8,59 (1H, d); 7,95 (2H, d), 7,45 (2H, x); 7,35 (2H, d), 7,2 (3H, t); 7,1 (4H, t); 6,9 (1H, m); 6,25 (1H, t); 4,65 (1H, m); 4,10 (1H, d); 3,65 (1H, m); 3,4 (1H, m); 2,6 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,85 (2H, m); 1,65 (2H, m), 1,3 (3H, m); (6H, d); 0,80 (9H, t).

Приклад D.23

4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(4-метилфенілсульфонілуresso)етил]-.



4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміноетил)-гідрохлоридну сіль, з Прикладу D.17 (560мг, 1,07ммоль, 1екв.) розчинили у сухому дихлорметані (20мл), та розчин тримали охолодженим при 0°-5°С. Додали н-метил-морфолін (0,125мл, 1,129ммоль, 1,1екв.); та 4-толуолсульфонілізоціанат (0,22г, 1,12ммоль, 1,1екв.) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш промили 2% розчином лимонної кислоти (20мл) та 2% розчином хлориду натрію (25мл). Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували та випарили при зниженому тиску. Сирий продукт розчинили у діетиловому ефірі (40мл) та розчинник випарили. Сирий продукт суспендували у н-гексані (20мл), перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, відфільтрували та сушили у вакуумі при 50°С з одержанням білого порошку. Вихід 75,6%, 0,55г.

Аналітичні дані: Температура плавлення 168°-170°С.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 10,8 (1H, s); 8,75 (1H, d); 8,35 (1H, d); 7,75 (4H, 1H); 7,35 (5H, m); 6,65 (1H, t); 4,5 (1H, t); 4,1 (1H, d); 3,5 (1H, m); 3,25 (1H, m); 2,65 (3H, m); 2,3 (3H, d); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,65 (4H, m), 1,3 (12H, m); 0,80 (12H, m).

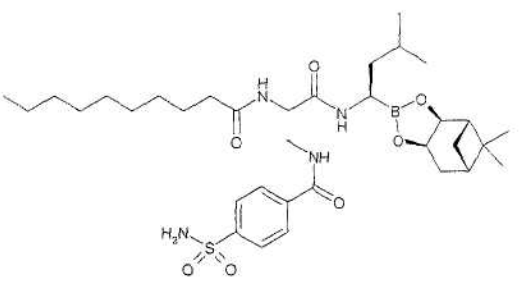
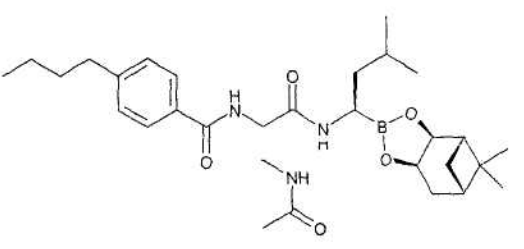
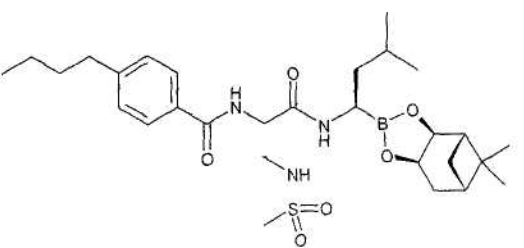
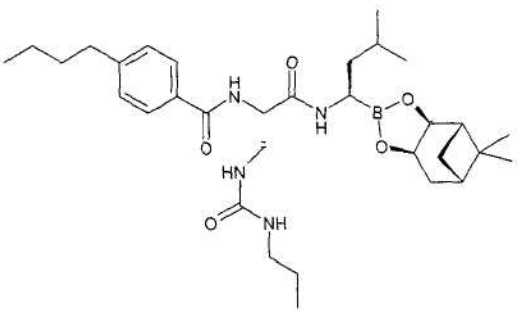
Приклад D.24

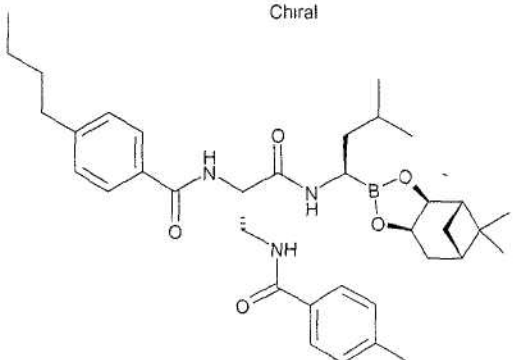
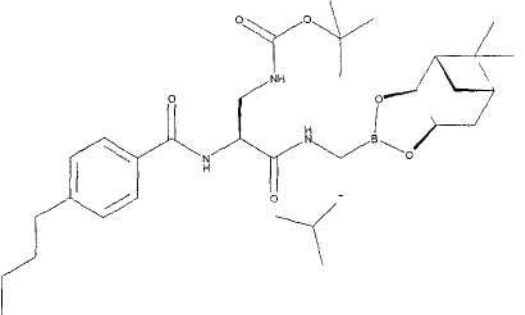
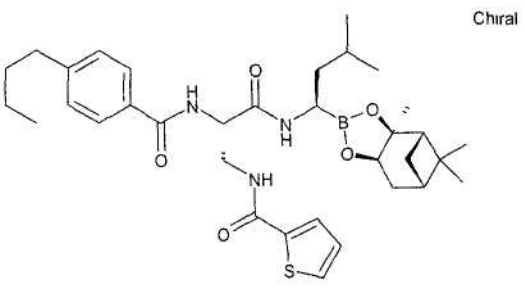
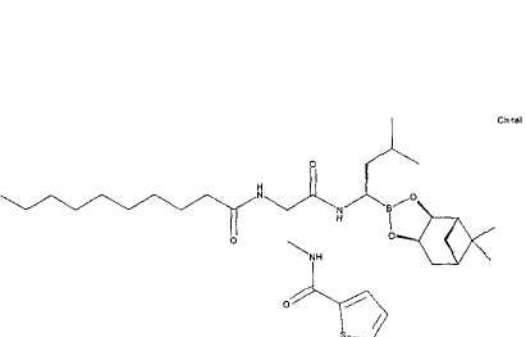
Синтез додаткових сполук

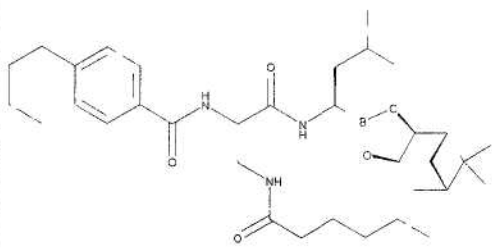
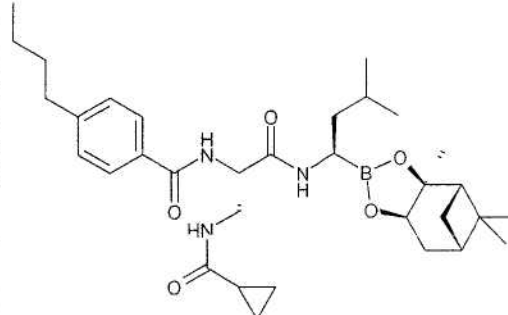
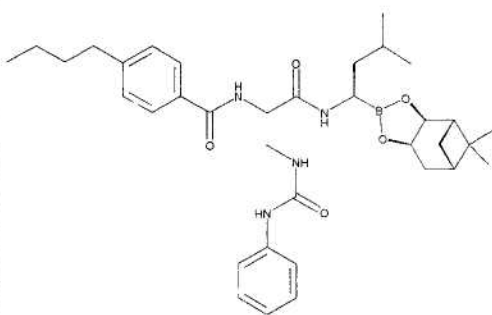
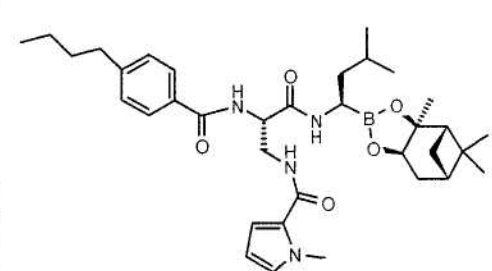
Слідуючи процедурам Прикладів D.18-D.23, наступні сполуки можуть бути одержані реакцією проміжних сполук Прикладу D.17 або D.25 з відповідними комерційно доступними карбоновими кислотами, ацилгалогенідами, сульфонілгалогенідами, ізоціанатами, сульфонілізоціанатами, або зі сполуками Прикладів G.14, G.15 та G.16. Всі одержані сполуки були охарактеризовані з допомогою ¹H-ЯМР.

Таблиця D-24

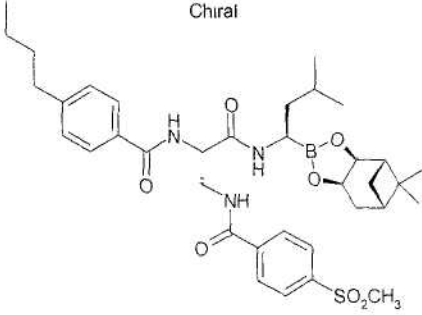
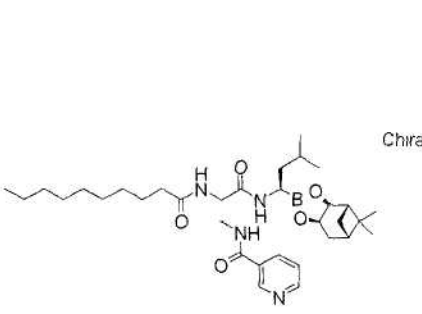
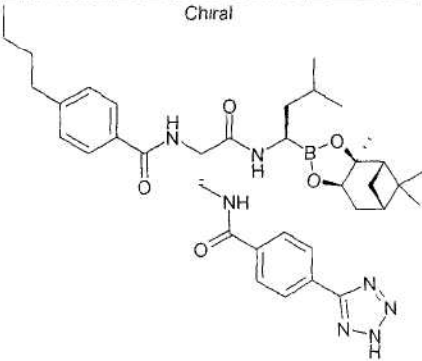
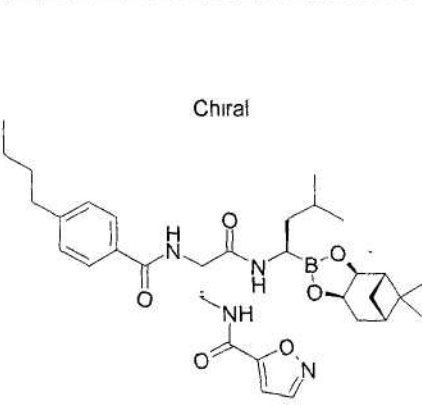
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D 24.1		<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[4-фтор-бензолсульфонамід]етил]-.</p>

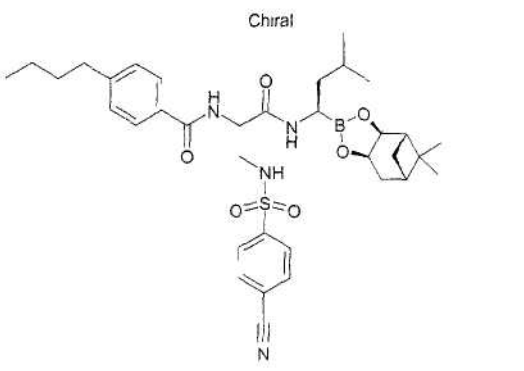
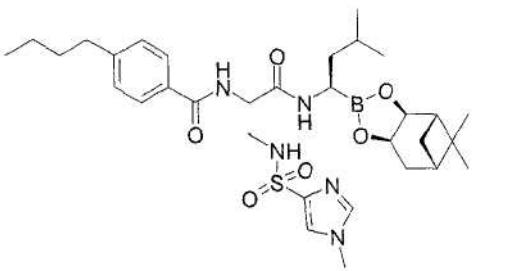
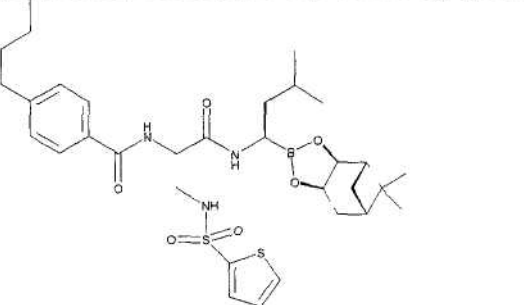
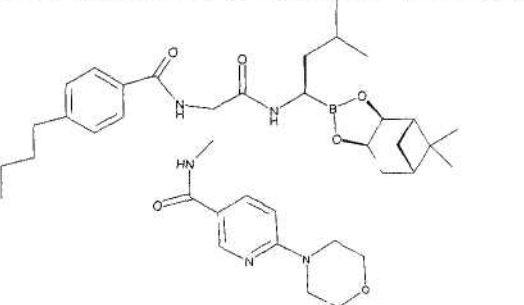
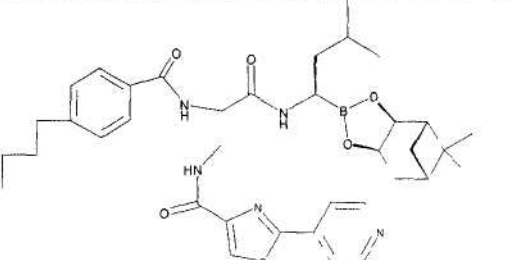
D.24.2		<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-сульфонамідофеніл)карбоніламідо]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,55 (1H, t); 8,35 (1H, d); 7,92 (2H, d); 7,88 (2H, d); 7,45 (2H, s); 4,6 (1H, t); 3,5 (2H, m); 2,2 (1H, m), 2,1 (2H, m); 2,05 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (2H, m). 1,45 (3H, m); 1,25 (24H, m); 1,65 (4H, m). 0,80 (12H, m). Температура плавлення 178° - 181°C.</p>
D.24.3		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(ацетамідо)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,8 (3H, s), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m). Температура плавлення 133° - 135°C</p>
D.24.4		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(метансульфонамідо)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,9 (3H, s), 2,7 (2H, t); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m). Температура плавлення 53° - 55°C.</p>
D.24.5		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(пропілуреїдо)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, s); 8,6 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 6,2 (1H, t); 6,05 (1H, t); 4,5 (1H, t); 4,05 (1H, t); 3,4 (1H, m); 2,9 (1H, m); 2,65 (2H, t); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (4H, m); 1,2 (15H, m), 0,80 (16H, m).</p>

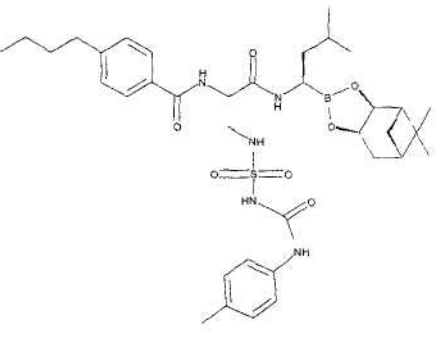
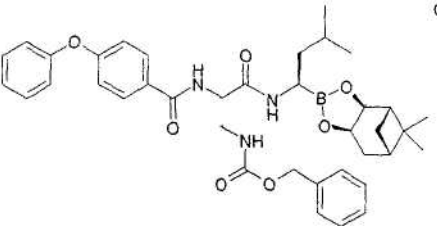
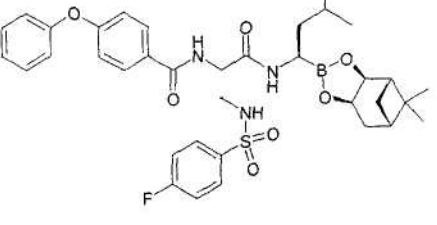
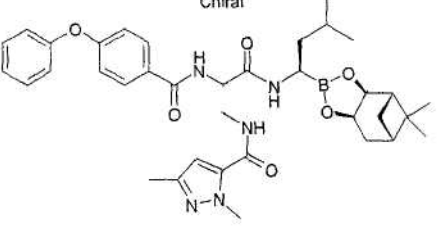
D.24.6	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-метилфеніл)карбоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (2H, m), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,3 (2H, d) 7,25 (2H, d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (12H, m). Температура плавлення 150° - 152°C.</p>
D.24.7		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,9 (1H, t); 4,65 (1H, t); 4,1 (1H, d); 2,65 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (20H, m); 0,9 - 0,80 (12H, m).</p>
D.24.8	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(тієн-2-ілкарбоніл)аміно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).</p>
D.24.9	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(тієн-2-ілкарбоніл)аміно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, m), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H, m); 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m), 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H, m); 1,9 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,35 (1H, m); 0,85 (12H, m). Температура плавлення 110°C.</p>

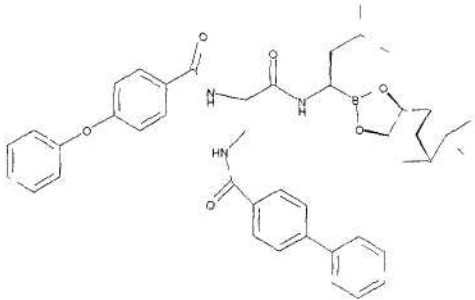
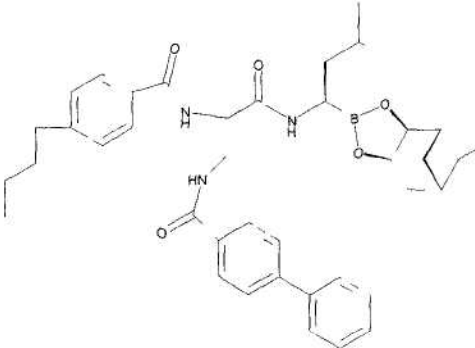
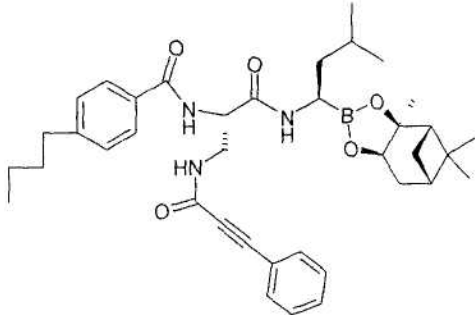
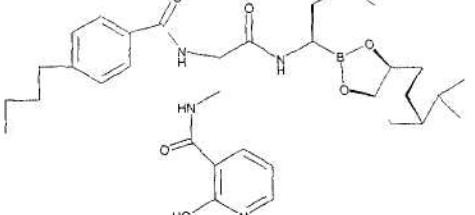
D.24.10	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(гексаноніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, d), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (3H, t), 1,9 - 1,75 (2H, m); 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,5 (2H, m), 1,4 - 1,1 (16H, m), 0,95 - 0,8 (16H, m).</p>
D.24.11		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(циклопропанкарбоніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, d); 8,5 (1H, d), 8,0 (1H, t), 7,80 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,5 (2H, t), 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,9 (1H, t); 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (10H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m), 0,7 (4H, m).</p>
D.24.12	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-Бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(3-фенілуреїдо)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, m); 8,8 (1H, s), 8,5 (1H, s), 7,9 (2H, d), 7,5 (2H, d); 7,4 (2H, d); 7,3 (2H, d), 6,9 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (12H, m), 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).</p>
D.24.13		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(N-метил-2-піролілкарбоніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, d); 8,45 (1H, d), 8,05 (1H, t), 7,8 (2H, d), 7,3 (2H, d); 6,9 (1H, s); 6,7 (1H, t), 5,95 (1H, t); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,8 (3H, s); 3,6 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,8 (4H, m); 1,3 (12H, m), 0,91 (3H, t), 0,8 (9H, m). Температура плавлення 88° - 92°C.</p>

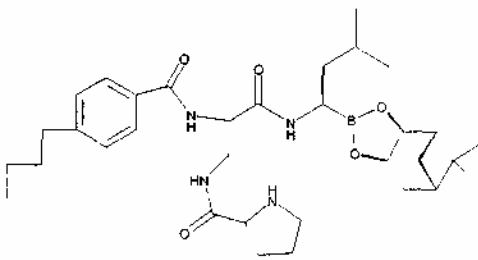
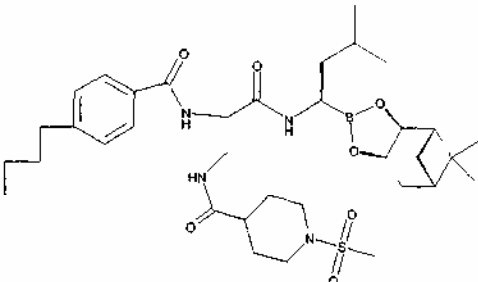
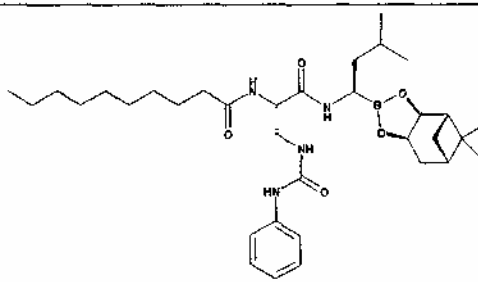
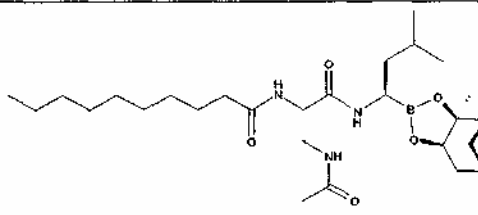
D.24.14		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(3,4-диметоксифеніл)ацетиламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,8 (1H, m); 8,4 (1H, d), 8,1 (1H, t), 7,9 (2H, d), 7,3 (2H, d), 6,8 (1H, s); 6,6 (2H, t), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (12H, m), 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).</p>
D.24.15		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,4S,6S,7aR]-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-аміно]карбоніл]-2-(нікотиноніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,1 (1H, s) 8,9 (1H, m), 8,7 (1H, t), 8,6 (1H, d), 8,5 (1H, d), 8,1 (1H, d), 7,9 (2H, d), 7,5 (1H, m), 7,3 (2H, d), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m).</p>
D.24.16		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-сульфоніламіно)бензоїламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, m); 8,7 (1H, t), 8,6 (1H, d), 8,0 (2H, d), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,5 (2H, s), 7,3 (2H, d), 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d), 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,6 (3H, m), 2,2 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,7 - 1,5 (4H, m); 1,4 - 1,1 (12H, m) 1,1 (1H, t), 0,95 (3H, t), 0,8 (9H, m) Температура плавлення 145° - 147°C.</p>
D.24.17		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[3aS,aS,6S,7aR]-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(1H-тетразол-5-іл-ацетиламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,5 (1H, br); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, t); 4,6 (1H, t); 3,4 (2H, m); 2,65 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (14H, m); 0,9 - 0,80 (12H, m).</p>

D.24.18	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-метилсульфонілфеніл)карбоніламіно]етил]-</p>
D.24.19	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(нікотиноніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,95 (1H, s); 8,75 (1H, m); 8,7 (1H, d); 8,55 (1H, t); 8,15 (1H, d); 8,0 (1H, d); 7,50 (1H, m); 4,6 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,5 (2H, t); 2,62 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,10 (2H, m); 2,08 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,60 (2H, m); 1,45 (2H, m); 1,48 (3H, m); 1,04 (22H, m); 0,8 (12H, m).</p>
D.24.20	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-(2H-тетразол-5-іл)феніл)карбоніламіно]етил]-</p>
D.24.21	<p>Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(1-ізоксазол-5-іл)-карбоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,95 (1H, t); 8,75 (1H, m); 8,65 (2H, m); 8,5 (2H, d); 7,65 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,05 (1H, s); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,65 (2H, m); 2,82 (1H, s); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,10 (2H, m); 2,08 (1H, m); 1,80 (2H, m); 1,60 (4H, m); 1,25 (12H, m); 0,85 (12H, m). Температура плавлення 128° - 130°C.</p>

D.24.22	 <p style="text-align: center;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-ціанофеніл)сульфоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,6 (1H, d); 8,3 (1H, d); 8,1 (1H, t); 8,02 (2H, d); 7,98 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,6 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,2 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m): 0,9 - 0,80 (12H, m).</p>
D.24.23		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(1-метил-1Н-імідазол-4-)сульфоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,61 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,1 (1H, t); 7,8 (2H, d); 7,74 (2H, d); 7,55 (1H, br); 7,3 (2H, d); 4,6 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,25 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m), 0,9 - 0,80 (12H, m). Температура плавлення 69° - 71°C.</p>
D.24.24		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(2-тіюфен)сульфоніламіно]етил]-</p>
D.24.25		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(6-морфолін-4-нікотиніламіно)етил]-</p>
D.24.26		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(2-пиридин-4-тіазолкарбоніламіно)етил]-</p>

D.24.27		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(4-метилфенілуреїдосульфоніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 10 (1H, br); 8,8 (1H, s), 8,4 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d), 4,6 (1H, t); 4,2 (1H, d); 2,65 (3H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (12H, m); 0,9 - 0,80 (12H, m).</p>
D.24.28	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(бензилоксикарбоніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,78 (1H, br); 8,4 (1H, d); 7,9 (2H, d); 7,45 (2H, t), 7,3 (6H, m); 7,21 (2H, m); 7,05 (4H, m); 5,0 (2H, q); 4,7 (1H, t); 4,1 (1H, d); 3,4 (2H, m); 2,6 (1H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (9H, m); 0,9 - 0,80 (9H, m). Температура плавлення 100° - 103°C.</p>
D.24.29	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[4-фтор-бензолсульфонамід]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,6 (1H, br); 8,35 (1H, d); 7,9 (5H, m); 7,45 (4H, m); 7,2 (1H, m); 7,05 (4H, m), 4,6 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,1 (2H, m), 2,6 (1H, m); 2,2 (4H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (9H, m); 0,9 - 0,80 (9H, m). Температура плавлення 90° - 93°C.</p>
D.24.30	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: 4-феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(2,5-диметил-2H-піразол)карбоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (1H, br); 8,55 (1H, d); 8,48 (1H, m); 7,9 (2H, m); 7,48 (2H, m); 7,2 (1H, m), 7,05 (4H, m); 6,55 (1H, s); 4,75 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,6 (2H, m); 2,2 (4H, m); 2,1 (3H, s); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (9H, m). Температура плавлення 100° - 103°C.</p>

D.24.31		<p>Хімічна назва: 4-феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(4-фенілбензоїламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,85 (1H, br); 8,55 (2H, m); 7,9 (4H, d); 7,75 (4H, m); 7,48 (5H, m); 7,2 (1H, t); 7,05 (4H, m); 4,8 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,7 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (2H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (9H, m). Температура плавлення 150° - 152°C.</p>
D.24.32		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(4-фенілбензоїламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,85 (1H, br); 8,6 (1H, m); 8,5 (1H, d); 7,9 (2H, m); 7,75 (5H, m); 7,5 (2H, t); 7,4 (1H, m); 7,3 (2H, m); 4,8 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,7 (2H, m); 2,6 (3H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, m); 1,25 (9H, m); 0,8 (12H, m). Температура плавлення 195° - 198°C.</p>
D 24.33		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(3-фенілпропіноїламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,85 (1H, m); 8,7 (1H, m); 8,42 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,5 (5H, m); 7,3 (3H, m); 4,7 (1H, q); 4,1 (1H, d); 3,55 (2H, m); 2,85 (2H, m); 2,65 (4H, m); 2,2 (1H, m); 2,0 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (6H, m); 1,25 (12H, m); 0,8 (12H, m). Температура плавлення 118° - 120°C.</p>
D.24.34		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(2-гідрокси-3-нікотиніламіно)етил]-</p>

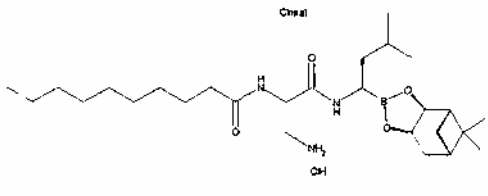
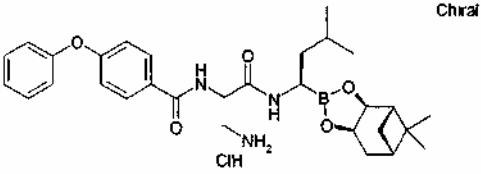
D.24.35		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(D-піроглутамоїламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,85 (1H, d); 8,3 (1H, d); 8,1 (1H, t); 7,8 (3H, m); 7,3 (2H, d); 4,7 (1H, t); 4,15 (1H, d); 3,9 (1H, m); 3,5 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (2H, m); 2,0 (3H, m); 1,8 (3H, m); 1,6 (4H, m); 1,3 (11H, m); 0,9 - 0,80 (12H, m).</p>
D.24.36		<p>Хімічна назва: 4-бутилбензамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(1-метансульфоніл-піперидин-4-карбоніламіно)етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,9 (1H, d); 8,4 (1H, d); 8,0 (1H, t); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,68 (1H, q); 4,15 (1H, d); 3,5 (4H, m); 2,8 (3H, s); 2,65 (3H, m); 2,2 (2H, m); 2,0 (1H, m); 1,9 - 1,5 (10H, m); 1,3 (12H, m); 0,9 - 0,80 (12H, m). Температура плавлення 170° - 172°C.</p>
D.24.37		<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(3-феніл-уреїдо)етил]-</p>
D.24.38		<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(ацетамідо)етил]-</p>

Приклад D.25

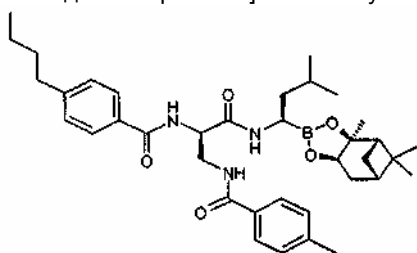
Синтез додаткових сполук

Слідуючи процедурам Прикладу D.17, наступні сполуки можуть бути одержані, починаючи зі сполук Прикладу D.16.8 та D.16.9.

Таблиця D-25

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
D.25.1		<p>Хімічна назва: Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,aS,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-аміно]етил]-гідрохлоридна сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,4 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,15 (3H, br s); 4,58 (1H, m); 4,2 (1H, m); 3,1 (1H, m); 2,9 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,4 (4H, m); 1,9 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,35 (1H, m); 0,85 (12H, m).</p>
D 25.2		<p>Хімічна назва: 4-феноксibenзамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміно)етил]-гідрохлоридна сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,72 (1H, d); 8,54 (1H, d); 7,45 (2H, t); 7,22 (1H, t); 7,05 (4H, m); 4,8 (1H, m); 4,21 (1H, d); 3,25 (1H, m); 3,15 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,25 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,9 (1H, t); 1,82 (1H, m); 1,65 (2H, m); 1,28 (3H, s); 1,22 (3H, s); 0,85 (9H, m).</p>

Приклад D.26
4-Бутилбензамід, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-Триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-[(4-метилбензоїл)аміно]етил]-гідрохлоридна сіль

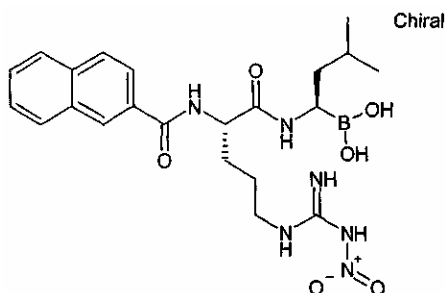


Слідуючи таким же процедур, що використані для одержання сполуки Прикладу D.17, проміжну сполуку 4-бутилбензамід, N-[(1R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-(аміноетил)-гідрохлоридну сіль отримали, використовуючи D-аспарагін як вихідний матеріал. Цю останню проміжну сполуку далі ввели у реакцію з 4-метилбензойною кислотою, слідуючи процедурі, описаній у Прикладі D.18, з одержанням загальної сполуки.

¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,88 (2H, d); 8,45 (2H, m); 7,8 (2H, d); 7,7 (2H, d); 7,35 (2H, m); 7,25 (2H, d); 4,75 (1H, m); 4,1 (1H, d); 3,8 (1H, m); 3,65 (2H, m); 2,65 (3H, m); 2,2 (1H, t); 2,1 (1H, m); 1,8 (2H, m); 1,6 (4H, t); 1,3-1,1 (2H, m); 0,9-0,80 (14H, m).

Приклад E.1

Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-нафтоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-гідрохлоридна сіль



Суміш нафталін-2-карбоксаміду, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]-аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-, Прикладу D.1.1 (564мг, 0,90ммоль), 2-метилпропілборної кислоти (222мг, 2,19ммоль) та 4N розчину хлористого водню у діоксані (225μл) у 40:60 гетерогенній суміші метанол : гексан (10мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Додали гексан (4мл), суміш перемішували деякий час, потім гексановий шар видалили. Додали свіжий гексан (5мл) та 2-метилпропілборну кислоту (100мг, 0,99ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Гексановий шар видалили та метанольну фазу промили гексаном (2×5мл). Залишок, одержаний після концентрування метанольної фази, очистили силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи спочатку етилацетатом, потім сумішшю 40:40:20 ацетон:метанол:гексан. Продукт знову розчинили у суміші етилацетату (250мл) та метанолу (6мл) та органічну фазу промили водою (2×25мл), висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок сушили у вакуумі при 80°C впродовж 3 годин з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (280мг, 64% вихід).

Температура плавлення 170-190°C.

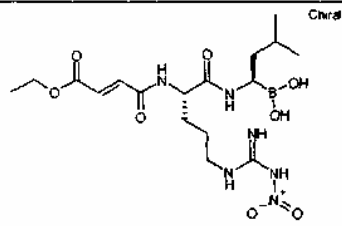
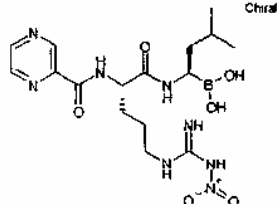
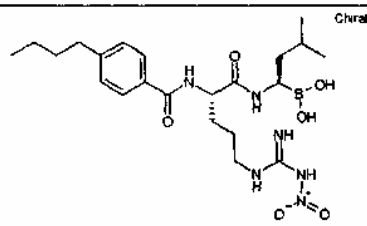
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,76 (1H, m); 8,51 (2H, br); 8,09-7,09 (5H, m); 7,88 (2H, br); 7,60 (2H, br); 4,67 (1H, m); 3,17 (2H, m); 2,58 (1H, m); 1,81 (2H, m); 1,56 (3H, m); 1,38-1,11 (4H, m); 0,83 (1H, m); 0,81 (1H, m); 0,74 (3H, d, J=6,4); 0,74 (3H, d, J=6,4).

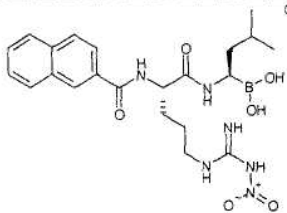
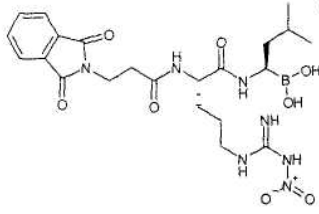
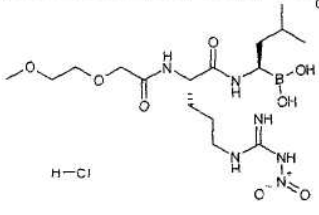
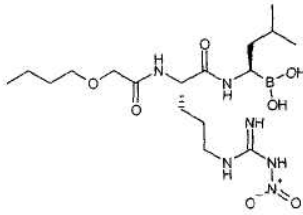
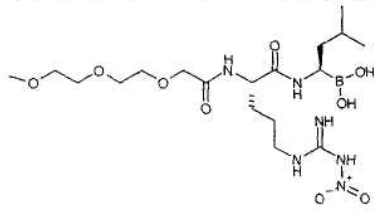
Ел. аналіз Розраховано: С 54,33%, Н 6,43%, N 17,28%, В 2,22%

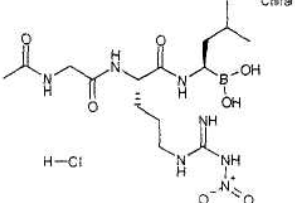
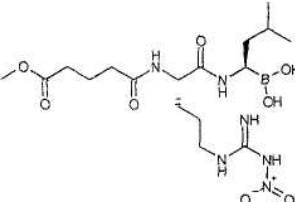
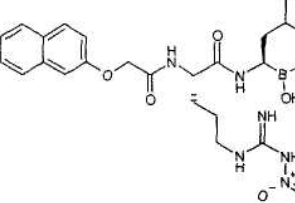
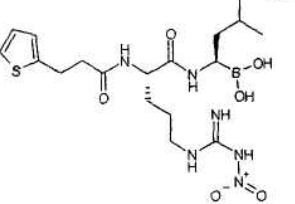
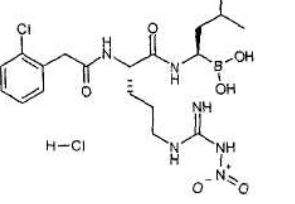
Знайдено: С 54,87%, Н 6,64%, N 17,00%, В 2,12%.

Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці Е-1.

Таблиця Е-1

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
Е.1.1		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(2E)-3-етоксикарбоніл-1-оксопроп-2-еніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 7,07 (1H, d, J=15,6 Гц); 6,74 (1H, d, J=15,6 Гц); 4,64 (1H, dd, J=6,3, 8,1); 4,25 (2H, q, J=7,1); 2,75 (1H, t, J=7,4); 2,0 - 1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 1,31 (3H, t, J=7,1); 0,92 (6H, d, J=6,6).</p>
Е.1.2		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-піразинкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 9,18 (1H, br); 8,96 (1H, d, J=8,2); 8,87 (1H, d, J=2,4 Гц); 8,76 (2H, m); 8,51 (1H, br); 8,3 - 7,5 (2H, br); 4,63 (1H, m); 3,13 (2H, m); 2,53 (1H, m); 1,9 - 1,1 (7H, m); 0,73 (6H, d, J=6,6).</p>
Е.1.3		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-бутилбензоіл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,68 (1H, d, J=2,5 Гц); 8,51 (1H, br); 8,48 (1H, d, J=7,8 Гц); 8,3 - 7,5 (2H, br); 7,80 (2H, d, J=8,1); 7,27 (2H, d, J=8,1 Гц); 4,59 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,61 (2H, t, J=7,7); 2,54 (1H, m); 1,9 - 1,1 (11H, m); 0,89 (3H, t, J=7,3); 0,77 (3H, t, J=6,8); 0,74 (6H, d, J=6,6).</p>

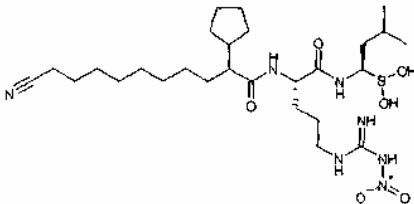
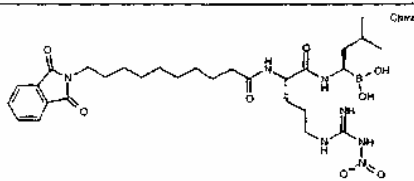
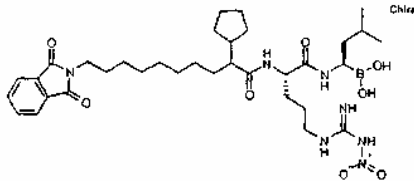
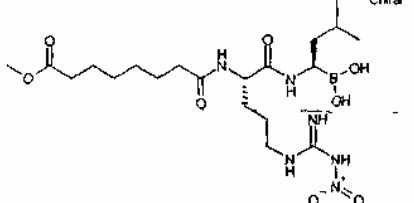
E.1.4	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-нафтоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,77 (1H, br); 8,76 (1H, d, J=8,0); 8,51 (1H, br); 8,50 (1H, s); 8,0 (4H, m); 8,3 - 7,5 (2H, br); 7,6 (2H, m); 4,67 (1H, m); 3,17 (2H, m); 2,57 (1H, m); 1,9 - 1,1 (7H, m); 0,73 (6H, d, J=6,6).</p>
E.1.5	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-(1,3-дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)-1-оксопропіламіно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,59 (1H, br); 8,43 (1H, br); 8,27 (1H, d, J=7,9 Гц); 7,82 (4H, m); 8,2 - 7,5 (2H, br); 4,31 (1H, m); 3,77 (2H, m); 3,08 (2H, m); 2,51 (3H, m); 1,7 - 1,1 (7H, m); 0,78 (6H, m).</p>
E.1.6	 <p style="text-align: right;">Chiral</p> <p style="text-align: center;">H-Cl</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2-метоксіетокси)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,65 (1H, dd, J=6,1, 8,6 Гц); 4,04 (2H, s); 3,70 (2H, m); 3,60 (2H, t, J=4,04); 3,42 (3H, s); 3,30 (2H, t, J= 6,9); 2,75 (1H, t, J=7,5); 2,0 - 1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).</p>
E.1.7	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-бутоксіацетил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,65 (1H, dd, J=6,1, 8,6 Гц); 3,98 (2H, s); 3,54 (2H, t, J=6,6); 3,28 (2H, t, J= 6,9); 2,77 (1H, t, J=7,6); 2,0 - 1,3 (11H, m); 0,95 (3H, t, J=7,58); 0,92 (6H, d, J=6,6).</p>
E.1.8	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-[2-(2-метоксіетокси)етокси]ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,66 (1H, dd, J=6,0, 8,8 Гц); 4,06 (2H, AB q, J=15,7); 3,7 (6H, m); 3,58 (2H, m); 3,37 (3H, s); 3,29 (2H, t, J= 6,9); 2,75 (1H, t, J=7,7); 2,0 - 1,6 (5H, m); 1,34 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).</p>

E.1.9		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(ацетиламіно)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,61 (1H, dd, J=5,7, 8,9 Гц); 3,86 (2H, s); 3,37 (3H, s); 3,30 (2H, t, J= 7,0); 2,75 (1H, t, J=7,7); 2,01 (3H, s); 2,0 - 1,6 (5H, m); 1,33 (2H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6).</p>
E.1.10		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(метоксикарбоніл)бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,50 (1H, br); 8,44 (1H, d, J=5,6 Гц); 8,17 (1H, d, J=7,5); 7,92 (2H, br); 4,37 (1H, m); 3,58 (3H, s); 3,14 (2H, m); 2,57 (1H, m); 2,30 (2H, t, J=7,3); 2,19 (2H, t, J=7,5); 1,75 (2H, quint, J=7,3); 1,71 (1H, br); 1,64 - 1,39 (4H, br); 1,23 (2H, m); 0,86 (2H, m); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).</p>
E.1.11		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(нафталін-2-ілокси)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,81 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,40 (1H, d, J=7,5 Гц); 7,88 (2H, br); 7,83 (2H, m); 7,75 (1H, m); 7,44 (1H, m); 7,35 (1H, m); 7,26 (2H, m); 4,69 (2H, m); 4,51 (1H, m); 3,12 (2H, m); 2,60 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,73 - 1,39 (3H, m); 1,39 - 1,11 (3H, m); 0,80 (6H, m).</p>
E.1.12		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-тіофен-2-іл-пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,65 (1H, br); 8,49 (1H, br); 8,20 (1H, d, J=8,2 Гц); 7,86 (2H, br); 7,27 (1H, dd, J=4,9, J=0,9); 6,91 (1H, dd, J=5,1, J=3,4); 6,84 (1H, m); 4,38 (1H, m); 3,11 (2H, m); 3,02 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,50 (2H, m); 1,69 (1H, m); 1,64 - 1,35 (4H, m); 1,27 (1H, m); 1,20 (1H, m); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).</p>
E.1.13		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2-хлорфеніл)ацетил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,69 (1H, br); 8,51 (1H, br); 8,41 (1H, d, J=7,9 Гц); 7,87 (2H, br); 7,40 (1H, m); 7,32 (1H, m); 7,26 (2H, m); 4,42 (1H, m); 3,66 (2H, m); 3,14 (2H, m); 2,60 (1H, m); 1,73 (1H, m); 1,68 - 1,40 (4H, m); 1,26 (2H, m); 0,83 (3H, d, J=6,4); 0,82 (3H, d, J=6,4).</p>

E.1.14		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-оксо-4-(1-бутилпіперидин-4-іл)бутил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,60 (1H, br); 8,50 (1H, br); 8,10 (1H, br); 8,00 (2H, br); 4,36 (1H, m); 3,13 (2H, br); 2,86 (2H, br); 2,50 (1H, m); 2,27 (1H, br); 2,11 (2H, m); 1,76 - 1,34 (11H, m); 1,34 - 0,98 (11H, m); 0,87 (3H, t, J=7,1 Гц); 0,82 (3H, d, J=6,4); 0,81 (3H, d, J=6,4).</p>
E.1.15		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-октансульфоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил], HCl сіль</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,80 (1H, br); 8,50 (1H, br); 7,87 (2H, br); 7,52 (1H, d, J=8,6 Гц); 3,92 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,94 (2H, t, J=7,7); 2,62 (1H, m); 1,75 - 1,43 (7H, m); 1,38 - 1,31 (4H, m); 1,24 (8H, s); 0,92 - 0,75 (9H, m).</p>
E.1.16		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-метилбензоїл)аміно]-2-[(деканойламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (CD₃OD): 7,73 (2H, d, J=8,0 Гц); 7,28 (2H, d, J=8,0); 4,78 (1H, t, J= 6,5); 3,82 (1H, dd, J=6,9, 13,5); 3,61 (1H, dd, J=6,9, 13,5); 2,74 (1H, m); 2,39 (3H, s); 2,24 (2H, t, J=7,4); 1,6 - 1,15 (17H, m); 0,89 (6H, m); 0,80 (3H, d, J=6,5).</p>
E.1.17		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(деканойл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,58 (1H, br); 7,70 (1H, d, J=8,6 Гц); 4,93 (1H, br); 4,31 (1H, dd, J= 4,0, 8,6); 3,96 (1H, m); 2,56 (1H, m); 2,18 (2H, m); 1,60 (1H, m); 1,49 (2H, m); 1,35 - 1,15 (14H, m); 1,03 (3H, d, J= 6,4); 0,83 (9H, m).</p>
E.1.18		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[[10-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-деканойл]аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,55 (1H, br); 7,84 (4H, m); 7,69 (1H, d, J=8,4 Гц); 4,94 (1H, d, J= 5,4); 4,30 (1H, dd, J= 4,0, 8,6); 3,95 (1H, m); 3,55 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,17 (2H, m); 1,65 - 1,35 (5H, m); 1,3 - 1,1 (12H, m); 1,02 (3H, d, J= 6,4); 0,83 (9H, m).</p>

Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.1, представлені у Таблиці Е-1А.

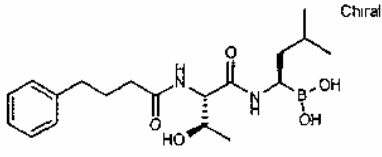
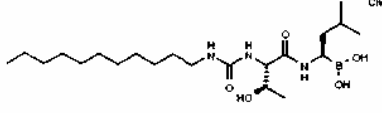
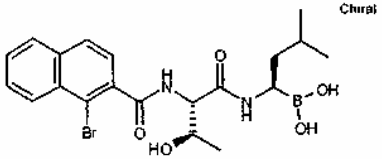
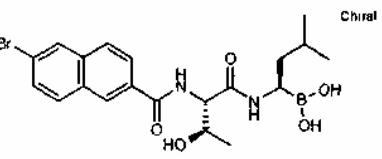
Таблиця Е-1А

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
Е.1.19		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)-метил]аміно]-2-[[((RS)-10-ціано-2-циклопентудеканоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,57 (1H, m); 3,29 (2H, m); 3,20 (2H, m); 2,76 (1H, t, J=7,5Гц); 2,43 (2H, t, J=7,1); 2,05 (1H, m); 2,0 - 1,1 (11H, m); 0,93 (6H, d, J=6,6).</p>
Е.1.20		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(10-(1,3-дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)-1-оксодецил]-)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 7,82 (4H, m); 4,52 (1H, m); 3,66 (2H, t, J=7,3); 3,27 (2H, m); 2,75 (1H, m); 2,24 (2H, t, J=7,3 Гц); 1,9 - 1,2 (20H, m); 0,91 (6H, d, J=6,6).</p>
Е.1.21		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)-метил]аміно]-2-[(2-циклопентил-10-(1,3-дигідро-1,3-діоксо-2H-ізоіндол-2-іл)-1-оксодецил]-)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 7,82 (4H, m); 4,57 (1H, m); 3,66 (2H, t, J=7,3); 3,28 (2H, m); 2,75 (1H, m); 2,05 (1H, m); 2,0 - 1,1 (30H, m); 0,91 (6H, два d, J=6,6).</p>
Е.1.22		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)-метил]аміно]-2-[[7-(метоксикарбоніл)-гептаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,60 (1H, d, J=8,4 Гц); 8,50 (1H, br); 8,06 (1H, d, J=7,9); 7,92 (2H, br); 4,36 (1H, m); 3,58 (3H, s); 3,13 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,28 (2H, t, J=7,5); 2,12 (2H, m); 1,69 (1H, m); 1,49 (7H, m); 1,24 (7H, m); 0,81 (6H, m).</p>

Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу ЕЛ, представлені у Таблиці Е-1В.

Таблиця Е-1В

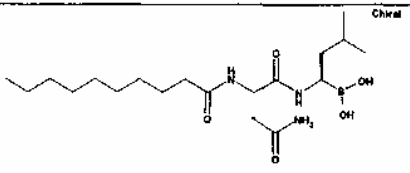
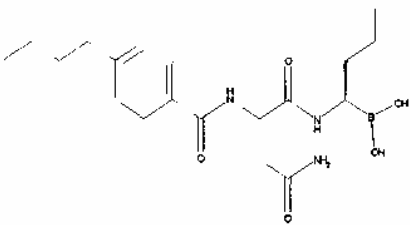
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
-------------	-----------	----------------------------------

E.1.23		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(4-фенілбуаноїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,29 - 7,13 (5H, m); 4,53 (1H, d, J=3,9); 4,21 - 4,14 (1H, m); 2,72 (1H, d, J=7,6); 2,65 (2H, t, J=7,6); 2,34 (2H, t, J=7,5); 2,10 - 2,89 (2H, m); 1,70 - 1,59 (1H, m); 1,37 - 1,27 (2H, m); 1,21 (3H, d, J=6,4); 0,94 - 0,89 (6H, m).</p>
E.1.24		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(ундециламінокарбоніл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 4,43 (1H, d, J=2,9); 4,27 - 4,20 (1H, m); 3,16 (2H, t, J=6,9); 2,74 (1H, t, J=7,6); 1,76 - 1,66 (1H, m); 1,58 - 1,46 (3H, m); 1,42 - 1,30 (26H, m); 1,25 (3H, d, J=6,4).</p>
E.1.25		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(1-бром-2-нафтоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,37 (1H, d, J=8,52); 7,99 (2H, dd, J=8,2, J=13,0); 7,75 - 7,60 (2H, m); 4,82 (1H, d, J=4,19); 4,31 - 4,23 (1H, m); 2,81 (1H, dd, J=6,10, J=9,14); 1,77 - 1,64 (1H, m); 1,48 - 1,38 (2H, m); 1,36 (3H, d, J=6,38); 1,0 - 0,9 (6H, m).</p>
E.1.26		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(6-бром-2-нафтоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,49 (1H, s); 8,17 (1H, d, J=1,4); 7,99 (1H, dd, J=1,65, J=8,66); 7,95 (2H, dd, J=2,70, J=8,62); 7,69 (1H, dd, J=1,90, J=8,77); 4,81 (1H, d, J=4,26); 4,38 - 4,30 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,63); 1,71 - 1,59 (1H, m); 1,40 - 1,33 (2H, m); 1,31 (3H, d, J=6,39); 0,94 - 0,90 (6H, m).</p>

Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.1, представлені у Таблиці Е-1С, починаючи зі сполуки Прикладу D.8.19 та D.8.20.

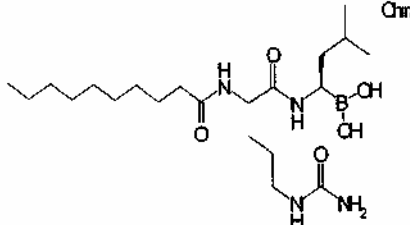
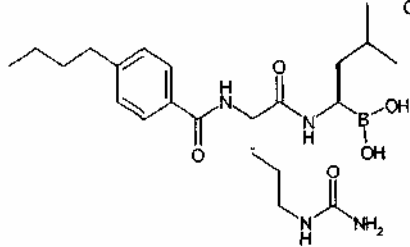
Таблиця Е-1С

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
-------------	-----------	----------------------------------

E.1.27		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-карбамоїл-2-[(деканойл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 4,76 (1H, t, J=6,0); 2,58 - 2,52 (3H, m), 2,14 - 2,09 (2H, m); 1,64 - 1,52 (1H, m); 1,51 - 1,40 (2H, m); 1,30 - 1,12 (14H, m); 0,84 - 0,80 (9H, m).</p>
E 1 28		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-карбамоїл-2-[4-бутил(бензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄): 7,78 (2H, d, J=8,24 Гц); 7,32 (2H, d, J=8,22 Гц); 5,16 (1H, t, J=6,52); 2,91 (2H, dd, J=2,09 Гц, J=6,53 Гц); 2,78 (1H, t, J=7,59 Гц); 2,74 - 2,66 (2H, m); 1,72 - 1,60 (3H, m); 1,44 - 1,30 (5H, m); 1,00 - 0,9 (9H, m).</p>

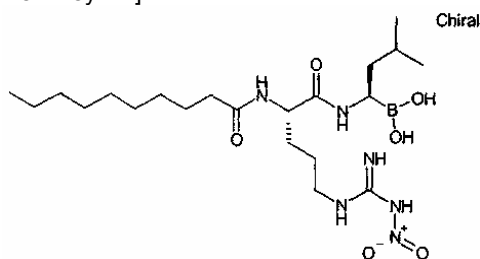
Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу E.1, представлені у Таблиці E-1D, починаючи зі сполуки Прикладу D.2.9 та D.2.10.

Таблиця E-1D

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
E.1.29		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(деканойл)аміно]-1-оксо-5-уреїдо-пентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 8,56 (1H, s); 8,07 (1H, d, J=8,03 Гц); 5,96 (1H, t, J=5,18 Гц); 5,38 (2H, s); 4,42 - 4,20 (1H, m); 3,01 - 2,85 (2H, m); 2,65 - 2,40 (1H, m); 2,25 - 2,00 (2H, m); 1,70 - 1,52 (2H, m); 1,52 - 1,40 (3H, m); 1,40 - 1,10 (16H, m); 0,90 - 0,75 (9H, m).</p>
E.1.30		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксо-5-уреїдо-пентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H-ЯМР (MeOH-d₄+DMSO-d₆): 7,80 (2H, d, J=8,08 Гц); 7,28 (2H, d, J=8,16 Гц); 4,58 (1H, t, J=7,41 Гц); 3,00 (2H, t, J=6,72 Гц); 2,63 (2H, t, J=7,64 Гц); 1,82 - 1,74 (2H, m); 1,68 - 1,52 (4H, m); 1,52 - 1,36 (2H, m); 1,34 - 1,26 (2H, m); 1,21 (2H, t, J=7,23 Гц); 0,89 (3H, t, J=7,35 Гц); 0,84 (6H, d, J=6,55 Гц).</p>

Приклад E.2

Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(деканойл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-.



Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-Триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-, Прикладу D.1

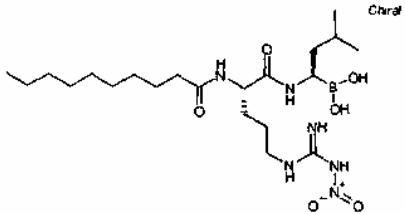
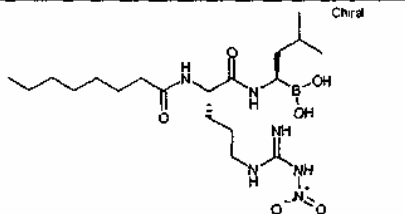
(77мг, 0,12ммоль) розчинили у Et₂O (1мл) та обережно додали HCl 37% (2мл) при 0°C. Реакційну суміш залишили нагрітися до кімнатної температури та струшували впродовж ночі. Суміш сконцентрували досуха та залишок, розчинений у MeOH (1мл), пропустили через ISOLUTE PSA патрон, та промили з допомогою MeOH. Розчинник випарили та сирий продукт реакції очистили з допомогою ISOLUTE SPE-DIOL патронів (DCM:MeOH 1:1) з одержанням заплавної сполуки (19мг, вихід 33%).

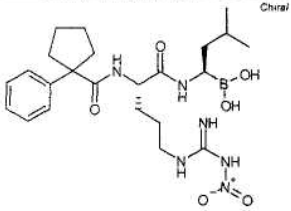
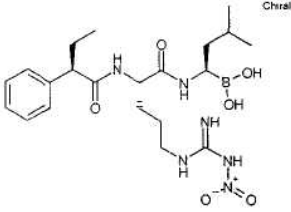
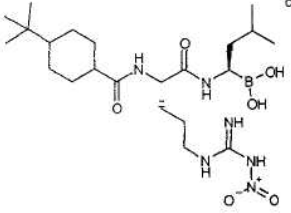
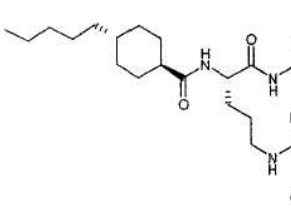
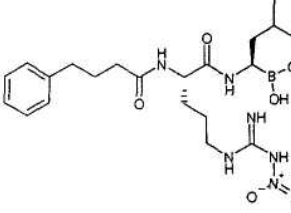
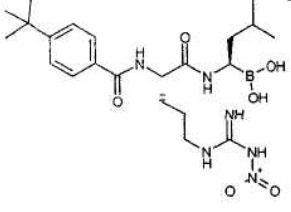
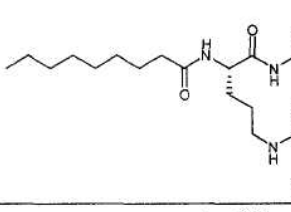
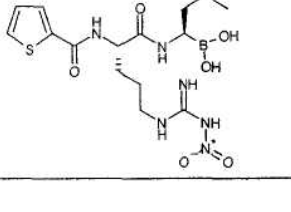
ЯМР (DMSO+D₂O, 343 K): 4,20 (m, 1H); 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,10 (t, J=6,2Гц, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,53-1,40 (m, 4H); 1,39-1,20 (m, 14H); 0,84 (m, 9H).

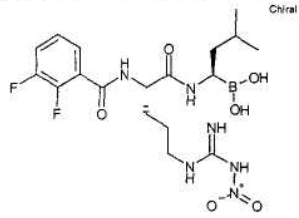
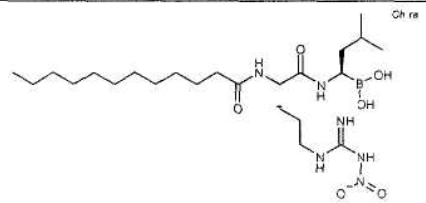
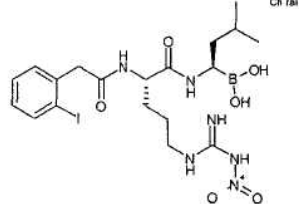
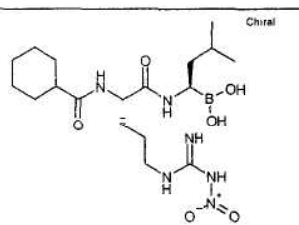
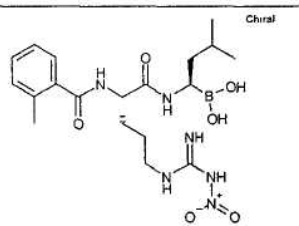
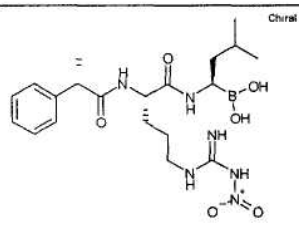
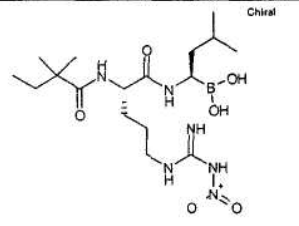
LC-MS 468,9, MH⁺. ESI POS; AQA; спрей 4кV/скімер: 20V/проба 250°C.

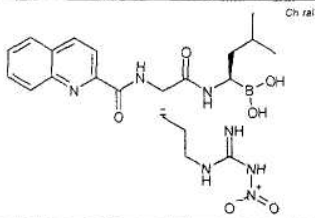
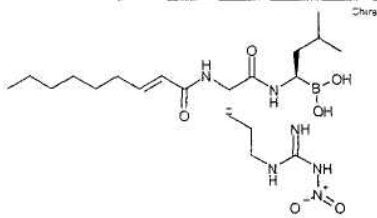
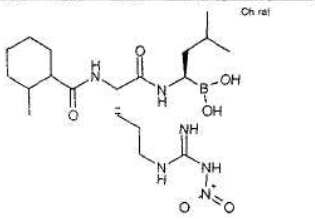
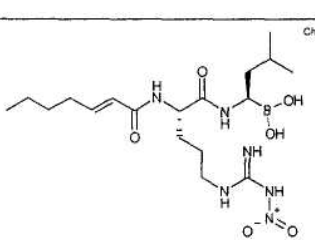
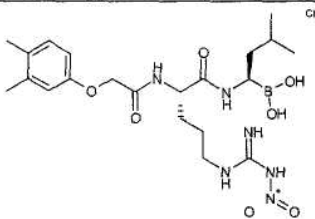
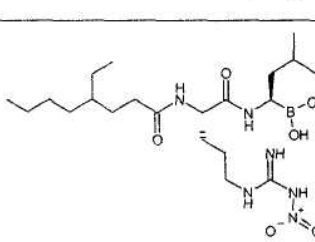
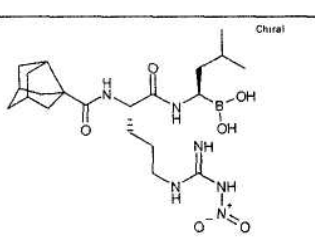
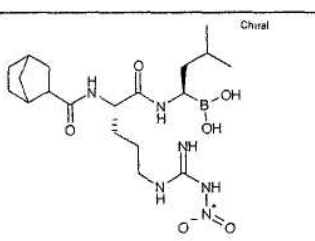
Додаткові сполуки, одержані по суті відповідно до описаних вище експериментальних процедур, представлені у Таблиці E-2.

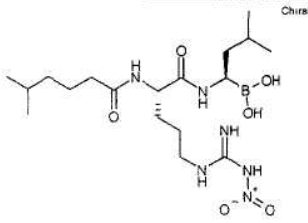
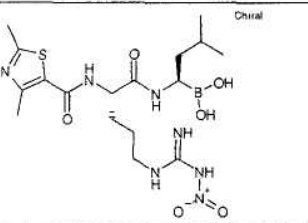
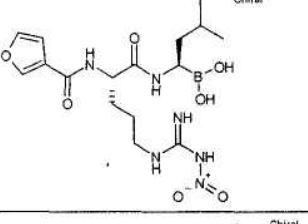
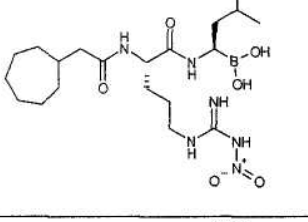
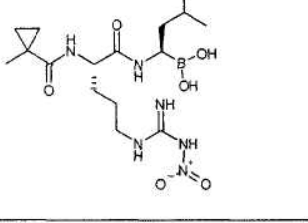
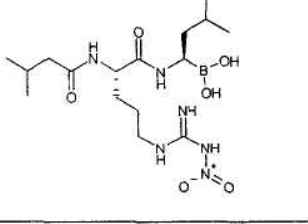
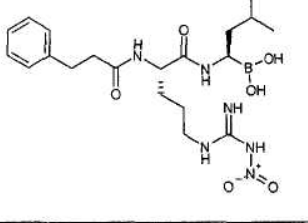
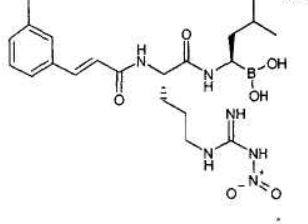
Таблиця E-2

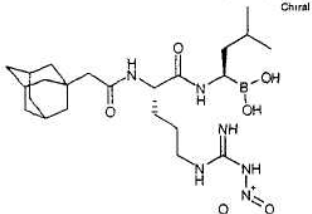
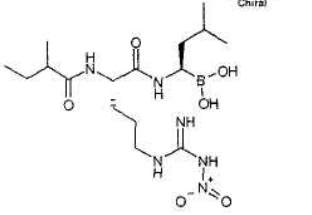
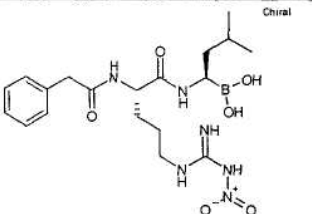
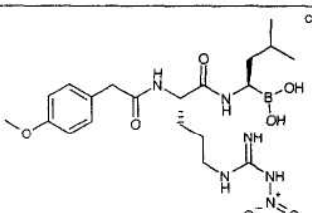
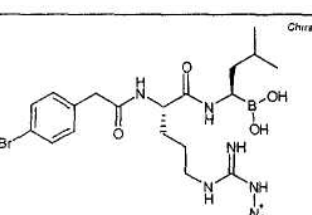
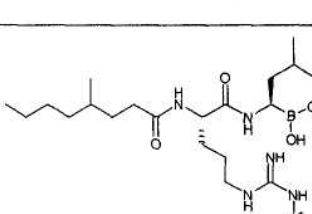
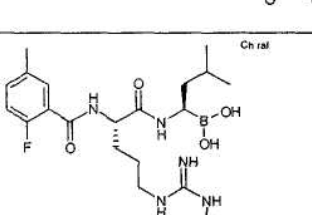
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
E.2.1		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-оксодецил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: MS: MH ⁺ 468,9; ¹ H-ЯМР: (DMSO+D ₂ O, 343 K): 4,20 (m, 1H); 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,10 (t, J=6,2 Гц, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,39 - 1,20 (m, 14H); 0,84 (m, 9H).
E.2.2		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(октанойл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: MS: [M-18]H ⁺ 441,4

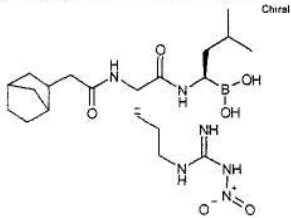
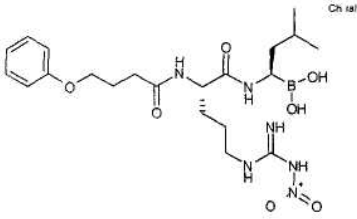
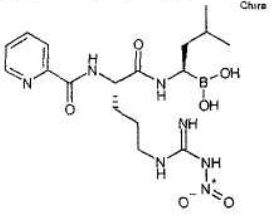
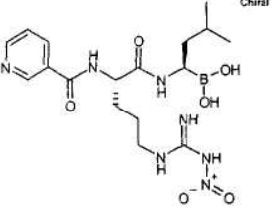
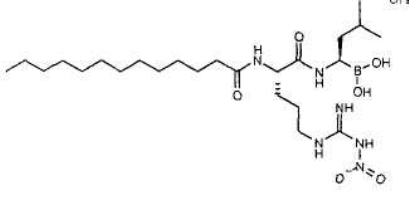
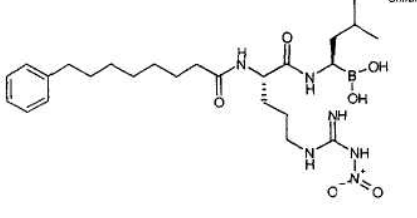
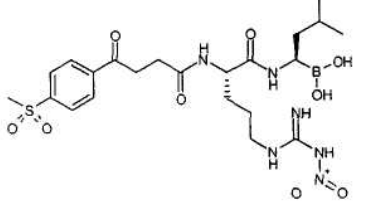
E.2.3		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-фенілциклопентанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 487,0</p>
E.2.4		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2R)-2-фенілбутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 461,2</p>
E.2.5		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(1,1-диметилетил)циклогексанкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 481,1</p>
E.2.6		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(транс-4-пентилциклогексанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 495,4</p>
E.2.7		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-фенілбутаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 461,4</p>
E.2.8		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(4-(1,1-диметилетил)бензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 475,1</p>
E.2.9		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(нонаноїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 455,1</p>
E.2.10		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-тіофенкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані:</p>

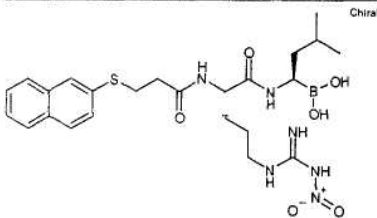
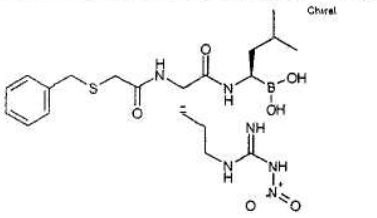
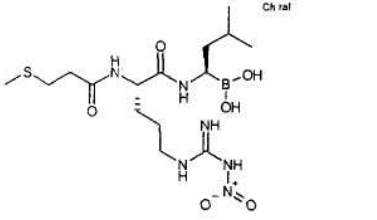
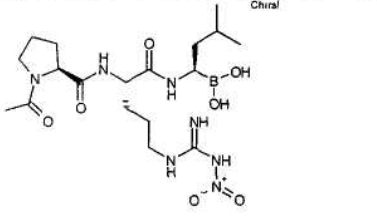
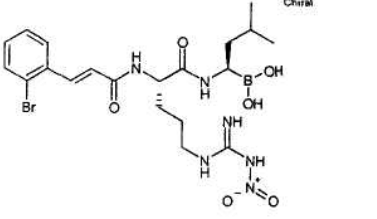
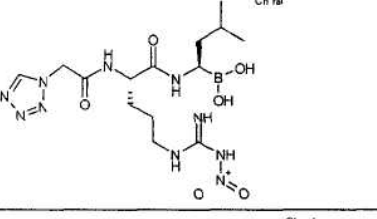
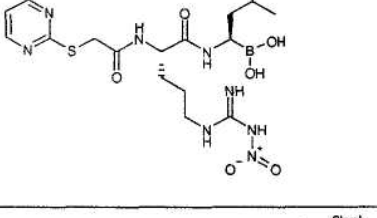
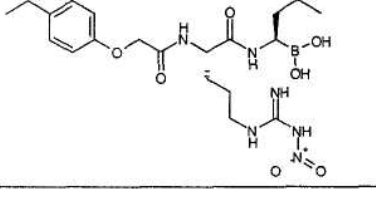
		MS [M-18]H+ 425,3
E.2.11	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2,3-дифторбензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 455,0</p>
E.2.12	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(додеканоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 497,2</p>
E.2.13	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2-йодфеніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 558,9</p>
E.2.14	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(циклогексанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 425,0</p>
E.2.15	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-метилбензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 433,0</p>
E.2.16	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(2S)-2-фенілпропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 447,3</p>
E.2.17	 <p>Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2,2-диметилбутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 413,3</p>

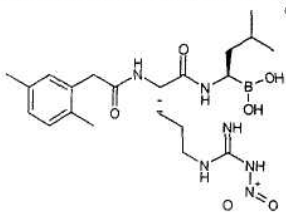
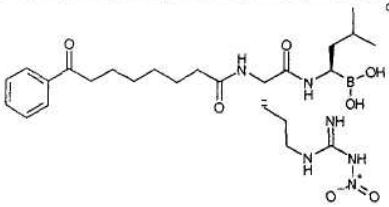
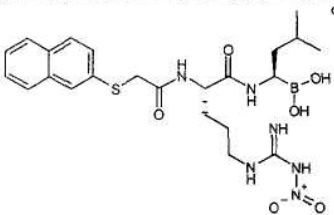
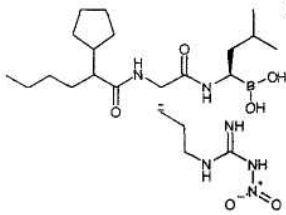
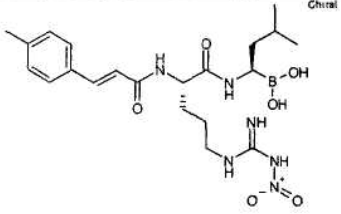
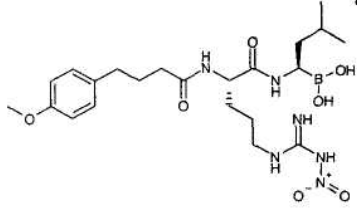
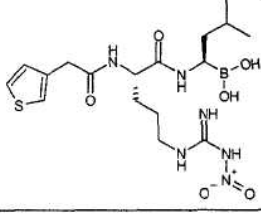
E.2.18		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(хінолін-2-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 470,0</p>
E.2.19		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(нон-2-еноіл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 453,1</p>
E.2.20		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-метилциклогексанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 439,4</p>
E.2.21		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(гепт-2-еноіл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 425,4</p>
E.2.22		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(3,4-диметилфенокси)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 477,3</p>
E.2.23		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(RS)-4-етилгектаноіл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 469,5</p>
E.2.24		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(гексагідро-2,5-метанопентален-3а(1H)-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 463,5</p>
E.2.25		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 437,4</p>

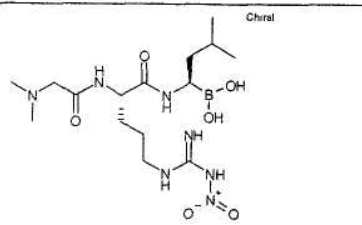
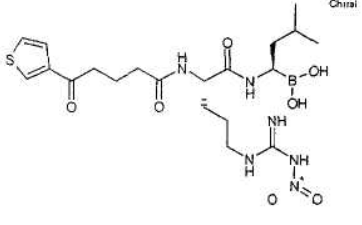
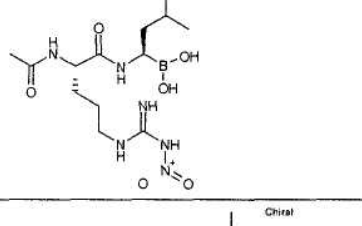
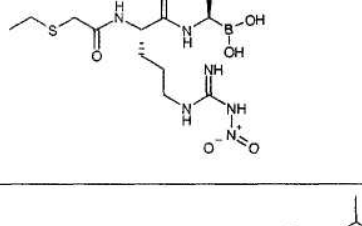
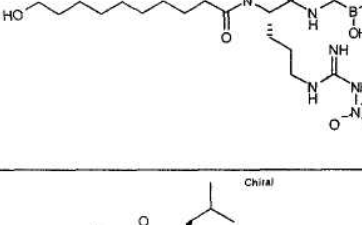
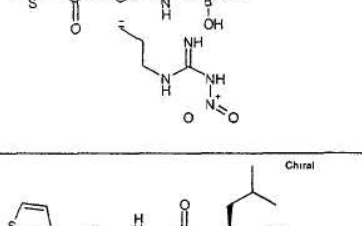
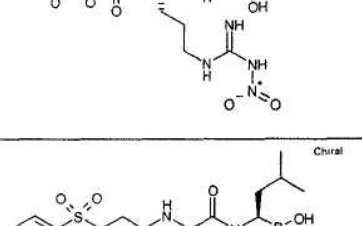
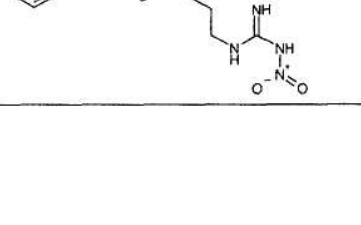
E.2.26		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(5-метилгексанойл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 427,0
E.2.27		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2,4-диметилтіазол-5-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 454,3
E.2.28		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(фуран-3-карбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 408,8
E.2.29		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-циклогептилацетил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 453,2
E.2.30		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(1-метилциклопропанкарбоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 397,2
E.2.31		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-метилбутанойл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 399,4
E.2.32		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(3-фенілпропанойл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 447,3
E.2.33		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[E]-3-(3-метилфеніл)акрил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 459,5

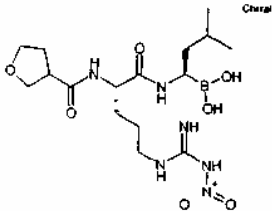
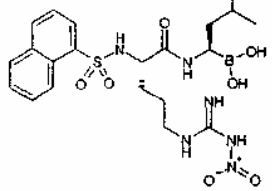
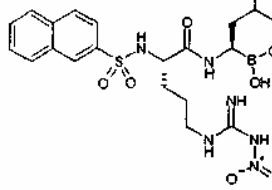
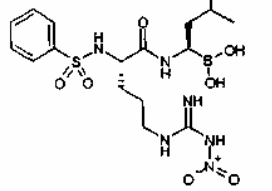
E.2.34	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-адамантан-1-ілацетил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 491,2</p>
E.2.35	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-2-метилбутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 398,9</p>
E.2.36	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-фенілацетил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 433,4</p>
E.2.37	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 463,5</p>
E.2.38	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(4-бромфеніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 511,3</p>
E.2.39	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-4-метилоктаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 455,0</p>
E.2.40	 <p style="text-align: right; font-size: small;">Chiral</p>	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(2-фтор-5-метилбензоїл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 451,4</p>

E.2.41		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(біцикло[2.2.1]гепт-2-ил)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 451,0</p>
E.2.42		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-феноксидуаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 477,4</p>
E.2.43		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-піридинкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 419,9</p>
E.2.44		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-піридинкарбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 420,3</p>
E.2.45		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[тридеканоїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 511,6</p>
E.2.46		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[8-фенілоктаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 517,3</p>
E.2.47		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(4-метансульфонілфеніл)-4-оксобутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 553,3</p>

E.2.48		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(нафталін-2-ілсульфаніл)-пропанойл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 529,3</p>
E.2.49		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-[(фенілметил)сульфаніл]ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 479,5</p>
E.2.50		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-метилсульфанілпропанойл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 416,9</p>
E.2.51		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(2S)-1-ацетилпіролідин-2-карбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 454,1</p>
E.2.52		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[транс-3-(2-бромфеніл)акрил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 523,0</p>
E.2.53		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(тетразол-1-іл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 425,0</p>
E.2.54		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(піримідин-2-ілсульфаніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 467,0</p>
E.2.55		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(4-етилфенокси)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані:</p>

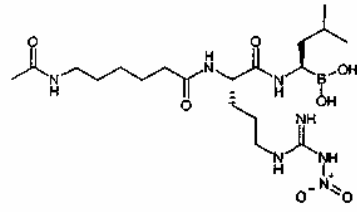
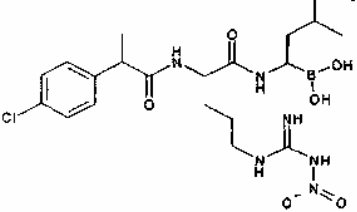
E.2.56		<p>MS [M-18]H+ 476,9</p> <p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2,5-диметилфеніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 461,4</p>
E.2.57		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[8-оксо-8-фенілоктаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 531,0</p>
E.2.58		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2-нафтилсульфаніл)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 515,6</p>
E.2.59		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-2-циклопентилгексаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 481,1</p>
E.2.60		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(4-метилфеніл)акрил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 459,0</p>
E.2.61		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[4-(4-метоксифеніл)-бутаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 491,6</p>
E.2.62		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-тіофен-3-іл-ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 438,9</p>

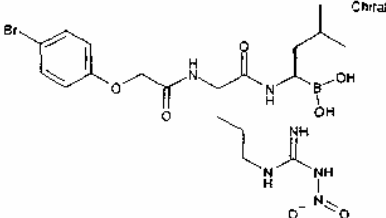
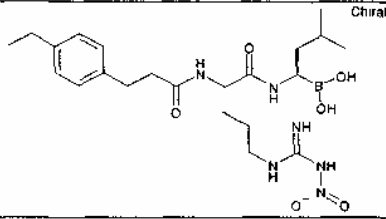
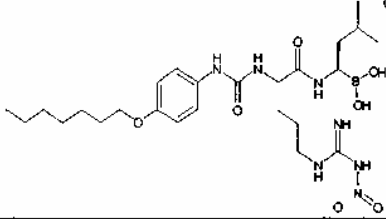
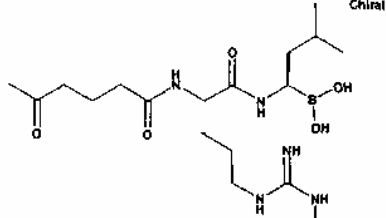
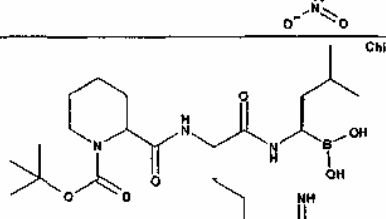
E.2.63		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(диметиламіно)ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 400,2</p>
E.2.64		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-оксо-5-(тіофен-3-іл)пентаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 494,9</p>
E.2.65		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(ацетил)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 357,2</p>
E.2.66		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-етилсульфанілацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-18]H⁺ 417,4</p>
E.2.67		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[10-гідроксидеканоїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS [M-2H₂O]H⁺ 467,0</p>
E.2.68		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-метилсульфанілацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 402,9</p>
E.2.69		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[тіофен-2-сульфоніл]ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: MS: [M-18]H⁺ 503,1</p>
E.2.70		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(бензолсульфоніл)пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані:</p>

		MS: [M-18]H+ 510,9
E.2.71		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-тетрагідрофуран-3-карбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 413,2
E.2.72		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(нафталін-1-сульфоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 505,23
E.2.73		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(нафталін-2-сульфоніл)аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 505,49
E.2.74		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[бензолсульфоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]-
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 455,37

Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.2, представлені у Таблиці Е-2А.

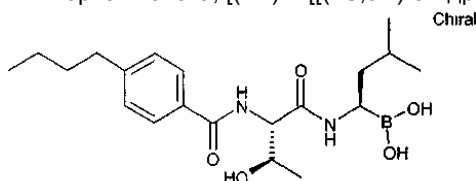
Таблиця Е-2А

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
E.2.75		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[6-(ацетиламіно)гексаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 470,2
E.2.76		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[[(RS)-2-(4-хлорфеніл)пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]
		Аналітичні дані: MS: [M-18]H+ 481,1

E.2.77		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(4-бромфенокси)-ацетил]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS [M-18]H+ 524,1
E.2.78		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[3-(4-етилфеніл)-пропаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS. [M-18]H+ 475,2
E.2.79		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[3-[4-(гептилокси)феніл]-уреїдо]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS. [M-18]H+ 548,3
E.2.80		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[5-оксогексаноїл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS. [M-18]H+ 427,2
E.2.81		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[[2-(2RS)-1-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]піперидин-2-карбоніл]аміно]-1-оксопентил]аміно]-3-метилбутил]	Аналітичні дані: MS. [M-18]H+ 526,2

Приклад Е.3

Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[[4-бутилбензоїл]аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].

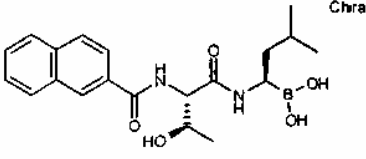
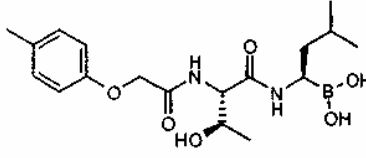
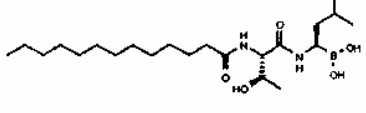


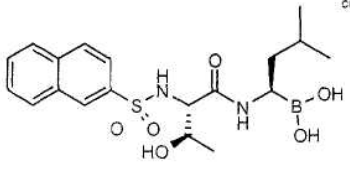
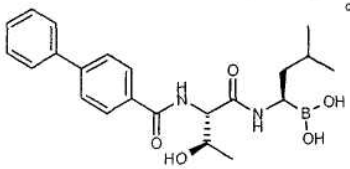
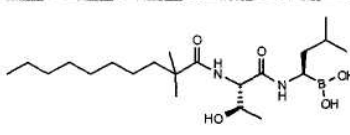
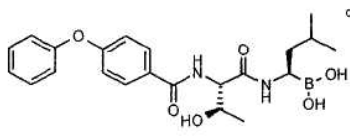
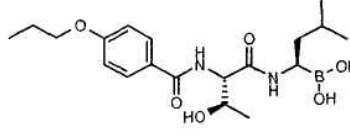
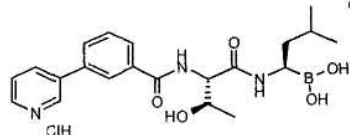
Суміш 4-бутилбензаміду, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексакідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]-карбоніл]-2-гідроксипропіл]-, Прикладу D.3.179 (1,38г, 2,63ммоль), 2-метилпропілборної кислоти (0,75г, 7,37ммоль) та 2 N водної соляної кислоти (2мл) у гетерогенній суміші метанолу (20мл) та гексану (20мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Суміш розбавили метанолом (20мл) та гексаном (20мл), потім гексановий шар видалили. Етилацетат (50мл) додали до метанолового шару, який потім сконцентрували. Залишок обробили етилацетатом та суміш сконцентрували. Цю стадію повторювали (2-3 рази) до одержання аморфної білої твердої речовини. Цю тверду речовину потім розтерли з діетиловим ефіром (10-15мл) та надосадову рідину видалили декантуванням. Цю стадію повторювали 4 рази. Після додаткового розтирання з діетиловим ефіром (15мл), білу тверду речовину зібрали фільтруванням та висушили у вакуумі при кімнатній температурі (0,724г, 70% вихід).

¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,83 (2H, d, J=8,2); 7,34 (2H, d, J=8,2); 4,77 (1H, d, J=6,4); 4,36-4,28 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,6); 2,71 (2H, t, J=7,6); 1,72-1,58 (3H, m); 1,46-1,32 (4H, m); 1,29 (3H, d, J=6,4); 0,97 (3H, t, J=7,34); 0,94 (6H, dd, J=1,1, 6,6).

Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.3., представлені у Таблиці Е-3.

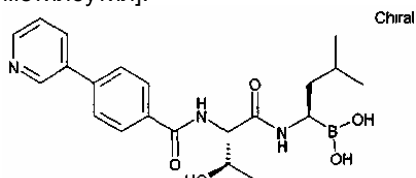
Таблиця Е-3

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
Е.3.1		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(2-нафтоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,51 (1H, s); 8,10 - 7,95 (4H, m); 7,66 - 7,58 (1H, m); 4,84 (1H, d, J=4,1); 4,42 - 4,33 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,6); 1,75 - 1,62 (1H, m); 1,41 - 1,36 (2H, m); 1,34 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).</p>
Е.3.2		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(п-толілоксацетамід]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,14 (2H, d, J=8,5); 6,92 (2H, d, J=8,6); 4,63 - 4,59 (3H, m); 4,31 - 4,24 (1H, m); 2,75 (1H, t, J=7,5); 1,72 - 1,60 (1H, m); 1,38 - 1,33 (2H, m); 1,31 (3H, s); 1,17 (3H, d, J=6,4); 0,95 - 0,92 (6H, m).</p>
Е.3.3		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(тридеканоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: Температура плавлення: 97 - 116 °C. ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 4,55 (1H, d, J=3,9); 4,23 - 4,16 (1H, m); 2,73 (1H, t, J=7,6); 2,36 - 2,30 (2H, m); 1,73 - 1,60 (3H, m); 1,40 - 1,26 (20H, m); 1,22 (3H, d, J=6,4); 0,97 - 0,90 (9H, m).</p>

E.3.4	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(нафталін-2-сульфоніл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 8,44 (1H, s); 8,04 (2H, d, J=8,6); 7,98 (1H, d, J=7,9); 7,87 (1H, d, J=8,7); 7,71 - 7,61 (2H, m); 4,10 - 4,02 (2H, m); 2,36 (1H, dd, J=6,5, 8,7); 1,40 - 1,26 (1H, m); 1,12 (3H, d, J=5,9); 1,07 - 0,87 (2H, m); 0,74 (3H, d, J=6,6); 0,72 (3H, d, J=6,6).
E.3.5	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(4-фенілбензоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: Температура плавлення: 200° - 208 °C. ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 8,00 (2H, d, J=8,4); 7,79 (2H, d, J=8,4); 7,70 (2H, d, J=7,3); 7,49 (2H, t, J=7,5); 7,41 (1H, t, J=7,3); 4,80 (1H, d, J=4,1); 4,38 - 4,31 (1H, m); 2,78 (1H, t, J=7,6); 1,73 - 1,62 (1H, m); 1,41 - 1,35 (2H, m); 1,31 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).
E.3.6	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(2,2-диметил-деканойл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 4,40 (1H, m); 4,05 - 3,95 (1H, m); 1,65 - 1,55 (1H, m); 1,50 - 1,40 (2H, m); 1,25 - 1,15 (14H, m); 1,10 (6H, d, J=8,8); 1,06 (3H, d, J=6,3); 0,82 - 0,88 (9H, m).
E.3.7	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ + MeOH-d ₄): 7,90 (2H, d, J=8,7); 7,38 (2H, t, J=7,9); 7,16 (1H, t, J=7,4); 7,02 (4H, t, J=8,6); 4,53 (1H, d, J=4,83); 4,10 - 3,95 (2H, m); 2,53 - 2,44 (1H, m); 1,62 - 1,48 (1H, m); 1,22 - 1,49 (2H, m); 1,09 (3H, d, J=6,35); 0,83 - 0,76 (6H, m).
E.3.8	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[[4-(1-пропокси)бутилбензоїл]аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 7,88 (2H, d, J=8,9); 7,02 (2H, d, J=8,9); 4,76 (1H, d, J=4,0); 4,32 (1H, dq, J=4,2, 6,4); 4,03 (2H, t, J=6,5); 2,76 (1H, t, J=7,6); 1,89 - 1,79 (2H, m); 1,72 - 1,60 (1H, m); 1,36 (2H, t, J=6,9); 1,28 (3H, d, J=6,4); 1,08 (3H, t, J=7,4); 0,93 (1H, dd, J=1,8, 6,6).
E.3.9	 Chiral	Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(3-піридин-3-іл-бензоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил], гідрохлоридна сіль. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 8,90 (1H, s); 8,58 (1H, d, J=4,26); 8,22 (1H, t, J=1,59); 8,21 - 8,16 (1H, m); 7,97 (1H, m); 7,93 - 7,89 (1H, m); 7,66 (1H, t, J=7,78); 7,60 - 7,54 (1H, m); 4,80 (1H, d, J=4,41); 4,38 - 4,28 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,63); 1,71 - 1,60 (1H, m); 1,39 - 1,33 (2H, m); 1,29 (3H, d, J=6,38); 0,95 - 0,90 (6H, m).

E.3.10		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(3-пропокси-бензоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 7,49 - 7,44 (2H, m); 7,41 (1H, t, J=7,82), 7,18 - 7,12 (1H, m); 4,76 (1H, d, J=4,21); 4,36 - 4,27 (1H, m); 4,02 (2H, t, J=6,45); 2,77 (1H, t, J=7,61); 1,90 - 1,79 (2H, m); 1,72 - 1,60 (1H, m); 1,40 - 1,34 (2H, m); 1,29 (3H, t, J=6,39); 1,08 (3H, t, J=7,42); 0,94 (6H, d, J=6,48).</p>
E.3.11		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(3-фенілбензоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,18 (1H, t, 1,7); 7,92 - 7,85 (2H, m); 7,73 - 7,69 (2H, m); 7,61 (1H, t, J=7,8); 7,52 - 7,46 (2H, m); 7,43 - 7,37 (1H, m); 4,81 (1H, d, J=4,3); 4,38 - 4,31 (1H, m), 2,78 (1H, t, J=7,6); 1,72 - 1,62 (1H, m); 1,38 (2H, t, J=8,7); 1,31 (3H, d, J=6,4); 0,94 (6H, d, J=6,5).</p>
E.3.12		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(4-(2-фторфеніл)бензоїл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,04 - 7,99 (2H, m); 7,75 - 7,69 (2H, m); 7,59 - 7,53 (1H, m); 7,47 - 7,40 (1H, m); 7,34 - 7,28 (1H, m); 7,28 - 7,20 (1H, m); 4,81 (1H, d, J=4,2); 4,39 - 4,30 (1H, m); 2,79 (1H, t, J=7,63); 1,74 - 1,62 (1H, m); 1,42 - 1,34 (2H, m); 1,32 (3H, d, J=6,39); 0,98 - 0,92 (6H, m).</p>

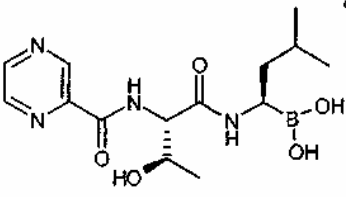
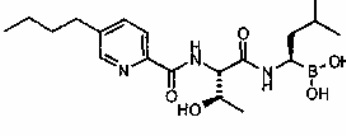
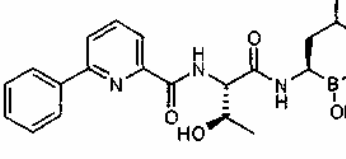
Приклад Е.4
Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[[4-(3-піридил)бензоїл]аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил].



Суміш 4-(піридин-3-іл)бензаміду, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3a,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]-, Прикладу D.8.3 (155мг, 0,283ммоль), 2-метилпропілборної кислоти (81мг, 0,793ммоль) та 2 N водного розчину соляної кислоти (0,3мл) у гетерогенній суміші метанолу (3мл) та гексану (3мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Гексановий шар видалили та метанольний шар промили свіжим гексаном (приблизно 5мл). Етилацетат (10мл) додали до метанольного шару, який потім сконцентрували. Залишок обробили етилацетатом та суміш сконцентрували. Цю стадію повторювали (2-3 рази) до одержання аморфної білої твердої речовини. Цю тверду речовину потім розтерли з діетиловим ефіром (5мл) та надосадову рідину видалили декантуванням. Цю стадію повторили. Залишок (126мг) об'єднали з продуктом подібного одержання (140мг) та розчинили у етилацетаті (приблизно 40мл) та невеликій кількості метанолу (2-3мл) Розчин промили сумішшю насиченого розчину NaCl (7мл) та 10% NaHCO₃ (2мл) Шари розділили та водну фазу додатково промили етилацетатом (2x20мл) Об'єднані органічні фази висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок обробили етилацетатом (приблизно 20мл) та мінімальною кількістю метанолу, та потім сконцентрували до малого об'єму (приблизно 5мл). Одержаний білий продукт зібрали фільтруванням та висушили у вакуумі при 50°C (160мг, 65% загальний вихід) ¹H ЯМР (MeOH-d₄): 8,90 (1H, s); 8,49 (1H, d, J=4,0); 8,20 (1H, d, J=8,1); 8,06 (2H, d, J=8,1); 7,85 (2H, d, J=8,1), 7,58 (1H, t br., J=6,0); 4,80 (1H, d, J=3,9); 4,40-4,29 (1H, m); 2,78 (1H, t, J=7,5), 1,73-1,61 (1H, m); 1,38 (2H, t, J=6,9); 1,31 (3H, d, J=6,3); 0,94 (6H, d, J=6,31).

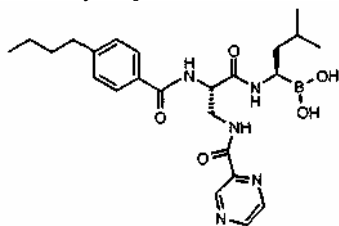
Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.4., представлені у Таблиці Е-4.

Таблиця Е-4

Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
Е.4.1		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(2-піразинкарбоніл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 9,29 (1H, d, J=1,3), 8,86 (1H, d, J=1,3), 8,76 - 8,74 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=3,2), 4,43 - 4,36 (1H, m), 2,77 (1H, t, J=7,6), 1,72 - 1,60 (1H, m), 1,40 - 1,36 (2H, m), 1,27 (3H, d, J=7,6), 0,92 (6H, d, J=7,6)
Е.4.2		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(5-бутил-піридин-2-карбоніл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 8,55 (1H, s); 8,04 (1H, d, J=7,97); 7,84 (1H, d, J=7,96); 4,73 (1H, d, J=2,15); 4,42 - 4,33 (1H, m); 2,81 - 2,71 (3H, m); 1,75 - 1,6 (3H, m); 1,5 - 1,3 (5H, m); 1,27 (3H, d, J=5,64); 1,02 - 0,95 (3H, m); 0,94 - 0,89 (6H, m).
Е.4.3		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-гідрокси-2-[(6-феніл-піридин-2-карбоніл)аміно]-1-оксобутил]аміно]-3-метилбутил]. Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOH-d ₄): 8,20 (2H, d, J=7,52); 8,18 - 8,12 (1H, m); 8,11 - 8,06 (2H, m); 7,60 - 7,43 (3H, m); 4,77 (1H, d, J=2,66); 4,48 - 4,40 (1H, m); 2,77 (1H, t, J=7,54); 1,73 - 1,60 (1H, m); 1,37 (2H, d, J=7,3); 1,31 (3H, d, J=6,36); 0,92 (6H, d, J=6,55).

Приклад Е.5

Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-піразинкарбоніламіно)-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил].



2-S-(4-Бутилбензоїламіно)-3-(2-піразинкарбоніламіно)-N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-гексагідро-3а,5,5-триметил-4,6-метано-1,3,2-бензодіоксаборол-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл], з Прикладу D.18 (120мг, 0,19ммоль, 1екв.) розчинили у метанолі (2мл) та н-гексані (2мл). До цього розчину додали ізобутилборну кислоту (60мг, 0,57ммоль, 3екв.) та 4N HCl у 1,4-діоксані (0,07мл, 0,28ммоль, 1,5екв.). Одержану двофазну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин, н-гексан видалили, метанольний розчин промили н-гексаном (2мл) та випарили при зниженому тиску. Сирий продукт суспендували у діетиловому ефірі/н-гексані (4мл), перемішували при кімнатній температурі та відфільтрували, з одержанням білого порошку. Вихід 65%, 69мг.

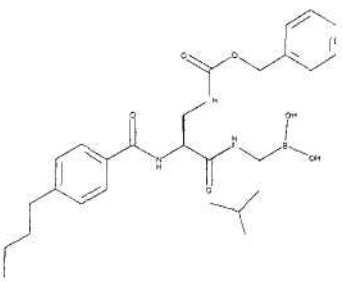
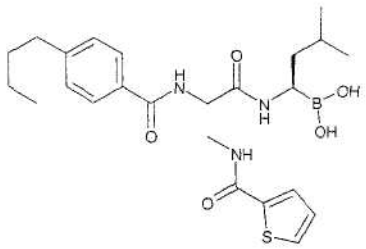
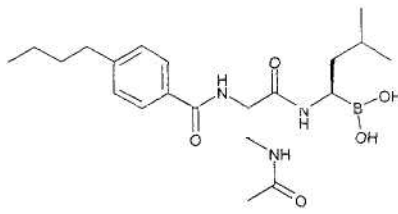
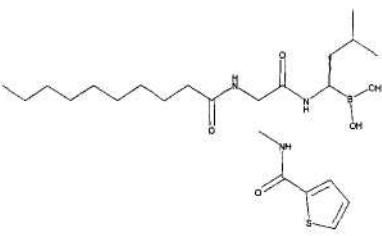
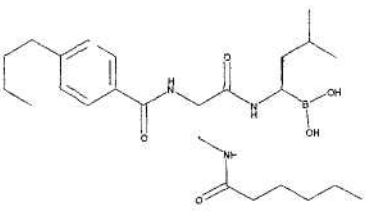
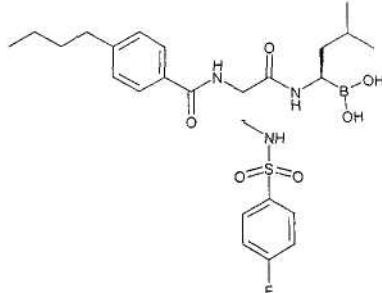
Аналітичні дані: Температура плавлення 145°-150°С.

¹H ЯМР (MeOD-d₄): 9,3 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,75 (1H, s); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,1 (2H, t); 4 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, 1H); 1,4 (4H, 1H); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).

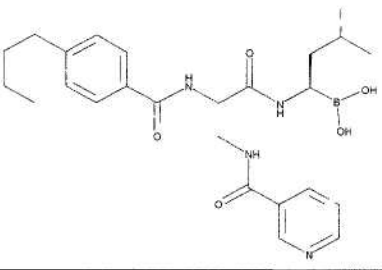
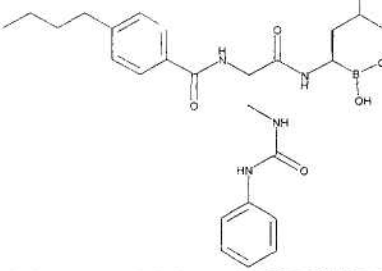
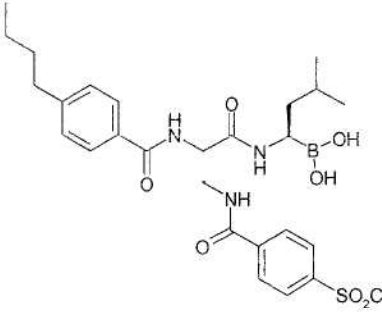
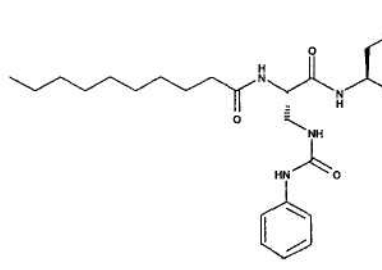
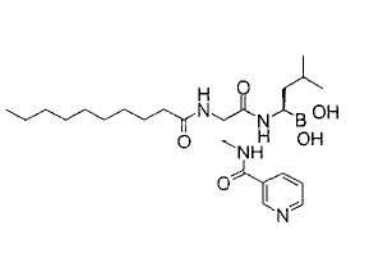
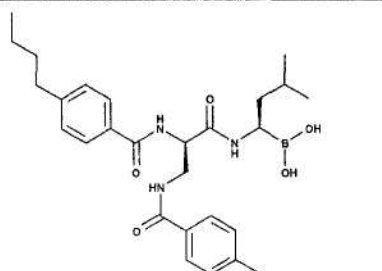
Додаткові сполуки, одержані відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу Е.5., представлені у Таблиці Е-5.

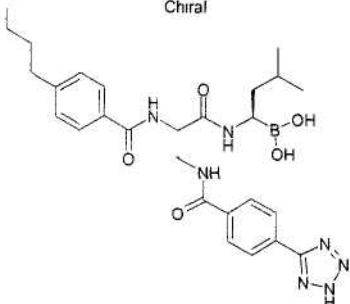
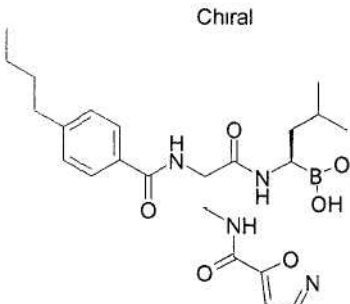
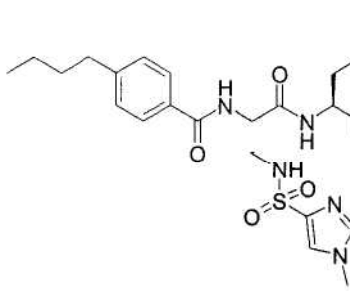
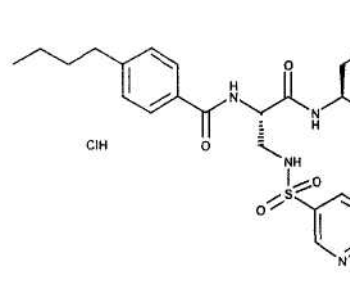
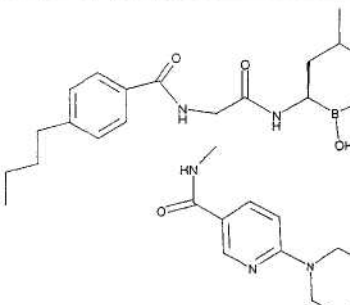
Таблиця Е-5

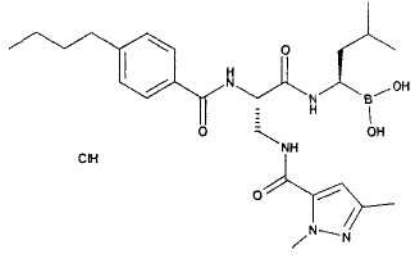
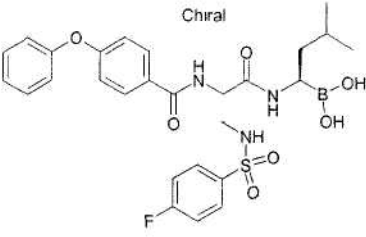
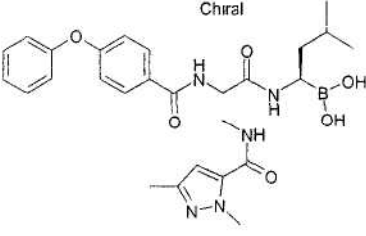
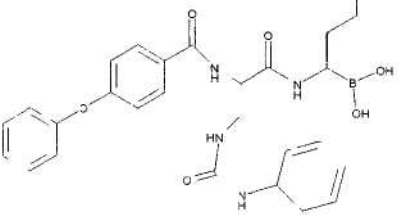
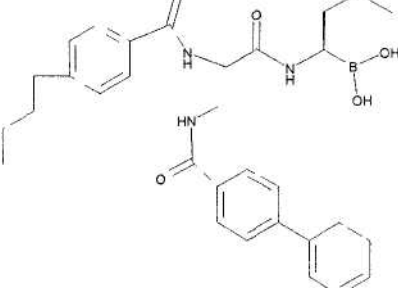
Прикл. №	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
Е.5.1		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(ацетиламіно)-2-[(деканоіламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 4,70 (1H, d); 3,50 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,25 (2H, t); 2,8 (1H, t); 1,95 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,35 (14H, m); 0,9 (9H, m)
Е.5.2		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(пропілуреїдо)-2-[(4-бутил)-бензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 4,45 (1H, br); 3,7 (1H, br); 3,1 (2H, t); 2,65 (2H, t); 1,7 - 1,2 (10H, m); 0,9 (12H, m)
Е.5.3		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(метансульфамідо)-2-[(4-бутил)-бензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 3,65 (2H, m); 3,0 (3H, s); 2,8 (1H, br); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (12H, m). Температура плавлення 120° - 123°C
Е.5.4		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-{2-(1H-піразол)етил}-2-[(4-бутил)-бензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,68 (2H, d); 7,65 (1H, d); 7,43 (1H, d); 7,27 (1H, m); 7,24 (2H, d); 5,06 (1H, t); 4,54 (2H, m); 2,60 (2H, m); 1,5 (3H, m); 1,60 - 1,3 (4H, m); 0,86 (3H, t); 0,80 (6H, d).
Е.5.5		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(метансульфамідо)-2-[(4-бутил)-бензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,85 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,35 - 7,25 (4H, dd); 4,85 (1H, t); 3,9 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,4 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,35 (5H, m); 1,05 - 0,80 (9H, m).

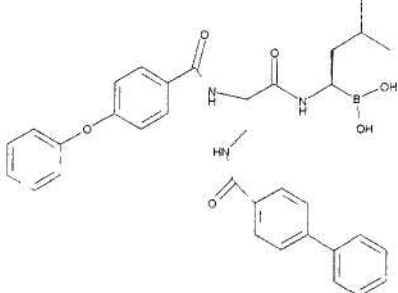
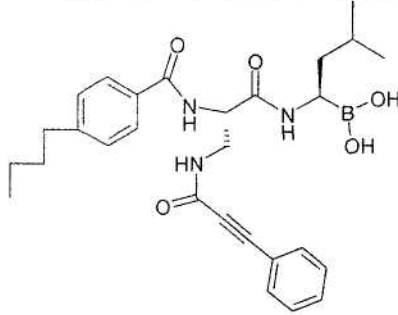
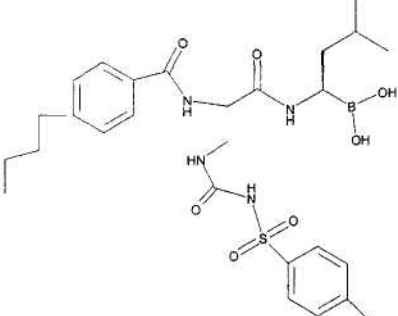
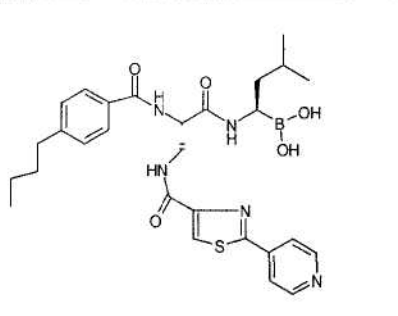
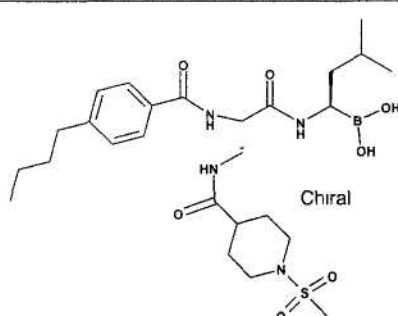
E.5.6		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[карбобензилоксиаміно]-2-[[4-бутилбензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,28 (7H, m); 5,2 (2H, dd); 3,6 (2H, d); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (9H, m). Температура плавлення 92° - 96°C.</p>
E.5.7		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[тієн-2-ілкарбоніл]аміно]-2-[[4-бутилбензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,80 (2H, d); 7,7 (2H, m); 7,3 (2H, d); 7,2 (1H, t); 4,9 (2H, dd); 3,9 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, dd).</p>
E.5.8		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[ацетиламіно]-2-[[4-бутил-бензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,8 (1H, m); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2 (3H, s); 1,65 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 - 0,9 (3H, t), (6H, dd). Температура плавлення 107° - 109°C.</p>
E.5.9		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[тієн-2-ілкарбоніл]аміно]-2-[[деканойламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,7 (2H, d); 7,15 (1H, t); 4,8 (1H, m); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,25 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (14H, m); 1,0 - 0,9 (3H, t).</p>
E.5.10		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[гексанойламіно]-2-[[4-бутилбензоїламіно]]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 3,7 (2H, dd); 2,8 (1H, t); 2,75 (2H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (5H, m); 1,4 (9H, m); 1,0 - 0,9 (12H, t).</p>
E.5.11		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[[4-фтор-бензолсульфонамід]-2-[[4-бутилбензоїл]аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,95 (2H, dd); 7,8 (2H, d); 7,3 (4H, m); 4,8 (1H, m); 3,4 (2H, m); 2,85 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 - 0,9 (9H, t). Температура плавлення 130° - 132°C.</p>

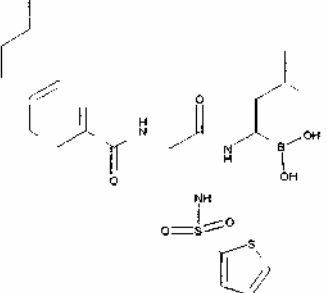
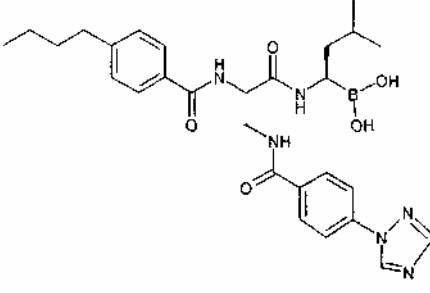
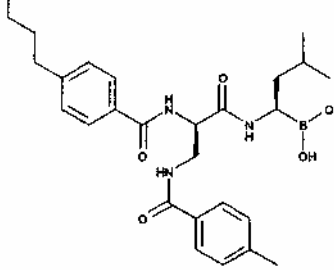
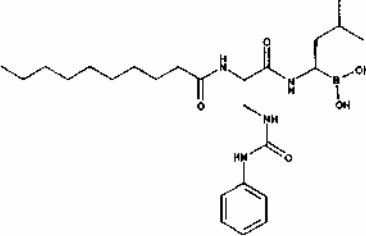
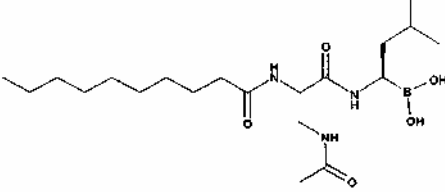
E.5.12		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-фтор-бензолсульфонамід]-2-[(деканойл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,95 (2H, dd); 7,35 (2H, t); 4,45 (1H, t); 3,0 (2H, m); 3,4 (2H, m); 2,1 (2H, t); 1,65 - 1,35 (3H, m); 1,25 (14H, m); 0,85 (9H, m).</p>
E.5.13		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(гексаноніламіно)-2-[(деканойламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 4,45 (1H, t); 3,3 (2H, m); 2,1 (4H, tt); 1,65 - 1,35 (3H, m); 1,25 (18H, m); 0,85 (12H, m).</p>
E.5.14		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(гексаноніламіно)-2-[(циклопропанкарбоніламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,2 (2H, d); 4,6 (1H, br); 3,4 (2H, m); 3,0 (2H, s); 2,7 (2H, m); 1,5 (4H, m); 1,3 (3H, m); 1,2 (4H, m); 0,9 - 0,6 (15H, m).</p>
E.5.15		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(3,4-диметоксифеніл)ацетиламіно]-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: Температура плавлення 150° - 152°C ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,8 (1H, s); 6,75 (2H, m); 4,7 (1H, m); 3,7 (6H, m); 3,54 (2H, s); 3,35 (2H, s); 2,66 (3H, t); 1,6 (2H, t); 1,4 - 1,2 (2H, m); (2H, m); (2H, m); 0,9 (3H, t), 0,8 (6H, d).</p>
E.5.16		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-N-метил-2-піролілкарбоніламіно]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 6,9 (1H, d); 6,7 (1H, d); 6 (1H, t); 4,8 (1H, t); 3,9 (3H, s); 3,7 (2H, m); 2,7 (3H, m); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 - 0,6 (9H, m). Температура плавлення 130° - 135°C.</p>
E.5.17		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-сульфамілбензоїламіно]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,95 (4H, dd); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (2H, d); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,2 (4H, m); 0,95 - 0,8 (9H, m). Температура плавлення 156° - 159°C.</p>

E.5.18		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(нікотиніламіно)-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 9,1 (1H, s); 8,8 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,7 (1H, t); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4 - 1,2 (7H, m); 0,95 - 0,8 (9H, m).</p>
E.5.19		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-фенілуреїдо)-2-(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,8 (1H, d); 7,35 (2H, d); 7,25 (2H, d); 7,2 (2H, t); 6,9 (1H, t); 4,7 (1H, t); 3,7 - 3,4 (2H, m); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4 - 1,2 (4H, m); 0,95 - 0,8 (9H, m).</p>
E.5.20		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[(4-метилсульфоніл)бензоїламіно]-2-(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,0 (4H, m); 7,8 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,9 (1H, br); 3,75 (2H, m); 3,2 (3H, s); 2,7 (2H, t); 2,6 (1H, t); 1,6 (3H, m); 1,4 - 1,2 (4H, m); 0,95 - 0,8 (9H, m). Температура плавлення 168° - 170°C.</p>
E.5.21		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(3-фенілуреїдо)-2-(деканойламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,35 (2H, d); 7,28 (2H, dd); 7,0 (2H, t); 3,6 (2H, d); 2,75 (1H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (14H, m); 0,9 (9H, m).</p>
E.5.22		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(нікотиніламіно)-2-(деканойламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 9,0 (1H, s); 8,8 (1H, d); 8,3 (1H, d); 7,5 (1H, t); 4,9 (1H, m); 3,9 - 3,6 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,2 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (14H, m); 1,0 - 0,9 (9H, m). Температура плавлення 136° - 141°C.</p>
E.5.23		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2R)-3-(4-метилфенілкарбоніл)-2-(деканойламіно)]-1-оксипропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,85 (2H, d); 8,0 (2H, d); 7,3 (4H, m); 5,0 (1H, m); 3,9 (2H, m); 2,75 (3H, m); 1,65 (3H, m); 1,3 (9H, m); 0,9 (9H, m).</p>

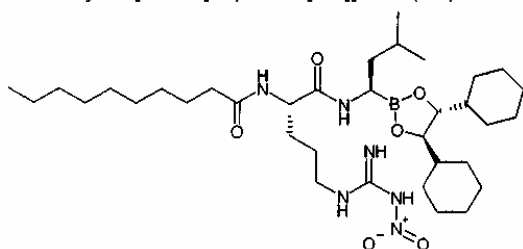
E.5.24	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-(1H-тетразоліл)-фенілкарбоніламіно]-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,15 (2H, d); 7,9 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,3 (4H, m); 0,9 (9H, m). Температура плавлення > 250°C.</p>
E.5.25	<p style="text-align: center;">Chiral</p> 	<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(2-ізоксазолілкарбоніламіно)-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,4 (1H, s); 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,9 (1H, s); 4,9 (1H, t); 3,8 (2H, m); 2,7 (1H, t); 2,6 (2H, t); 1,5 (3H, m); 1,25 (4H, m); 0,8 (9H, m). Температура плавлення 175° - 180°C.</p>
E.5.26		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[1-метил-1H-імідазол-4-сульфамойл]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,8 (2H, d); 8,7 (2H, s); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, br); 3,8 (3H, s); 3,5 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m). Температура плавлення 120° - 123°C.</p>
E.5.27		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[6-морфолін-4-іл-піридин-3-сульфамойл]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил] гідрохлорид]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,35 (1H, s); 8,1 (1H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (3H, m); 4,9 (1H, br); 3,9 (4H, t); 3,8 (4H, t); 3,5 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,35 (4H, m); 0,9 (9H, m). Температура плавлення 182° - 184°C.</p>
E.5.28		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(6-морфолінонікотинамід)-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,5 (1H, s); 7,9 (1H, d); 7,7 (2H, d); 7,2 (2H, d); 6,7 (1H, d); 4,9 (1H, t); 3,8 (2H, ts); 3,7 (4H, d); 3,4 (4H, d); 2,65 (1H, t); 2,6 (2H, t); 1,60 (3H, m); 1,25 (4H, m); 0,9 (9H, m). Температура плавлення 178° - 180°C.</p>

E.5.29		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-диметил-1H-піразол-5-карбоніламіно)-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл)аміно]-3-метилбутил] гідрохлорид</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,8 (1H, d); 7,3 (2H, d); 6,65 (1H, s); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 2,3 (3H, s); 1,60 (3H, m); 1,35 (4H, m), 0,9 (9H, m).</p>
E.5.30		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-[4-фтор-бензолсульфонамід]-2-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,95 (2H, m); 7,9 (2H, d); 7,4 (2H, m); 7,3 (2H, t); 7,25 (1H, t); 7,1 (2H, d); 7,0 (2H, d); 3,4 (2H, m); 2,8 (1H, br); 1,7 (1H, m); 1,40 (2H, m); 0,9 (6H, d). Температура плавлення 150° - 155°C.</p>
E.5.31		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(1,3-диметил-1H-піразол-5-карбоніламіно)-2-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]карбоніламіно]етил]-</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,25 (1H, t); 7,11 (2H, d); 7,05 (2H, d); 6,55 (1H, s); 5,0 (1H, t); 4,1 (3H, s); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,25 (3H, s); 1,6 (1H, m); 1,35 (2H, m); 0,9 (6H, d). Температура плавлення 145° - 148°C.</p>
E.5.32		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-фенілуреїдо)-2-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,40 (2H, t); 7,35 (2H, d); 7,25 (3H, m); 7,10 (2H, d); 7,05 (3H, d); 3,75 (2H, m); 2,8 (1H, t); 1,75 (1H, m); 1,4 (2H, m); 0,9 (6H, d). Температура плавлення 155° - 158°C.</p>
E.5.33		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-фенілбензамід]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,9 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,70 (2H, d); 7,45 (2H, t); 7,35 (1H, d); 7,30 (1H, d); 5,0 (1H, t); 3,95 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,65 (3H, m); 1,4 (2H, m); 1,0 (3H, t) 0,9 (6H, d). Температура плавлення 178° - 180°C.</p>

E.5.34		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-фенілбензамід]-2-[(4-феноксibenзоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,9 (4H, m); 7,80 (2H, d); 7,70 (2H, d); 7,4 (4H, m); 7,20 (1H, t); 7,05 (4H, d); 5,0 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 1,6 (1H, m); 1,4 (2H, m); 0,9 (6H, d). Температура плавлення 158° - 160°C.</p>
E.5.35		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(фенілпропіонамід]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,85 (2H, m); 7,4 (2H, d); 7,5 (1H, d); 7,45 (2H, m); 7,35 (2H, d); 5,0 (1H, t); 3,95 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 (3H, t); 0,9 (9H, m). Температура плавлення 138° - 140°C.</p>
E.5.36		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-метилфенілсульфоніл)-уреїдо]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 7,85 (2H, d); 7,75 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,25 (2H, d); 4,7 (1H, t); 3,65 (2H, m); 2,75 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 1,0 - 0,9 (9H, m). Температура плавлення 175° - 177°C.</p>
E.5.37		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(4-(2-(4-піридил)-1,3-тіазол-4-карбоніламіно)]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 8,7 (2H, d); 8,45 (1H, s); 8,05 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,05 (1H, t); 4,0 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,7 (3H, m); 1,4 (4H, m); 0,9 (3H, t); 0,8 (6H, dd). Температура плавлення 155° - 158°C.</p>
E.5.38		<p>Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[[[(2S)-3-(1-метансульфонілпіперидин-4-карбоніламіно)-2-[(4-бутилбензоїламіно)]-1-оксопропіл]аміно]-3-метилбутил]</p> <p>Аналітичні дані: ¹H ЯМР (MeOD-d₄): 9,9 (1H, br); 8,35 (1H, t); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,9 (1H, t); 3,7 (4H, m); 2,8 (3H, s); 2,75 (4H, m); 2,3 (1H, m); 1,85 - 1,6 (7H, m); 1,3 (4H, m); 0,9 (9H, m). Температура плавлення 170° - 173°C.</p>

E.5.39		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-3-[(2-тіофен)сульфоніламіно]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксopропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,95 (1H, dd); 7,8 (2H, d); 7,58 (1H, dd); 7,32 (2H, d); 7,18 (1H, dd); 4,8 (1H, m); 3,23 (2H, m); 2,66 (1H, t); 1,3 - 1,23 (8H, m); 0,9 (3H, t), 0,8 (6H, d).
E.5.40		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-3-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бензоїламід)]-2-[(4-бутилбензоїл)аміно]-1-оксopропіл]аміно]-3-метилбутил] гідрохлорид Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 9,8 (1H, s); 8,6 (1H, s); 8,08 (2H, d); 8,01 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,3 (2H, d); 5,05 (1H, t); 3,9 (2H, m); 2,8 (1H, t); 2,7 (2H, t); 1,6 (3H, m); 1,3 (4H, m); 1,0 (3H, t); 0,9 (6H, dd). Температура плавлення 192° - 195°C.
E.5.41		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2R)-3-(4-метилфенілкарбоніл)-2-(деканоїламіно)-1-оксopропіл]аміно]-3-метилбутил] Аналітичні дані: ¹ H ЯМР (MeOD-d ₄): 7,85 (2H, d); 7,8 (2H, d); 7,35 (4H, m); 5 (1H, m); 4,05 (1H, m); 3,95 (1H, m); 2,75 (2H, t); 1,65 (2H, m); 1,35 (10H, m); 1,0 (3H, t), 0,85 (6H, d).
E.5.42		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-3-(4-фенілуреїдо)-2-(деканоїламіно)-1-оксopропіл]аміно]-3-метилбутил] Chiral
E.5.43		Хімічна назва: Борна кислота, [(1R)-1-[(2S)-3-ацетиламіно-2-деканоїламіно-1-оксopропіл]аміно]-3-метилбутил]

Приклад F.1
Деканамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[(4R,5R)-4,5-дициклогексил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]бутил]-.



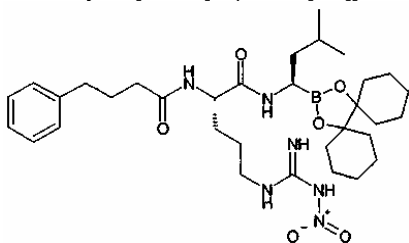
До суспензії борної кислоти, [(1R)-1-[(2S)-5-[[іміно(нітроаміно)метил]аміно]-2-[(деканоїл)аміно]-1-оксopентил]аміно]-3-метилбутил]-, (125мг, 0,26ммоль), одержаної як у Прикладі E.2., у суміші діетилового ефіру (0,5мл) та дихлорметану (1мл), додали кілька крапель метанолу до повного розчинення твердої речовини. Додали (1R,2R)-1,2-дициклогексил-1,2-етандіол (61мг, 0,26ммоль) та суміш перемішували при

кімнатній температурі впродовж 5 годин. Реакційну суміш сконцентрували досуха та залишок очистили з допомогою колоночної хроматографії (силікагель), елюючи сумішшю 50:50 етилацетат:гексан. Продукт далі розтерли з гексаном та розчинник видалили декантуванням. Розтирання повторили ще два рази. Продукт одержали у вигляді воскоподібної твердої речовини (65мг, 37% вихід). Температура плавлення 75°-100°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,99 (1H, d, J=2,5Гц); 8,52 (1H, br); 7,98 (1H, d, J=8,05); 7,88 (2H, br); 3,48 (2H, d, J=5,7); 3,14 (2H, m); 2,55 (1H, m); 2,19 (1H, m); 2,10 (2H, m); 1,79 (2H, m); 1,74-1,35 (16H, m); 1,24 (22H, m); 1,12 (5H, m); 0,89 (4H, m); 0,84 (9H, m).

Приклад F.2

4-Фенілбутанамід, N-[(1S)-1-[[[(1R)-1-[13,15-діокса-14-бора-диспіро[5.0.5.3]-пентадец-14-ил]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-4-[[іміно(нітроаміно)метил]-аміно] бутил]-.

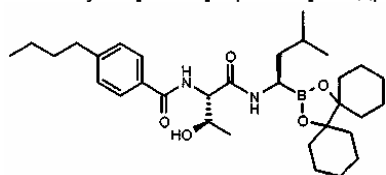


Загловну сполуку одержали відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу F.1, використовуючи відповідну борну кислоту як вихідний матеріал та біциклогексил-1,1'-діол.

Аналітичні результати: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,79 (1H, d, J=2,5Гц); 8,52 (1H, br); 8,00 (1H, d, J=7,94); 7,85 (2H, br); 7,31-7,23 (2H, m); 7,20-7,14 (3H, m); 4,40-4,30 (1H, m); 3,15 (2H, m); 2,55 (3H, m); 2,14 (2H, t, J=7,3Гц); 1,78 (2H, q, J=7,3Гц); 1,70-0,97 (27H, m); 0,84 (3H, t, J=6,7Гц); 0,83 (3H, t, J=6,7Гц).

Приклад F.2.1

4-Бутилбензамід, N-[(1S,2R)-1-[[[(1R)-1-[13,15-діокса-14-бора-диспіро[5.0.5.3]пентадец-14-ил]-3-метилбутил]аміно]карбоніл]-2-гідроксипропіл]-.

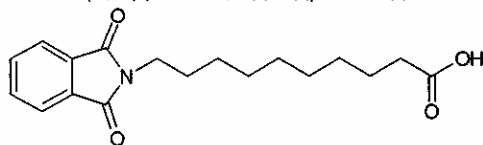


Загловну сполуку одержали відповідно до процедури, описаної вище для Прикладу F.1, використовуючи відповідну борну кислоту як вихідний матеріал та біциклогексил-1,1'-діол.

Аналітичні результати: ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,98 (1H, s br.); 8,00 (1H, d, J=8,5); 7,81 (2H, d, J=8,2); 7,31 (2H, d, J=8,2); 5,03 (1H, d, J=6,2); 4,49 (1H, dd, J=8,5, 5,0); 4,07-3,98 (1H, m); 2,64 (1H, t, J=7,6); 2,57-2,50 (1H, m); 1,65-1,21 (21H, m); 1,14-1,00 (9H, m); 0,90 (3H, t, J=7,4); 0,85 (6H, d, 6,5).

Приклад G.1

10-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-деканова кислота.



Стадія 1 2-ундец-10-еніл-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол

До суміші 10-ундецен-1-олу (4,23г, 24,8ммоль), фталіміду (3,65г, 24,8ммоль) та трифенілфосфіну (6,51г, 24,8ммоль) у безводному тетрагідрофурани (30мл), повільно додали розчин DEAD (3,9мл, 24,8ммоль) у безводному тетрагідрофурани (10мл), тримаючи температуру нижче 8-10°C. Через 2 години додали ще DEAD (1,0мл, 6,37ммоль) та трифенілфосфіну (1,3г, 4,96ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш сконцентрували та залишок розтерли з діетиловим ефіром (50мл). Тверду речовину видалили фільтруванням та промили діетиловим ефіром (2×50мл). Об'єднані фільтрати сконцентрували та залишок розтерли з гексаном (50мл) при 40°C. Одержану тверду речовину видалили фільтруванням та промили гексаном (2×50мл). Об'єднані фільтрати сконцентрували та залишок очистили з допомогою колоночної хроматографії, елюючи сумішшю 10:2 гексан:етилацетат. Продукт одержали у вигляді низькоплавкої білої твердої речовини (4,9г, 66% вихід). Температура плавлення 25°-30°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,83 (4H, m); 5,76 (1H, m); 4,96 (1H, dq, J=17,2, 1,6Гц); 4,90 (1H, ddt, J=10,2, 2,2, 1,1); 3,54 (2H, t, J=7,1); 1,97 (2H, q, J=6,7); 1,56 (2H, m); 1,35-1,15 (14H, m).

Стадія 2 10-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)деканова кислота

Розчин 2-ундец-10-еніл-1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндолу (2г, 6,68ммоль) Стадії 1 та Ahquat® 336 (0,2г) у суміші гексану (20мл) та оцтової кислоти (6мл) додавали по краплях до розчину перманганату калію (2,76г, 20ммоль) у воді (28мл), тримаючи охолодженням до 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 годин, потім водний розчин бісульфіту натрію додавали до зникнення фіолетового забарвлення. Суміш далі екстрагували етилацетатом та органічну фазу висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок очистили силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 2:1 гексан:етилацетат. Продукт одержали у вигляді білої твердої речовини (1,29г, 61% вихід). Температура плавлення 58-60°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 11,95 (1H, br); 7,85 (4H, пі); 3,55 (2H, t, J=7,2Гц); 2,17 (2H, t, J=7,2Гц); 1,7-1,4 (4H, m); 1,22 (10H, m).

Приклад G.2

6-(Бензолсульфоніламіно)гексанова кислота

Бензолсульфоніл хлорид (2,5мл, 19ммоль) додали до розчину 6-аміногексанової кислоти (1г, 7,62ммоль) у 2N NaOH (22мл) та діоксані (3мл), при перемішуванні при 0°C-5°C. Суміш залишили нагрітисся до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш промили етилацетатом (50мл), потім підкислили до pH2 з допомогою 37% соляної кислоти та екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок розтерли з гексаном. Тверду речовину зібрали фільтруванням та висушили у вакуумі при 50°C з одержанням 1,1г загальної сполуки (55% вихід).

Температура плавлення 113-115°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 11,96 (1H, s); 7,79 (2H, m); 7,60 (4H, m); 2,71 (2H, m); 2,13 (2H, t, J=7,14Гц); 1,38 (4H, m); 1,21 (2H, m).

Приклад G.3

6-(Етилсульфоніламіно)гексанова кислота

Розчин етансульфоніл-хлориду (3,9мл, 41,1ммоль) у діоксані (10мл) додавали до розчину 6-аміногексанової кислоти (2г, 15,2ммоль) у 1N NaOH (56мл) та діоксані (10мл) при перемішуванні при 0°C-5°C. pH реакційної суміші довели до 8-9 додаванням 25% розчину гідроксиду натрію. Суміш залишили нагрітисся до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвилин. Додаткову кількість 25% NaOH розчину додавали для доведення pH до приблизно 11. Через 3,5 години додали 1 N соляну кислоту (15мл) та етилацетат (60мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок розтерли з сумішшю діетилового ефіру (5мл) та гексану (15мл). Тверду речовину зібрали фільтруванням та висушили з одержанням 1,3г загальної сполуки (40% вихід).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 11,9 (1H, s); 6,97 (1H, t, J=5,7Гц); 2,97 (2H, q, J=7,1); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,2 (2H, t, J=7,3); 1,47 (4H, m); 1,29 (2H, m); 1,18 (3H, t, J=7,3).

Приклад G.4

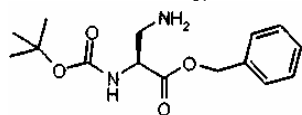
8-(Етилсульфоніламіно)октанова кислота

Розчин етансульфоніл-хлориду (1,5мл, 15,7ммоль) у діоксані (5мл) додавали до розчину 8-амінооктанової кислоти (1г, 6,28ммоль) у 1N NaOH (22мл) та діоксані (5мл) при перемішуванні при 0°C-5°C. Суміш залишили нагрітисся до кімнатної температури та перемішували впродовж 3,5 хвилин. Протягом цього періоду часу, у 1 годинні інтервали, pH довели до 7-8 додаванням 25% NaOH розчину. Реакційну суміш промили з діетиловим ефіром (30мл). pH довели до 1-2 додаванням 1N HCl та суміш екстрагували етилацетатом (70мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію та сконцентрували. Залишок розтерли з діетиловим ефіром. Тверду речовину зібрали фільтруванням та висушили у вакуумі з одержанням 600мг загальної сполуки (38% вихід).

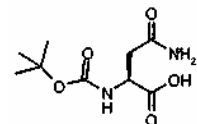
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 11,9 (1H, s); 6,96 (1H, t, J=6Гц); 2,96 (2H, q, J=7,1); 2,88 (2H, q, J=6,6); 2,2 (2H, t, J=7,3); 1,45 (4H, m); 1,26 (6H, m); 1,18 (3H, t, J=7,3).

Приклад G.5

3-Аміно-2-S-[(1,1-диметил етоксикарбоніл)аміно]-пропіонова кислота, бензиловий складний ефір.

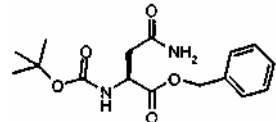


Стадія 1. N-трет-бутоксикарбоніл-L-аспарагін [комерційно доступний]



L-аспарагін (15г, 0,113ммоль, 1екв.) та карбонат натрію (12г, 0,113ммоль) розчинили у воді (225мл) та 1,4-діоксані (225мл) при кімнатній температурі. До цього розчину додали ди-трет-бутил-дикарбонат (30г, 0,137ммоль, 1,2екв.) та суміш перемішували впродовж ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску до повної відгонки 1,4-діоксану та pH довели до 2 з допомогою HCl 37% з одержанням білої твердої речовини, яку відфільтрували, промили водою та висушили. Вихід 91%. 24г. Аналітичні дані: Температура плавлення 175°C-180°C (літ. 175°C). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 12,5 (1H, br); 7,31 (1H, br); 6,91 (1H, br); 6,87 (1H, d, J=8,4Гц); 4,23 (1H, q, J=7,7Гц); 2,56-2,36 (2H, m); 1,38 (9H, s).

Стадія 2 N-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-1-аспарагін, бензиловий складний ефір.

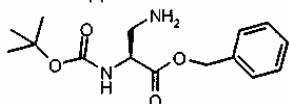


Сполуку одержали відповідно до Bioorg. Med. Chem., 6 (1998) 1185-1208. N-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-L-аспарагін (20,7г, 89,1ммоль, 1екв.), Стадії 1, розчинили у метанолі (500мл) та додали карбонат цезію (15,97г, 49ммоль, 0,55екв.). Розчинник випарили з одержанням білої твердої речовини, яку розчинили у N,N-диметилформаміді (200мл). До суспензії додали по краплях бензилбромід (11,6мл, 98ммоль, 1,1екв.) та суміш перемішували впродовж ночі. Кількість розчиннику зменшили при зниженому тиску, додали воду (300мл) та суміш екстрагували етилацетатом (200мл), промили сольовим розчином (50мл) та розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який суспендували у н-гексані (160мл), відфільтрували та висушили у вакуумі з одержанням 14,68г білої твердої речовини. Вихід 51%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 113°-115°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,35 (6H, m); 7,13 (1H, d, J=7,9Гц); 6,94 (1H, br s); 5,10 (2H, s); 4,39 (1H, q, J=7,4Гц); 2,6-2,4 (2H, m); 2,03 (2H, t, J=7,3); 1,37 (9H, s).

Стадія 3: 3-Аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-пропіонова кислота, бензиловий складний ефір.



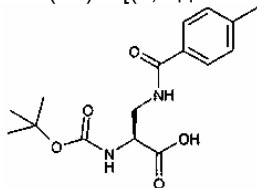
N-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-L-аспарагін, бензиловий складний ефір (2г, 6,3ммоль, 1екв.) Стадії 2 розчинили у ацетонітрилі (80мл) та воді (80мл). Розчин охолодили до 0°-5°С та додавали частинами йодбензолдіацетат (3г, 9,3ммоль, 1,5екв.). Суміш перемішували при 0°С впродовж 30 хвилин, потім при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Органічний розчинник видалили у вакуумі, додали діетиловий ефір та НСІ 1N. Водний шар відділили та екстрагували дихлорметаном (100мл) та бікарбонатом натрію (3,5г). Органічний розчинник висушили над безводним сульфатом натрію, випарили при зниженому тиску з одержанням 0,65г безбарвного масла. Вихід 36%.

Аналітичні дані:

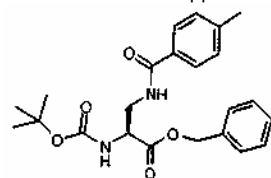
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,45-7,20 (7H, m); 7,20 (1H, d, J=7,7Гц); 5,13 (2H, AB q, J=12,8); 4,01 (1H, m); 2,80 (2H, m); 1,38 (9H, s).

Приклад G.6

(2S)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[(4-метилбензоїл)аміно]-пропіонова кислота.



Стадія 1: 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-метилбензоїламіно)-пропіонова кислота, бензиловий складний ефір.

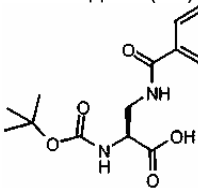


3-Аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір, (690мг, 2,34ммоль, 1екв.) Прикладу G.5 розчинили у сухому DMF (20мл) та додали TBUT (900мг, 2,98ммоль, 1,2екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, охолодили до 0°-5°С з допомогою льодяної бані та додали NMM (0,51мл, 4,68ммоль, 2екв.) та 4-метил-бензойну кислоту (380мг, 2,81ммоль, 1,2екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, вилили у воду (100мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили 2% розчином лимонної кислоти (50мл), 2% розчином бікарбонату натрію (50мл), 2% розчином NaCl (50мл), висушили над безводним сульфатом натрію та випарили при зниженому тиску з одержанням 1г масла. Вихід кількісний.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,46 (1H, br t, J=5,7 Гц); 7,70 (2H, d, J=8,0); 7,35-7,2 (8H, m); 5,07 (2H, s); 4,29 (1H, m); 3,67 (1H, m); 3,58 (1H, m); 2,36 (3H, s); 1,37 (9H, s).

Стадія 2 (2S)-2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-метилбензоїламіно)-пропіонова кислота



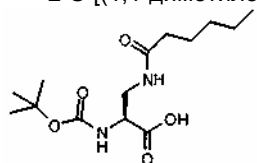
2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-метилбензоїламіно)-пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (930мг, 2,25ммоль) Стадії 1 розчинили у метанолі (25мл) та додали Pd/C 10% (90мг). Суміш гідрогенували при атмосферному тиску впродовж 1 години. Pd/C відфільтрували та розчин випарили при зниженому тиску з одержанням 650мг білої піни. Вихід 86%.

Аналітичні дані:

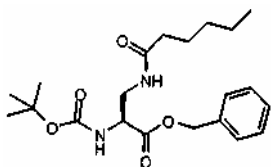
¹H ЯМР (DMSO-d₆): 12,5 (1H, br); 8,40 (1H, t, J=5,7Гц); 7,71 (2H, d, J=8,05Гц), 7,27 (2H, d, J=8,05Гц); 7,09 (1H, d, J=7,9), 4,17 (1H, m); 3,57 (2H, m); 2,35 (3H, s); 1,37 (9H, m).

Приклад G.7

2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексаноїламіно)пропіонова кислота.



Стадія 1 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексаноїламіно)пропіонова кислота, бензиловий складний ефір

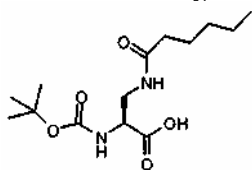


Гексанову кислоту (450мг, 3,87ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (15мл) та додали TBUT (1,24г, 3,87ммоль, 1,2екв.), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, потім охолодили до 0°-5°С з допомогою льодяної бані. Додали 3-аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір, (950мг, 3,22ммоль, 1екв.) Прикладу G.5 та NMM (1,06мл, 9,61ммоль, 2,5екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, вилили у воду (150мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили 2% розчином лимонної кислоти (50мл), 2% розчином бікарбонату натрію (50мл), 2% розчином NaCl (50мл), висушили над безводним сульфатом натрію та випарили при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очистили силікагелевою колоночною хроматографією (елюент: н-гексан/етилацетат 2/1, R.f.=0,52) з одержанням 0,5г безбарвного масла. Вихід 40%.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 7,87 (1H, br t, J=6,2Гц); 7,35 (5H, m); 7,14 (1H, d, J=8,2); 5,07 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,37 (2H, m); 2,00 (2H, t, J=7,1); 1,43 (2H, m); 1,36 (9H, s); 1,3-1,1 (4H, m); 0,83 (3H, t, J=7,1Гц).

Стадія 2 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексанойламіно)пропіонова кислота



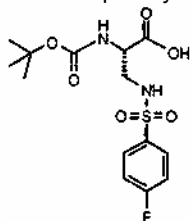
2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(гексанойламіно)пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (500мг, 1,27ммоль) Стадії 1 розчинили у метанолі (15мл) та додали Pd/C 10% (50мг). Суміш гідрогенували при атмосферному тиску впродовж 1 години. Pd/C відфільтрували та розчин випарили при зниженому тиску з одержанням 300мг білої твердої речовини. Вихід 78%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 123°-125°С.

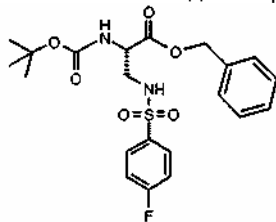
¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 12,6 (1H, br); 7,84 (1H, br t); 6,87 (1H, d, J=7,5Гц); 4,00 (1H, m); 3,32 (2H, m); 2,04 (2H, t, J=7,5); 1,47 (2H, m); 1,38 (9H, s); 1,3-1,1 (4H, m); 0,85 (3H, t, J=7,1Гц).

Приклад G.8

2-S-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонова кислота.



Стадія 1 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніл-аміно)пропіонова кислота, бензиловий складний ефір.

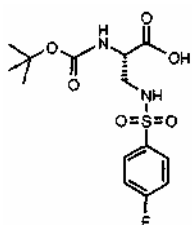


3-Аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (1,25г, 4,24ммоль, 1екв.) Прикладу G.5 розчинили у сухому дихлорметані (20мл) та розчин охолодили до 0°-5°С у атмосфері азоту. Додали TEA (0,65мл, 4,67ммоль, 1,1екв.) та 4-фтор-сульфонілхлорид (0,9г, 4,67ммоль, 1,1екв.) у сухому дихлорметані (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, випарили при зниженому тиску та додали діетиловий ефір (25мл) та одержали білу тверду речовину, яку відфільтрували та висушили у вакуумі з одержанням 1,89г продукту. Вихід 99%.

Аналітичні дані: Температура плавлення 105°-107°С. ТШХ на силікагелі (елюент: н-гексан/етилацетат 1/1, R.f.=0,55).

¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 7,91 (1H, t, J=6,2Гц); 7,85 (2H, dd, J=5,3, 8,8); 7,43 (2H, t, J=8,8); 7,35 (5H, m); 7,15 (1H, d, J=8,2); 5,09 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,10 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Стадія 2 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніл-аміно)пропіонова кислота



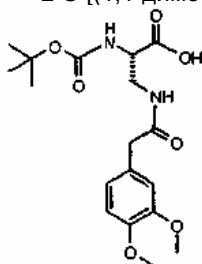
2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(4-фторсульфоніламіно)пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (1,8г, 3,98ммоль) Стадії 1 розчинили у метанолі (30мл) та додали Pd/C 10% (180мг). Суміш гідрогенували при атмосферному тиску впродовж 1 години. Pd/C відфільтрували та розчин випарили при зниженому тиску з одержанням 1,39г безбарвного масла. Вихід 97%.

Аналітичні дані:

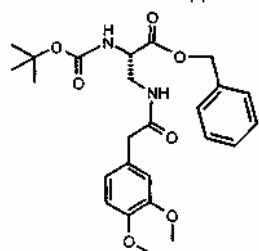
¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 12,7 (1H, br); 7,83 (2H, dd, J=5,3, 8,8); 7,78 (1H, br t, J=5,5); 7,42 (2H, t, J=8,8); 6,87 (1H, d, J=8,6); 3,99 (1H, m); 3,03 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Приклад G.9

2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонова кислота.



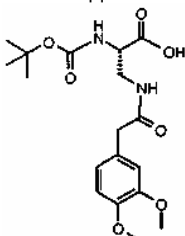
Стадія 1 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонова кислота, бензиловий складний ефір



3,4-Диметокси-фенілоцтову кислоту (720мг, 3,66ммоль, 1,2екв.) розчинили у сухому DMF (20мл) та додали TBUTU (1,17г, 3,66ммоль, 1,2екв.), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, потім охолодили до 0°-5°C з допомогою льодяної бані. Додали 3-аміно-2-S-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (0,9г, 3,05ммоль, 1екв.) Прикладу G.5 та NMM (1,0мл, 9,15ммоль, 2,5екв.). Суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин, потім вилили у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар промили наступними розчинами: 2% розчин лимонної кислоти (20мл), 2% розчин бікарбонату натрію (20мл), 2% розчин NaCl (20мл), висушили над безводним сульфатом натрію та випарили при зниженому тиску з одержанням сирого продукту, який очистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюент: н-гексан/етилацетат 1/1, R.f.=0,57) з одержанням 1г безбарвного масла. Вихід 69%.

Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 8,02 (1H, t, J=5,7Гц); 7,34 (5H, m); 7,17 (1H, d, J=7,7), 6,82 (2H, m); 6,71 (1H, dd, J=1,5, 8,2); 5,03 (2H, s); 4,14 (1H, m); 3,71 (3H, s); 3,69 (3H,s); 3,39 (2H,m); 1,36 (9H, s).

Стадія 2 2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонова кислота

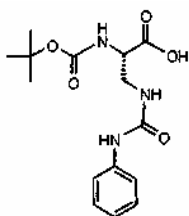


2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3,4-диметоксифенілацетамідо)-пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (1г, 2,1ммоль) Стадії 1 розчинили у метанолі (30мл) та додали Pd/C 10% (10мг). Суміш гідрогенували при атмосферному тиску впродовж 1 години. Pd/C відфільтрували та розчин випарили при зниженому тиску з одержанням 0,73г білої піни. Вихід 91%.

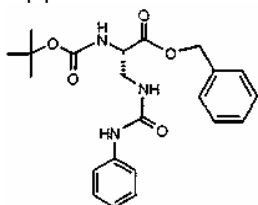
Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 12,7 (1H, br); 8,06 (1H, t, J=5,9Гц); 7,00 (1H, d, J=8,05), 6,91 (2H, m); 6,80 (1H, dd, J=1,5, 8,4); 4,08 (1H, m); 3,80 (3H, s); 3,78 (3H, s); 3,5-3,3 (2H, m); 1,36 (9H, s).

Приклад G.10

2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонова кислота.



Стадія 1 2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонова кислота, бензиловий складний ефір

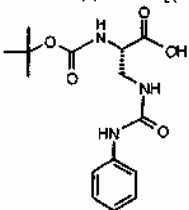


3-Аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (1,14г, 3,87ммоль, 1екв.) Прикладу G.5 розчинили у дихлорметані (20мл) при кімнатній температурі, розчин охолодили до 0°-5°C та додали по краплях феніл-ізоціанат (0,42мл, 3,87ммоль, 1екв.) у дихлорметані (5мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, випарили при зниженому тиску та очистили з допомогою силікагелевої хроматографії (елюент: н-гексан/етилацетат 1/1) з одержанням 0,71г склоподібної твердої речовини, яку суспендували у діетиловому ефірі з одержанням білої твердої речовини. Вихід 44%.

Аналітичні дані: ТШХ на силікагелі (елюент: н-гексан/етилацетат 1/1. R.f.=0,44), Температура плавлення 48°-50°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 8,68 (1H, s); 7,4-7,27 (8H, m); 7,22 (2H, t, J=8,2Гц); 6,90 (1H, t, J=7,3); 6,26 (1H, t, J=5,7); 5,11 (2H, s); 4,12 (1H, m); 3,58 (1H, m); 3,28 (1H, m); 1,38 (9H, s).

Стадія 2 2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонова кислота



2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-фенілуреїдо)пропіонову кислоту, бензиловий складний ефір (0,7г, 1,7ммоль) Стадії 1 розчинили у метанолі (25мл) та додали Pd/C 10% (70мг). Суміш гідрогенували при атмосферному тиску впродовж 1 години. Pd/C відфільтрували та розчин випарили при зниженому тиску з одержанням 0,47г бажаного продукту. Вихід 87%.

Аналітичні дані: ¹H ЯМР (DMSO-d₆). δ_H: 12,6 (1H, br); 8,66 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=8,1Гц); 7,21 (2H, t, J=7,50); 7,08 (1H, d, J=7,9); 6,89 (1H, t, J=7,3); 6,21 (1H, t, J=5,9); 3,98 (1H, m); 3,54 (1H, m); 3,22 (1H, m); 1,38 (9H, s).

Приклад G.11

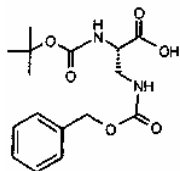
Синтез додаткових сполук

Наступні сполуки можуть бути одержані, починаючи з 3-аміно-2-S-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]пропіонової кислоти, бензилового складного ефіру Прикладу G.5, за способами, описаними у Стадії 1 та Стадії 2 Прикладів G.6-G.10.

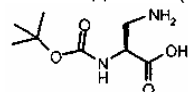
Прикл. №	Хімічна назва	Структура
G.11.1	2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(ацетамідо)пропіонова кислота.	
G.11.2	2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(9-флуоренілметилоксикарбамоїл)пропіонова кислота.	
G.11.3	2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-пентилуреїдо)пропіонова кислота.	
G.11.4	2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(метансульфонамідо)пропіонова кислота.	
G.11.5	2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-[(етоксикарбонілсукциніл)-амід)етил]-пропіонова кислота.	

Приклад G.12

2-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-бензилоксикарбоніл-аміно)пропіонова кислота.



Стадія 1 N-(трет-Бутоксикарбоніл)-L-аспарагін



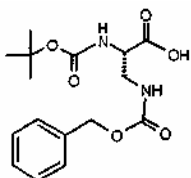
N-трет-бутоксикарбоніл-L-аспарагін зі Стадії 1 Прикладу G.5 або комерційно доступний (8г, 0,034моль, 1екв.) суспендували у етилацетаті (72мл), ацетонітрилі (72мл) та воді (36мл). та додали йодбензолдіацетат (13,3г, 0,041моль, 1,2екв.) при 5°C. Суміш перемішували при 10°-25°C впродовж 3-4 годин, потім відділилася біла тверда речовина. Тверду речовину відфільтрували, промили діетиловим ефіром та висушили у вакуумі з одержанням білого порошку. Вихід 57%. 4г.

Аналітичні дані: Температура плавлення 210°C-211°C.

Силікагель (дихлорметан/метанол/оцтова кислота 5/3/1) R.f.=0,5.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 4,15 (1H, t); 3,15 (2H, m); 1,45 (9H, s).

Стадія 2 2-[(1,1-диметилетоксикарбоніл)аміно]-3-(3-бензилоксикарбоніл-аміно)пропіонова кислота.



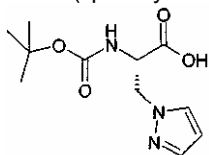
N²-(трет-Бутоксикарбоніл)-L-2,3-діамінопропіонову кислоту зі Стадії 1 (3,8г, 0,018моль, 1екв.) розчинили у водному розчині карбонату натрію 10% (2,2екв.) при 25°C та 1,4-діоксані (38мл). До цього розчину додавали по краплях бензилхлорформіат (3мл, 0,020моль, 1,1екв.) та розчин перемішували при 25°C впродовж 3 годин. Наприкінці реакції, суміш вилили у воду (100мл) та промили діетиловим ефіром (100мл). До водного розчину додавали HCl 37% (6мл) до одержання pH2 та отриману суміш екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар відділили, промили сольовим розчином та висушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла, яке у вакуумі дозволило одержати білу піну. Вихід 93%, 5,9 г

Аналітичні дані: силікагель (дихлорметан/метанол/оцтова кислота 5/3/1) R.f.=1.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 12,6 (1H, br s); 7,35 (5H, m); 6,94 (1H, d); 5 (2H, s); 4,1 (2H, m); 1,4 (9H, s)

Приклад G.13

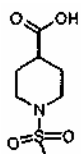
2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-3-піразол-1-іл-пропіонова кислота.



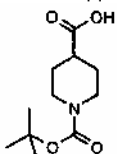
Проміжну сполуку одержали відповідно до процедури, описаної у Vederas, J Am Chem. Soc, 1985,107, 7105-7109.

Приклад G.14

1-Метансульфоніл-піперидин 4-карбонова кислота



Стадія 1 1-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-піперидин-4-карбонова кислота

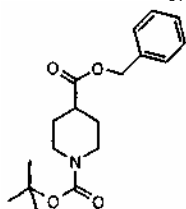


Піперидин-4-карбонову кислоту (5г, 38,7ммоль, 1екв.) розчинили у розчині карбонату натрію (4,5г, 42,61ммоль, 2,2екв.), 70мл, та 1,4-діоксані (30мл). Додали по краплях розчин ди-трет-бутилдикарбонату (9,3г, 42,61ммоль, 1,1екв.) у 1,4-діоксані (40мл) та одержану суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Органічний розчинник видалили при зниженому тиску та одержаний розчин підкислили з допомогою HCl 37% до pH2. Отриману суспензію відфільтрували, білу тверду речовину промили діетиловим ефіром (5мл). Маточну рідину екстрагували етилацетатом (120мл) та додали попередню речовину. Органічний розчин висушили над безводним сульфатом натрію, випарили при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини, яку висушили при 80°C у вакуумі з одержанням запальної сполуки. Вихід 93%, 8,2г.

Аналітичні дані: Температура плавлення 133°-135°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 12,3 (1H, br s); 3,85 (2H, d); 2,8 (2H, br); 2,35 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (11H, m)

Стадія 2 1-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-піперидин-4-карбонова кислота, бензиловий складний ефір

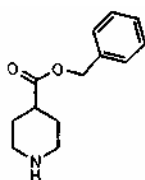


1-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-піперидин-4-карбонову кислоту (6г, 26,16ммоль, 1екв.) зі Стадії 1 розчинили у метанолі (150мл) та додали карбонат цезію (4,26г, 13,08ммоль, 0,5екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, розчинник видалили при зниженому тиску. Сирий продукт розчинили у DMF (100мл) та додали по краплях бензилбромід (5,37г, 31,39ммоль, 1,2екв.). Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі та вилили у воду (300мл), екстрагували етилацетатом (900мл). Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та випарили при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини. Вихід 95%, 7г.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,3 (5H, m); 5,1 (2H, s); 3,85 (2H, d); 2,8 (2H, br); 2,65 (1H, t); 1,8 (2H, d); 1,4 (11H, m).

Стадія 3 Піперидин-4-карбонової кислоти бензиловий складний ефір, гідрохлоридна сіль.



СІН

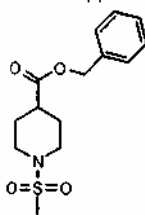
1-[(1,1-Диметилетоксикарбоніл)аміно]-піперидин-4-карбонової кислоти бензиловий складний ефір (7г, 21,0ммоль) зі Стадії 2 розчинили у 1,4-діоксані (20мл). До цього розчину додали HCl 4N у 1,4-діоксані (7,8мл, 300мл, 12екв.) та одержаний розчин перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтрували, суспендували у н-гексані (50мл), та відфільтрували з одержанням білої твердої речовини.

Вихід 54%, 2,5г.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,9 (2H, br); 7,35 (5H, m); 5,1 (2H, s); 3,25 (2H, d); 2,9 (2H, t); 2,75 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,8 (2H, m).

Стадія 4. 1-Метансульфоніл-піперидин-4-карбонової кислоти бензиловий складний ефір.

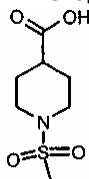


Піперидин-4-карбонової кислоти бензиловий складний ефір гідрохлоридну сіль (1г, 3,9ммоль, 1екв.) зі Стадії 3 розчинили у DMF (15мл), додали тріетиламін (0,55мл, 4ммоль, 1екв.) та метансульфонілхлорид. Суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, потім вилили у воду (20мл). Водний розчин екстрагували етилацетатом (90мл) та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, випарили при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла. Вихід 78%, 0,9г.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,35 (5H, m); 5,1 (2H, s); 3,5 (2H, d); 2,8 (5H, m); 2,6 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,6 (2H, m).

Стадія 5: 1-Метансульфоніл-піперидин 4-карбонова кислота



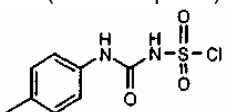
1-Метансульфоніл-піперидин-4-карбонової кислоти бензиловий складний ефір (0,8г, 26,7ммоль) зі Стадії 4 розчинили у етилацетаті (100мл) та метанолі (10мл), додали Pd/C 10% (80мг) та одержану суміш гідрогенували при 1бар. Каталізатор відфільтрували через целіт, розчинник видалили при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини. Вихід 73%, 0,4г.

Аналітичні дані:

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 12,4 (1H, br); 3,6 (2H, d); 2,9 (4H, m); 2,4 (1H, m); 2,0 (2H, m); 1,6 (2H, m).

Приклад G.15

(4-Метилфеніл)-уреїдо-сульфоніл хлорид



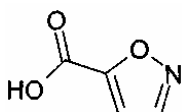
Цю сполуку одержали відповідно до J. Med. Chem. 1996, 39, 1243-1252. Коротко, розчин хлорсульфонілізоціанату (1,62г, 11,5ммоль, 1екв.) розбавили у сухому діетиловому ефірі та одержаний розчин тримали охолодженим при -50°C < T < -40°C. До цього розчину, додали п-толуїдин (1,23г, 11,5ммоль, 1екв.). Розчин перемішували при -35°C впродовж 10 хвилин та одержали суспензію. Тверду речовину відфільтрували та промоли діетиловим ефіром. Вихід 80%, 2,3г.

Аналітичні дані: Температура плавлення 127°-129°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 9,9 (1H, s); 7,3 (2H, d); 7,1 (2H, d); 2,25 (3H, s).

Приклад G.16

Ізоксазол-5-карбонова кислота.



Бажану карбонову кислоту одержали відповідно до процедури Wolfgang та інших, Synthesis, 1986, 69-70.

Корисність

Активність сполуки

Дані сполуки можуть інгібувати активність протеасоми. Таблиця F-1, представлена нижче, представляє дані, що відносяться до декількох Прикладів сполук даного винаходу, що стосуються, наприклад, здатності

інгібувати активність протеасоми.

Способи та композиції

Сполуки даного винаходу можуть інгібувати активність протеасоми, що веде до інгібування або блокування цілого ряду внутрішньоклітинних функцій, з якими протеасома прямо або опосередковано пов'язана. Наприклад, інгібітори протеасоми можуть модулювати, наприклад, спричиняти, апоптоз у клітині. У деяких втіленнях сполуки, представлені у цьому описі, можуть вбивати ракові клітини шляхом індукування апоптозу. Таким чином, дані сполуки можуть бути використані для лікування раку, пухлин або інших проліферативних розладів.

У додаткових втіленнях, інгібування функції протеасоми сполуками даного винаходу може інгібувати активацію або процесинг транскрипційного фактору NF- κ B. Цей білок грає роль у регулюванні генів, залучених у імунну та запальну відповідь, також як і у життєздатності клітин. Інгібування функції протеасоми може також інгібувати шлях убівітинація/протеоліз. Цей шлях каталізує, *inter alia*, селективну деградацію високо аномальних білків та короткоживучих регуляторних білків. У деяких втіленнях сполуки даного винаходу можуть запобігати деградації p53, який зазвичай деградує убівітин-залежним шляхом. Шлях убівітинація/протеоліз також залучається у процесинг інтерналізованих клітинних або вірусних антигенів у антигенні пептиди, які прикріплюються до MHC-I молекул. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть бути використані для зниження активності цитозольної АТФ-убівітин-залежної протеолітичної системи у деяких типах клітин.

Відповідно, корисність таких сполук може включати терапевтичне лікування, таке як лікування різних хвороб або розладів, пов'язаних з протеасомою. Ці способи включають застосування терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, або її композиції, до ссавця, такого як людина, що має хворобу або розлад, пов'язаний з протеасомою. Вираз "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості, достатньої для попередження, полегшення або усунення будь-якого феномену, такого як причина або симптом, відомого у даній галузі, який пов'язаний з хворобою або розладом. Лікуємі хвороби або розлади (анормальні фізичні стани) можуть бути пов'язані з або нормальною або аномальною активністю протеасоми, такими як регулювання апоптозу. Численні хвороби або розлади, пов'язані з протеасомою, або які легко лікуються індукуванням апоптозу, відомі та включають, наприклад, різні форми раку та пухлин, включаючи ті, що пов'язані зі шкірою, простатою, проктологічною областю, підшлунковою залозою, нирками, яєчниками, молочною залозою, печінкою, язиком, легеньми та тканинами гладких м'язів. Переважні пухлини, які можуть лікуватися інгібіторами протеасоми, включають, серед інших, гематологічні пухлини, такі як, наприклад, лейкої, лімфоми, не-Ходжкінова лімфома, мієлома, множинна мієлома, також як і солідні пухлини, такі як, наприклад, проктологічні пухлини, пухлини молочної залози, простати, легень та панкреатичної залози. Для того щоб добитися терапевтичних ефектів, інгібітори протеасоми можуть застосовуватися до пацієнтів у вигляді окремих агентів або у поєднанні з одним або більше протипухлинними або протираковими агентами та/або радіотерапією. Приклади інших протипухлинних або протиракових агентів, які можуть переважно застосовуватися супутньо з інгібітором протеасоми, включають, серед інших, доксорубіцин, дауноміцин, метотрексат, вінкрістин, 6-меркаптопурин, цитозин арабінозид, циклофосфамід, 5-FU, гексаметилмеламін, карбоплатин, цисплатин, ідарубіцин, паклітаксел, доцетаксел, топотекан, іринотекан, гемцитабін, L-PAM, BCNU та VP-16. Способи визначення апоптозу *in vitro* добре відомі у даному рівні техніки та набори є комерційно доступними. Дивись, наприклад, Apo-ONE™ Homogeneous Caspase-3/7 Assay від Promega Corporation, Madison WI, USA (Technical Bulletin No.295, revised 2/02, Promega Corporation).

Додаткові хвороби або розлади, пов'язані з протеасомою, включають прискорений або посилений протеоліз, який відбувається у м'язах, що атрофуються, такий який часто пов'язаний з активацією нелісомний АТФ-потребуючий процес, що залучає убівітин. Прискорений або посилений протеоліз може бути результатом будь-якої з багатьох причин, що включають сепсис, опіки, травму, рак, інфекцію, нейродегенеративні хвороби, такі як м'язова дистрофія, ацидоз, або спінальні/нервові ушкодження, застосування кортикостероїдів, лихоманка, стрес та голодування. Сполуки даного винаходу можуть бути протестовані на інгібування м'язового зношення будь-якою з різних процедур, відомих у даному рівні техніки, таких як шляхом визначення уренарної екскреції модифікованої амінокислоти 3-метилгістидину (дивись, наприклад, Young та інші, Federation Proc, 1978, 37, 229).

Сполуки даного винаходу додатково можуть використовуватися для лікування або запобігання хворобам або розладам, пов'язаним з активністю NF- κ B, включаючи, наприклад, інфекцію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та запальні розлади, що з'являються, наприклад, після відторгнення трансплантату, артриту, інфекції, запальної хвороби кишок, астми, остеопорозу, остеоартриту, псоріазу, рестенозу та аутоімунних хвороб. Відповідно, спосіб, що запобігає активації NF- κ B у пацієнтів, що страждають від такої хвороби, був би терапевтично корисним. Інгібування NF- κ B активності може бути виміряне використанням аналізу ДНК зв'язування, такого як описаний у Palombella та інші, Cell, 1994, 78, 773.

Середні спеціалісти, кваліфіковані у даній галузі техніки, можуть легко визначити пацієнтів, які схильні або, як припускають, страждають від таких хвороб або розладів, використовуючи стандартні діагностичні технології.

Приклад А

Дослідження хімотрипсин-подібної активності 20S протеасоми еритроциту людини (HEP)

Протеасомна хімотрипсин-подібна активність сполук даного винаходу була досліджена відповідно до наступної процедури.

У 96-коміркові мікротитрові планшети, 20S протеасоми еритроциту людини (HEP), замовлені у Immatics Biotechnologies Inc., Tübingen, Germany, помістили з концентрацією 0,2 μ г/мл (приблизно 0,6 нМ каталітичних сайтів) у 0,04% SDS 20 мМ Tris буфері. Флуориметричний субстрат Suc-LLVY-AMC (сукциніл-Leu-Leu-Val-Tyr-7-амідо-4-метилкумарин), замовлений у Sigma Inc., St. Louis, MO, USA, додавали до кінцевої концентрації 100 μ М з вихідного розчину 10 мМ у диметилсульфоксиді. Реакційні об'єми становили 100 μ л на комірку. Після інкубації впродовж різних періодів часу при 37°C, концентрацію вільного AMC (амінометилкумарину) визначили на

Perkin Elmer HTS 7000 Plus приладі для зчитування мікропланшетів, збудження 370нм та випромінювання 465нм. Активність протеасом визначили в умовах, у яких гідроліз субстрату збільшувався лінійно з часом та зміна у флуоресцентному сигналі була пропорційна концентрації вільного AMC.

Приклад В

Дослідження активності α -хімотрипсину

У 96-коміркові мікротитрові планшети помістили замовлений у Sigma Inc. бичачий α -хімотрипсин з концентрацією 10нг/мл (приблизно 2нМ каталітичних сайтів) у 0,5М NaCl 50мМ Hepes буфері. Флуориметричний субстрат Suc-AAPF-AMC (сукциніл-Ala-Ala-Pro-Phe-7-амідо-4-метилкумарин), замовлений у Sigma Inc., St. Louis, MO, USA, додавали до кінцевої концентрації 25 μ М з вихідного розчину 10мМ у диметилсульфоксиді. Реакційні об'єми становили 100 μ л на комірку. Після інкубації впродовж різних періодів часу при кімнатній температурі, концентрацію вільного AMC визначили на Perkin Elmer HTS 7000 Plus приладі для зчитування мікропланшетів, збудження 370нм та випромінювання 465нм. Активність α -хімотрипсину визначили в умовах, у яких гідроліз субстрату збільшувався лінійно з часом та зміна у флуоресцентному сигналі була пропорційна концентрації вільного AMC.

Приклад С

Визначення IC₅₀ значень для HEP та α -хімотрипсин інгібіторів

IC₅₀ значення зазвичай визначають як концентрацію сполуки, необхідну для спричинення 50% інгібування активності ферменту. IC₅₀ значення є корисними індикаторами активності сполуки для її визначеного застосування. Інгібітори протеасоми даного винаходу можуть вважатися активними, якщо вони мають IC₅₀ значення менше, ніж приблизно 1 мікромоль для інгібування протеасоми еритроциту людини (HEP). У деяких втіленнях інгібітори показують деяку специфічність для HEP та співвідношення IC₅₀ для інгібування бичачого α -хімотрипсину до IC₅₀ для інгібування HEP, тобто IC₅₀ (α -хімотрипсин)/IC₅₀ (HEP), більше ніж приблизно 100.

Інгібування хімотрипсин-подібної активності HEP та бичачого α -хімотрипсину визначили шляхом інкубування ферменту з різними концентраціями передбачуваних інгібіторів впродовж 15 хвилин при 37°C (або при кімнатній температурі для α -хімотрипсину) перед додаванням субстрату. Кожна експериментальна умова була оцінена по три рази, та дублюючі експерименти проводили для інгібіторів, представлених у цьому описі. Сполуки даного винаходу вважаються активними у описаному вище дослідженні, якщо їх IC₅₀ значення для інгібування HEP менше ніж 1000 наномоль. Переважно сполуки даного винаходу будуть мати IC₅₀ значення для інгібування HEP менше ніж 100 наномоль. Ще краще сполуки даного винаходу будуть мати IC₅₀ значення для інгібування HEP менше ніж 10 наномоль. Сполуки даного винаходу показали, у описаному вище дослідженні, IC₅₀ значення для інгібування HEP менше ніж 1000 наномоль.

Приклад D

Клітинне дослідження для хімотрипсин-подібної активності протеасоми у Molt-4 клітинній лінії

Хімотрипсин-подібну активність протеасоми у Molt-4 клітинах (лейкемія людини) досліджували відповідно до наступної процедури. Короткий опис цього способу опублікований раніше (Harding та інші, J. Immunol., 1995,155,1767). Molt-4 клітини промили та знову суспендували у HEPES-забуференому сольовому розчині (5,4мМ KCl, 120мМ NaCl, 25мМ глюкоза, 1,5мМ MgSO₄, 1мМ Na піруват, 20мМ Hepes) та помістили у 96-коміркові мікротитрові білі планшети з кінцевою концентрацією 6 \times 10⁶клітин/мл. Потім різні концентрації інгібіторів 5X протеасоми (або розбавили DMSO для контрольних зразків), одержані з 250X DMSO розчинів розбавленням в 50 разів, використовуючи HEPES-забуферений сольовий розчин, додали до планшету до кінцевої 1X концентрації. Через 15 хвилин інкубування при 37°C, флуориметричний клітино-проникний субстрат (MeOSuc-FLF-AFC) (метоксисукциніл-Phe-Leu-Phe-7-амідо-4-трифторметил-кумарин), замовлений у Enzyme Systems Products, каталожний номер AFC-88, додали до кожної комірки при кінцевій концентрації 25 μ М з вихідного розчину 20мМ у DMSO. Реакційні об'єми становили 100 μ л на комірку.

Концентрацію вільного AFC контролювали кожні 1,5 хвилини впродовж 30 хвилин (22 цикли) на Polstar Optima, BMG Labtechnologies приладі для зчитування мікропланшетів, використовуючи довжину хвилі збудження 390нм та довжину хвилі випромінювання 520нм. Активність протеасоми визначили в умовах, у яких гідроліз субстрату збільшувався лінійно з часом та зміна у флуоресцентному сигналі була пропорційна концентрації вільного AFC.

Приклад E

Визначення EC₅₀ значень для інгібіторів протеасоми у MOLT-4 клітинній лінії

EC₅₀ значення зазвичай визначають як концентрація сполуки, необхідна для спричинення інгібування активності ферменту на половині між мінімальною та максимальною відповіддю (0% та 85-90% відповідно для цього дослідження). EC₅₀ значення є корисними індикаторами активності сполуки для її призначеного застосування. Сполуки даного винаходу можуть вважатися активними, якщо вони мають значення EC₅₀ менше ніж приблизно 10 мікромоль.

Інгібування хімотрипсин-подібної активності протеасоми у Molt-4 клітинах визначили інкубуванням клітин з різними концентраціями передбачуваних інгібіторів впродовж 15 хвилин при 37°C перед додаванням субстрату. Кожна експериментальна умова була оцінена по три рази, та дублюючі експерименти проводили для інгібіторів, представлених у цьому описі.

Сполуки даного винаходу вважаються активними у описаному вище дослідженні, якщо їх IC₅₀ значення для інгібування протеасоми у MOLT-4 менше ніж 10 мікромоль. Переважно сполуки даного винаходу будуть мати EC₅₀ значення для інгібування протеасоми у MOLT-4 менше ніж 2 мікромоль. Ще краще сполуки даного винаходу будуть мати EC₅₀ значення для інгібування протеасоми у MOLT-4 менше ніж 200наномоль. Сполуки даного винаходу показали, у описаному вище дослідженні, IC₅₀ значення для інгібування протеасоми у MOLT-4 клітинах менше ніж 10 мікромоль.

Приклад F

Дослідження для трипсин-подібної активності протеасоми

Трипсин-подібна активність протеасоми людини може бути досліджена як описано вище з наступними модифікаціями. Реакції можуть бути проведені у Tris-гліцериновому буфері (pH9,5), доповненому 1мМ 2-

меркаптоетанолом, та субстратом може бути фторгенний субстрат, такий як бензилоксикарбоніл--Phe--Arg--AMC (100μM).

Після інкубування впродовж різних періодів часу при 37°C, концентрація вільного AMC може бути визначена на Fluoroskan II спектрофлуориметрі з фільтром збудження 390nm та фільтром випромінювання 460nm. Активність протеази може бути визначена в умовах, у яких гідроліз субстрату збільшується лінійно з часом та зміна у флуоресцентному сигналі була пропорційна концентрації вільного AMC.

Приклад G

In vivo інгібування розкладу клітин м'язів

Вплив інгібіторів на невагому атрофію камбаловидного м'язу у молодих щурів може бути визначений, наприклад, з допомогою процедур, описаних у Tischler, Metabolism, 1990, 39, 756. Наприклад, молоді Sprague-Dawley щури жіночої статі (80-90г) можуть бути закріплені у хвостовий корсет з підвішуванням задніх кінцівок як описано у Jaspers та інші, J. Appl. Physiol., 1984, 57, 1472. Задні кінцівки тварини можуть бути підняті над підлогою клітки, при цьому кожна тварина розміщена окремо. Тварини можуть мати вільний доступ до їжі та води, та можуть бути зважені під час невагомості та під час закінчення експерименту. Протягом періоду підвішування тварин можуть перевіряти кожен день для того, щоб упевнитися, що їх пальці не торкаються підлоги клітки, та що через корсет тварина не може піднімати хвіст.

Експериментальна розробка -- Частина 1

Кожен експеримент може починатися з підвішування 20 щурів, яких випадковим чином розділили на 4 групи по 5 тварин кожна. Група А може бути підвішена на 2 дні, забезпечуючи базисні дані по відношенню до приблизного розміру камбаловидного м'язу у інших тварин, підвішених на довші проміжки часу. Середні значення ваги тіла для груп на початку дослідження можуть бути порівняні та використовуватися як поправковий коефіцієнт для різниць у розмірах тіл тварин. Група В може бути другою контрольною групою, у якій камбаловидний м'яз однієї кінцівки обробили водним розчином мерсалілу через два дні невагомості, для того, щоб показати здатність уповільнювати атрофію м'язів протягом невагомості, для кожної групи тварин. Через 2 дні після початку невагомості, водний розчин мерсалілу (200nM; 4μл/100г початкової ваги тіла) можуть бути введені у один камбаловидний м'яз. У контралатеральний м'яз може бути введений подібний об'єм 0,9% сольового розчину ("наповнювач"). Тварин можна підтримувати з допомогою Innovar-vet (10μл/100г маси тіла) транквілізації впродовж in situ процедури введення ін'єкції. Після ін'єкцій, тварини можуть бути підвішені ще на 24 години та камбаловидний м'яз може бути видалений. Групи С та D для кожного експерименту можуть бути використані для дослідження кожного з двох різних втілень розкритих сполук. Тварини можуть бути оброблені як у групі В, за винятком того, що 1mM інгібітор протеасоми, що міститься у диметилсульфоксиді (DMSO), може бути введений у камбаловидний м'яз однієї кінцівки та DMSO тільки у контралатеральний м'яз. Таким чином, кожен експеримент складається з двох контрольних груп та тестування інгібіторів протеасоми даного винаходу. Завершення п'яти таких експериментів з різними парами інгібіторів забезпечує для "n" значення 10 для тестування кожного інгібітору та кожен може бути протестований на двох різних партіях тварин.

Обробка камбаловидного м'язу -- Частина 1

Після умертвіння тварини, камбаловидний м'яз видаляють хірургічним чином, очищують від жиру та сполучної тканини, та ретельно зважують. Далі цей м'яз може бути гомогенізований у 10% трихлороцтовій кислоті (TCA) та осаджений білок спресований центрифугуванням. Пресований осад далі можна промити один раз з допомогою 10% TCA та один раз сумішшю етанол: ефір (1:1). Кінцева спресована гранула може бути солюбілізована у 4мл 1N гідроксиді натрію. Потім зразок може бути проаналізований на вміст білку біуретовою пробою на білок, використовуючи альбумін як стандарт.

Дат дослідження -- Частина 1

Вплив інгібіторів на загальний вміст м'язових білків може бути визначений головним чином парним порівнянням з необробленим контралатеральним м'язом. Співвідношення вмістів може бути розраховано та потім проаналізоване статистично шляхом дисперсійного аналізу ("ANOVA"). Ліва задня кінцівка завжди може бути оброблюваною кінцівкою, таким чином, що співвідношення вмістів білків може бути порівняне до необроблених контрольних тварин також. Таким чином, значна різниця може бути показана порівнянням вмісту протеїну двох задніх кінцівок, також як і відносна ефективність випробовуваних інгібіторів. Парні критерії Ст'юдента також можуть бути визначені для дослідження впливу кожної окремої обробки. Необроблені контрольні дані також забезпечують оцінку вмісту білку дня 2. Це дозволяє одержати приблизну точність змін білку через 24 години лікування для кожної з Груп В, С та D.

Експериментальна розробка -- Частина 2

Кожен експеримент може складатися з 10 тварин з групами по 5 тварин, яких тестують одним з інгібіторів на його вплив на синтез білку. Контрольні тварини не були потрібні для цієї частини дослідження, так як контралатеральний DMSO-оброблений м'яз слугував як парний контроль для інгібітор-обробленого м'язу. Кожній групі можуть бути зроблені ін'єкції як описано для групи С та D у частині 1. Через двадцять чотири години після in situ обробки, відносна швидкість синтезу білку може бути проаналізована у обох камбаловидних м'язах. У кожен м'яз може бути зроблена ін'єкція 0,9% сольовим розчином (3,5μл/100г кінцевої маси тіла), що містить ³H-фенілаланін (50mM; 1μCi/мл). Через п'ятнадцять хвилин середні дві-третьі м'язу можуть бути видалені хірургічним шляхом та м'яз може бути оброблений як описано нижче.

Обробка камбаловидного м'язу -- Частина 2

М'яз може бути спочатку промитий впродовж 10 хвилин у 0,84% сольовому розчині, що містить 0,5mM циклогексिमід, для закінчення процесу синтезу білку, та 20mM циклолейцин, для затримання фенілаланіну у клітині. М'яз далі може бути гомогенізований у 2,5мл льодяної 2% перхлорної кислоти. Осаджений білок може бути таблетований центрифугуванням. Одна аліквота надосадової рідини може бути взята для рідинного сцинтиляційного обрахування та інша аліквота може бути оброблена для перетворення фенілаланіну до фенетиламіну для визначення концентрації розчинного фенілаланіну флуорометрично. Дивись, наприклад, Garlick та інші, Biochem. J., 1980, 192, 719. Ці значення можуть забезпечувати внутрішньоклітинну специфічну

активність. Специфічна активність фенілаланіну у м'язовому білку може бути визначена після гідролізування цього білку нагріванням у 6N HCl. Вивільнені амінокислоти можуть бути солубілізовані у буфері. Одна аліквота може бути взята для сцинтиляційного обрахування та інша аліквота може бути взята для аналізу фенілаланіну як для надосадової фракції. Відносна швидкість синтезу білку може бути розрахована як: білкова специфічна активність/внутрішньоклітинна специфічна активність, час.час.

Дані дослідження -- Частина 2

Аналізування синтезу білку може бути проведене на парній основі для кожного інгібітору. Порівняння парних t критеріїв Ст'юдента контралатеральних м'язів може визначити, чи робить інгібітор який-небудь вплив на синтез білку. Розклад білку (Protein breakdown) може бути розрахований приблизно як відносна швидкість синтезу білку (з частини 2) плюс відносна швидкість приросту білку (з частини 1), де втрата білку приводить до негативного значення для приросту білку.

Якісно здатність інгібіторів уповільнювати втрату білку без впливу на синтез білку показує уповільнення розкладу білку.

Приклад Н

In vivo дослідження проти-пухлинної активності

Матеріали

Інгібітори протеасоми, використані для in vivo досліджень, можуть бути сформульовані у відповідне середовище для внутрішньовенного (iv) або перорального (po) застосування. Наприклад, для iv застосування сполуки можуть бути використовуватися розчинені у 0,9% NaCl, або у сумішах 0,9% NaCl, солютолу HS15 та диметилсульфоксиду, наприклад у співвідношенні 87:10:3 (об'єм:об'єм:об'єм), відповідно.

Клітинні лінії

Наступні лінії ракових клітин людини та мишей різного гістологічного походження можуть бути використані для дослідження протипухлинної активності сполуки даного винаходу: H460 (людини, легені), A2780 (людини, яєчника), PC-3 (людини, простати), LoVo (людини, кишечника), HCT116 (людини, кишечника), VXP3 (людини, підшлункової залози), PANC-1 (людини, підшлункової залози), MX-1 (людини, молочної залози), MOLT (людини, лейкої), множинна мієлома (людини, мієломи), YC8 (миші, лімфоми), L1210 (миші, лейкої), 3L (миші, легені).

Вид тварин

5-6 тижневих імунокомпетентних або імунопоzbавлених мишей замовили з комерційних джерел, наприклад, з Harlan (Correzzana, Mi Italy). CD1 nu/nu мишей тримають у стерильних умовах; використовуються стерилізовані клітки, підстилки, їжа та підкислена вода.

Імплантування та ріст ракових клітин

Моделі солідних пухлин різного гістотипу (легені, яєчник, молочна залоза, простата, підшлункова залоза, кишечник) можуть бути трансплантовані підшкірно (sc.) у аксілярну область імунокомпетентної миші (мишині моделі) або у імунопоzbавлену мишу (моделі людини). Лінії ракових клітин людини, спочатку одержані з ATCC, можуть бути адаптовані для росту "in vivo" як солідна пухлина з "in vitro культури".

Гематологічні ракові моделі людини або миші можуть бути трансплантовані у різні місця (iv, ip, ic або sc) у імунокомпетентних мишей (мишині пухлини) або імунопоzbавлених мишей (моделі лейкої людини, лімфоми людини та мієломи людини), відповідно до їх найвищого ракового ураження.

Медикаментозне лікування

Мишей з солідною (багатоступеневою) або гематологічною пухлинами розділили випадковим чином на експериментальні групи (10 мишей/група). Для солідних пухлин, середня вага пухлини 80-100мг для кожної групи вважається нормальною для початку лікування; мишей з найменшими та найбільшими пухлинами відбракували.

Експериментальні групи випадковим чином призначили для медикаментозного лікування та як контрольну групу. Тварин обробляли внутрішньовенно або перорально, в залежності від пероральної біодоступності сполук, слідує різним графікам лікування: внутрішньовенно щотижнево або двічі на тиждень, або щоденним пероральним застосуванням.

Використовуючи моделі солідних пухлин, медикаментозне лікування можна почати, коли розмір пухлини коливається в межах 80-100мг після трансплантації пухлини (День 0).

Сполуки можуть бути застосовані з об'ємом 10 мл/кг маси тіла/миші у прийнятному розчиннику.

Параметри протипухлинної активності

Наступні параметри можуть бути визначені для оцінки протипухлинної активності:

- Ріст первинної солідної пухлини; у кожній миші контролювався шляхом вимірювання циркулем двічі на тиждень;

- Час виживання оброблених мишей у порівнянні до контрольних мишей

- двічі на тиждень оцінювання маси тіла окремих мишей.

Інгібування росту пухлини, TWI% (відсоток від інгібування росту первинної пухлини у порівнянні з контрольною групою, обробленою наповнювачем) або відносне інгібування росту пухлини, RTWI% у випадку багатоступеневих пухлин, оцінюють через один тиждень після останньої медикаментозної обробки та вага пухлини (TW) може бути розрахована наступним чином:

$$TW = \frac{1}{2} ab^2$$

де a та b являють собою довгий та короткий діаметри маси пухлини у мм.

Протипухлинна активність може бути визначена як інгібування маси пухлини (TWI%), яке розраховують відповідно до формули:

$$TWI\% = 100 - \frac{\text{середнє TW оброблених тварин}}{\text{середнє TW контрольних тварин}}$$

RTWI% (Відносний відсоток інгібування росту первинної пухлини у порівнянні з контрольними групами, обробленими наповнювачем) оцінюють через тиждень після останнього медикаментозного лікування,

відповідно до наступної формули:

$$RTWI\% = 100 - \frac{\text{середнє RV оброблених мишей}}{\text{середнє RV контрольних мишей}}$$

де

$$RV = \frac{Vt(\text{маса пухлини у день } t)}{Vo(\text{початкова маса пухлини на початку лікування})}$$

Відсоток регресії пухлин може бути розрахований як регресії у переводі на відносну масу пухлини, визначену як маса пухлини у даний день, поділена на початкову масу пухлини на початку експерименту.

На моделях гематологічної пухлини протипухлинна активність може бути визначена як відсоток збільшення середнього часу виживання мишей, що виражають як співвідношення (T/C%) середнього часу виживання обробленої групи (T) до середнього часу виживання контрольної групи (C). Тварин, які не мали пухлин наприкінці експерименту (60 днів після трансплантації) виключили з розрахунку та розглядали їх як довгожителів (long term survivors-LTS).

Оцінювання токсичності у мишей, що мають пухлину

Токсичність може бути оцінена щоденно на основі макроскопічних даних розтину (gross autopsy findings) та втрати ваги. Мишей вважали померлими від токсичності, коли смерть відбувалася до смерті оброблених наповнювачем контрольних тварин, або коли спостерігалася значна втрата маси тіла (>20%), та/або зменшення розмірів селезінки та печінки.

BWC% (зміна маси тіла%) визначалася наступним чином: $100 - (\text{середня маса тіла мишей у даний день} / \text{середня маса тіла на початку експерименту}) \times 100$. Це значення визначали через один тиждень після останнього лікування тестовою сполукою.

Приклад K

In vitro життєздатність клітин

IC₅₀ значення, що вимірюють in vitro життєздатність клітин у присутності тестових сполук, можуть бути визначені відповідно до наступної процедури. Клітини висіли у 96-коміркових планшетах з різними щільностями та потім досліджували, використовуючи Calcein-AM дослідження життєздатності через 24 години для визначення оптимальної кінцевої щільності для кожного типу клітин. Потім клітини висіли у 96-коміркові планшети з визначеною щільністю у 100μл прийнятого клітинного середовища, відомого спеціалісту, кваліфікованому у даному рівні техніки.

Послідовні розбавлення тестових сполук можуть бути зроблені таким чином, щоб концентрації становили вдвічі більші від бажаних концентрацій, які оцінюють. Коли 100μл розбавлення потім додають до клітин, розташованих у 100μл середовищі, може бути одержана кінцева концентрація, наприклад, 0, 11,7, 46,9, 187,5, 375 та 750нМ. Сполуки можуть бути додані до планшетів через три-чотири години після висівання клітин, потім планшети можуть бути інкубовані при 37°C впродовж бажаного періоду часу (наприклад, один, два або три дні).

Calcein-AM дослідження життєздатності можуть бути проведені впродовж бажаного періоду часу наступним чином. Середовище може бути видалене, використовуючи колектор та металічний планшет, щоб залишилося приблизно 50μл/комірку. Комірки промили три рази 200μл DPBS, видаляючи кожен раз колектором, щоб залишилося 50μл/комірку 8μM розчин Calcein-AM у DPBS може бути одержаний та 150μл може бути доданий до кожної комірки. Потім планшети інкубували при 37°C впродовж 30 хвилин. Після інкубування, Calcein може бути видалений колектором та клітини можуть бути промиті 200μл DPBS як описано раніше. Після останнього видалення розчину, флуоресценція може бути виміряна, використовуючи Cytofluor 2300 прилад для флуоресцентного зчитування планшетів. Негативні контролю можуть містити середовище та не містити клітини, та експерименти можуть бути проведені тричі.

Приклад L

Кінетичні експерименти in vitro

Сполуки даного винаходу можуть бути протестовані на протеасомну інгібуючу активність, використовуючи протокол, описаний у Rock та інші, Cell, 1994, 78, 761. Відповідно до цієї процедури, константи дисоціації (K_i) для рівноваги встановили, коли протеасома та тестова сполука взаємодіють з утворенням комплексу. Ці реакції можуть бути проведені, використовуючи SDS-активовану 20S протеасому з м'язу кролика, та протеасомним субстратом може бути Suc-LLVY-AMC.

Приклад M

Інгібування активування NF-KB

Сполуки даного винаходу можуть бути протестовані на інгібування активності NF-KB шляхом проведення дослідження, описаного у Palombella та інші, Cell, 1994, 78, 773. Наприклад, MG63 клітини остеоканцероми можуть бути простимульовані обробкою з допомогою TNF-α впродовж визначеного часу. Цілі клітинні екстракти можуть бути одержані та проаналізовані з допомогою досліджень зміни електрофоретичної рухливості, використовуючи PRDII пробу з IFN-β генного промотору людини.

Приклад N

Активність сполук

Використовуючи дослідження Прикладу C та Прикладу E, представлені вище, наступна Таблиця F-1 демонструє корисність сполуки даного винаходу для інгібування протеасоми. У наступних Таблицях, для інгібування HEP, Приклад C, сполуки даного винаходу з "+" становлять менше ніж 1000нМ; сполуки даного винаходу з "++" становлять менше ніж 100 нМ; та сполуки даного винаходу з "+++" становлять менше ніж 10нМ у IC₅₀ для HEP інгібування. У наступних Таблицях, для інгібування MOLT4, Приклад E, сполуки даного винаходу з "+" становлять менше ніж 10000нМ; сполуки даного винаходу з "++" становлять менше ніж 2000нМ; та сполуки даного винаходу з "+++" становлять менше ніж 200нМ у EC₅₀ для HEP інгібування. Де зустрічається ">+", активність є більшою ніж границі даного дослідження. Там, де IC₅₀ значення або EC₅₀ значення не представлені, дані все ще не визначені.

Таблица F-1

Приклад №	HEP (IC ₅₀)	MOLT4 (EC ₅₀)
D.1.1	+++	+++
D.1.2	++	++
D.1.3	+++	++
D.1.4	+++	+++
D.1.5	+++	++
D.1.6	++	++
D.1.7	++	+
D.1.8	+++	++
D.1.9	++	
D.1.10	++	++
D.1.11	++	>+
D.1.12	+++	++
D.1.13	+++	+
D.1.14	++	>+
D.2	+++	+++
D.2.1	+++	++
D.2.2	+++	>+
D.2.3	+++	+++
D.2.4	+++	+++
D.2.5	+++	++
D.2.6	++	+
D.2.7	+++	+++
D.2.8	++	+++
D.2.9	+++	+++
D.2.10	+++	+++
D.3.1	+++	+++
D.3.2	+++	+++
D.3.3	+++	++
D.3.7	+++	+++
D.3.8	+++	+++
D.3.11	+++	+++
D.3.12	+++	+++
D.3.15	+++	+++
D.3.24	+++	+++
D.3.26	+++	+++
D.3.27	+++	+++
D.3.29	+++	+++
D.3.31	++	++
D.3.32	+++	+++
D.3.34	+++	+++
D.3.36	+++	+++
D.3.37	+++	+++
D.3.38	+++	+++
D.3.39	+++	+++
D.3.43	+++	+++
D.3.49	+++	++
D.3.50	+++	+++
D.3.54	+++	+++
D.3.55	+++	+++
D.3.57	+++	+++
D.3.58	+++	+++
D.3.59	+++	++
D.3.62	+++	+++
D.3.64	+++	+++

D.3.66	+++	+++
D.3.67	+++	+++
D.3.68	+++	
D.3.69	+++	
D.3.70	+++	+++
D.3.73	+++	+++
D.3.75	+++	+++
D.3.76	+++	
D.3.77	+++	
D.3.78	+++	
D.3.80	+++	
D.3.87	+++	
D.3.89	+++	
D.3.91	+++	+++
D.3.92	+++	+++
D.3.93	+++	+++
D.3.94	+++	+++
D.3.96	+++	+++
D.3.97	+++	+++
D.3.102	+++	++
D.3.103	+++	++
D.3.104	+++	++
D.3.105	+++	++
D.3.115	+++	
D.3.117	+++	+++
D.3.119	+++	+++
D.3.122	+++	+++
D.3.124	+++	+++
D.3.125	+++	+++
D.3.126	+++	+++
D.3.128	+++	++
D.3.129	+++	+++
D.3.130	+++	
D.3.131	+++	+++
D.3.132	+++	+++
D.3.133	+++	++
D.3.136	+++	>+
D.3.137	++	+
D.3.138	++	++
D.3.161	+++	++
D.3.174	++	+++
D.3.175	++	++
D.3.176	+++	+++
D.3.177	+++	+++
D.3.178	++	+++
D.3.179	+++	+++
D.3.180	+++	+++
D.3.182	++	++
D.3.185	+++	+++
D.3.186	+++	+++

D.3.189	+++	+++
D.3.190	+++	+++
D.3.191	+++	+++
D.3.192	++	+
D.4.3	+++	+++
D.4.4	+++	+++
D.4.6	++	+++
D.4.7	++	+++
D.4.8	++	+++
D.4.9	++	+++
D.6.3	+++	+++
D.6.5	+++	+++
D.6.8	++	+++
D.6.9	+++	+++
D.7.1	+++	+
D.7.2	+++	+
D.7.3	+++	+
D.7.4	+++	>+
D.7.5	+++	++
D.7.6	+++	>+
D.7.7	+++	>+
D.7.8	+++	>+
D.7.11	+++	+
D.7.12	+++	>+
D.7.17	+++	++
D.7.19	+++	+
D.7.20	+++	+
D.7.21	+++	+
D.7.23	+++	>+
D.7.24	+++	++
D.7.25	+++	+
D.7.26	+++	+
D.7.27	+++	+
D.7.28	+++	>+
D.7.30	++	>+
D.7.31	+++	>+
D.7.32	+++	+
D.7.33	+++	+
D.7.35	+++	>+
D.7.36	+++	+
D.7.37	+++	>+
D.7.38	+++	++
D.7.39	+++	+
D.7.41	+++	+++
D.7.60	+++	+
D.7.61	+++	>+
D.8	+++	+++
D.8.4	++	+++
D.8.5	+++	+++
D.8.6	+++	+++

D.8,18	++	++
D.8,19	+++	+++
D.8,20	+++	+++
D.9	+++	+++
D.12	+++	+++
D.16.6	+++	+++
D.18	+++	+++
D.19	+++	+++
D.24.3	+++	+++
D.24.4	+++	+++
D.24.6	+++	+++
D.24.8	+++	+++
D.24.9	+++	+++
D.24.10	+++	+++
D.24.11	+++	+++
D.24.12	+++	+++
D.24.14	+++	+++
D.24.15	+++	+++
D.24.16	+++	+++
E.1.1	+++	>+
E.1.2	+++	+
E.1.3	+++	++
E.1.4	+++	++
E.1.5	+++	>+
E.1.6	++	+
E.1.7	+++	+
E.1.8	+++	>+
E.1.10	+++	
E.1.11	+++	++
E.1.12	+++	>+
E.1.13	+++	+
E.1.14	+++	
E.1.15	+++	++
E.1.16	+++	+++
E.1.17	+++	+++
E.1.18	+++	+++
E.1.19	+++	++
E.1.20	+++	+++
E.1.21	+++	+++
E.1.22	+++	>+
E.1.23	+++	+++
E.1.24	+++	+++
E.1.25	+++	+++
E.1.26	+++	+++
E.1.27	+++	+++
E.1.28	+++	++
E.1.29	+++	++
E.1.30	+++	+
E.2.1	+++	+++
E.2.2	+++	++

E.2.3	+++	+
E.2.4	+++	>+
E.2.5	+++	+
E.2.6	+++	++
E.2.7	+++	+
E.2.8	+++	+
E.2.9	+++	++
E.2.10	+++	>+
E.2.11	+++	>+
E.2.12	+++	+++
E.2.13	+++	+
E.2.14	+++	>+
E.2.15	+++	>+
E.2.16	+++	>+
E.2.18	+++	+
E.2.19	+++	+
E.2.20	+++	+
E.2.21	+++	+
E.2.22	+++	++
E.2.23	+++	++
E.2.24	+++	>+
E.2.25	+++	+
E.2.26	+++	>+
E.2.27	+++	>+
E.2.28	+++	>+
E.2.29	+++	+
E.2.31	+++	>+
E.2.32	+++	>+
E.2.33	+++	+
E.2.34	+++	+
E.2.35	+++	>+
E.2.36	+++	>+
E.2.37	+++	>+
E.2.38	+++	+
E.2.39	+++	++
E.2.40	+++	+
E.2.41	+++	>+
E.2.42	+++	>+
E.2.45	+++	+++
E.2.46	+++	++
E.2.47	+++	>+
E.2.48	+++	++
E.2.49	+++	>+
E.2.50	+++	>+
E.2.51	++	>+
E.2.52	+++	+
E.2.53	++	>+
E.2.54	+++	>+
E.2.55	+++	+
E.2.56	+++	+

E.2.57	+++	+
E.2.58	+++	+
E.2.59	+++	+
E.2.60	+++	+
E.2.61	+++	+
E.2.62	+++	>+
E.2.64	+++	>+
E.2.65	++	>+
E.2.66	+++	>+
E.2.67	+++	+
E.2.68	+++	>+
E.2.69	+++	>+
E.2.70	+++	>+
E.2.75	+++	>+
E.2.76	+++	+
E.2.77	+++	+
E.2.78	+++	+
E.2.79	+++	++
E.2.80	++	+
E.2.81	++	+
E.3	+++	+++
E.3.1	+++	+++
E.3.2	+++	+++
E.3.3	+++	+++
E.3.4	++	+++
E.3.5	+++	+++
E.3.6	+++	+++
E.3.7	+++	+++
E.3.8	+++	+++
E.3.9	+++	+++
E.3.10	+++	+++
E.4	+++	+++
E.4.1	++	++
E.4.2	++	+++
E.4.3	+++	+++
E.5	+++	+++
E.5.1	+++	+++
E.5.2	+++	+++
E.5.3	++	++
E.5.5	+++	+++
E.5.6	+++	+++
E.5.7	+++	+++
E.5.8	+++	+++
E.5.9	+++	+++
E.5.10	+++	+++
E.5.11	+++	+++
E.5.12	+++	+++
E.5.13	+++	+++
E.5.16	+++	+++
E.5.17	+++	++

E.5.18	+++	+++
E.5.19	+++	+++
E.5.20	+++	+++
E.5.21	+++	+++
E.5.22	+++	+++
E.5.24	+++	++
E.5.25	+++	+++
E.5.26	+++	++
E.5.27	+++	+++
E.5.28	+++	+++
E.5.29	+++	+++
E.5.30	+++	++
E.5.31	+++	+++
E.5.32	+++	+++
E.5.33	+++	++
E.5.34	+++	+++
E.5.35	+++	+++
E.5.36	++	++
E.5.37	+++	+++
E.5.40	+++	+++
E.5.41	++	+++
F.1	+++	
F.2.1	++	++

Фармацевтичні композиції та лікарські форми

При використанні як лікарські засоби сполуки Формули (I) можуть застосовуватися у формі фармацевтичної композиції. Ці композиції можуть застосовуватися різними шляхами, включаючи пероральний, ректальний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий та інтраназальний, та можуть бути одержані за способом, добре відомим у фармацевтичній галузі техніки.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять, як активний інгредієнт, одну або більше сполук Формули (I), описаних вище, у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. При створенні композиції даного винаходу, активний інгредієнт зазвичай змішують з носієм, розбавляють носієм або поміщають у такий носій у формі, наприклад, капсульного, сашетного, паперового або іншого контейнера. Коли носій слугує як розріджувач, він може бути з твердого, напівтвердого або рідкого матеріалу, що діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошків, ромбовидних таблеток, сашетів, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (як твердих або у рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% за масою активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторій, стерильних ін'єкційних розчинів та стерильних розфасованих порошків.

При одержанні композиції, активна сполука може бути подрібнена для забезпечення прийнятного розміру часток до об'єднання з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є суттєво нерозчинною, вона може бути подрібнена до часток розміром менше ніж 200 меш. Якщо активна сполука є суттєво розчинною у воді, розмір часток може бути заданий дробінням для забезпечення в основному однорідного розподілення у композиції, наприклад, приблизно 40 меш.

Деякі приклади прийнятних носіїв включають такі як лактоза, декстроза, сахароза, сорбітол, манітол, крохмалі, акацієва камедь, кальцію фосфат, альгірати, трагакант, желатин, кальцію силікат, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, целюлоза, вода, сироп та метил-целюлоза. Композиції додатково можуть включати: замаслювачі, такі як тальк, стеарат магнію, та мінеральне масло; зволожуючі агенти; емульгуючі та суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил-та пропілгідрокси-бензоати; шдсолоджувачі; та ароматизатори. Композиції даного винаходу можуть бути сформульовані таким чином, щоб забезпечити швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення активного інгредієнту після застосування до пацієнту використовуючи процедури, відомі у даному рівні техніки.

Композиції можуть бути сформульовані у одиничну лікарську форму, кожна з яких містить від приблизно 5 до приблизно 100мг, ще частіше від приблизно 10 до приблизно 30мг, активного інгредієнта. Термін "одинична лікарська форма" відноситься до фізично відокремлених одиниць, прийнятних як одиничні дози для пацієнтів, таких як людина та інші ссавці, при цьому кожна одиниця містить задану кількість активного матеріалу, розраховану для створення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з прийнятним фармацевтичним наповнювачем.

Активна сполука може бути ефективною у широких дозувальних межах та в основному застосовується у фармацевтично ефективній кількості. Однак, слід розуміти, що кількість реально введеної сполуки зазвичай визначається лікарем, відповідно до значимих умов, що включають стан, що лікують, обраний шлях застосування, застосовувану діючу сполуку, вік, вагу та реакцію кожного окремого пацієнта, серйозність симптомів пацієнта та подібні.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм для утворення твердої предформульованої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки даного винаходу. Якщо вважати ці предформульовані композиції гомогенними, тоді активний

інгредієнт зазвичай розподілений рівномірно по всій композиції, таким чином, що композиція може бути легко підрозділена у однаково ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки та капсули. Цю тверду р предформульовану композицію далі підрозділяють у одиничні лікарські форми типу, описаного вище, що містить від, наприклад, 0,1 до приблизно 500мг активного інгредієнта даного винаходу.

Таблетки або пігулки даного винаходу можуть бути покритими або іншим чином складені для забезпечення лікарської форми з одержанням переваги пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може включати внутрішній лікарський та зовнішній лікарський компонент, що далі заключають у форму оболонки над основною формою. Два компоненти можуть бути розділені кишково-розчинним шаром, який слугує для протидії розкладу у шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту пройти неушкодженим у дванадцятипалу кишку або для відстрочення вивільнення. Цілий ряд різних матеріалів може бути використаний для таких кишково-розчинних шарів або покриттів, такі матеріали включають цілий ряд полімерних кислот та суміші полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які сполуки та композиції даного винаходу можуть бути включені для застосування перорально або ін'єкційно, включають водні розчини, прийнятно ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії, та ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, сезамове масло, кокосове масло або арахісове масло, також як і еліксири та подібні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках або їх сумішах, та порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні носії, як описано вище. У деяких втіленнях композиції застосовують пероральним або назальним распіраторним шляхом для місцевої або загальної дії. Композиції можуть розпилюватися використовуючи інертні гази. Розпилені розчини можна вдихати безпосередньо з розпилюючого пристрою або розпилюючий пристрій може бути прикріплений до лицьової маски або дихальної машини з позитивним перемешованим тиском. Розчинові, суспензійні або порошкові композиції можуть застосовуватися перорально або назально з пристроїв, які доставляють композицію прийнятним способом.

Кількість сполуки або композиції, що застосовується до пацієнта, буде змінюватися в залежності від того, що застосовується, цілі застосування, такої як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу застосування та подібних. У терапевтичних застосуваннях, композиції можуть застосовуватися до пацієнта, що вже страждає від хвороби, у кількості, достатній для лікування або принаймні часткового припинення симптомів хвороби та її ускладнень. Кількість, адекватна для здійснення цього, називають "терапевтично ефективною кількістю". Ефективні дози будуть залежати від стану хвороби, що лікують, також як і рішенням лікуючого клініциста в залежності від факторів, таких як серйозність хвороби, вік, вага та загальний стан пацієнта та подібні. Композиції, що застосовуються до пацієнта, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути простерилізовані звичайними способами стерилізації, або можуть бути стерильно відфільтровані. Водні розчини можуть бути запаковані для застосування як є, або ліофілізовані, ліофілізовану композицію змішують із стерильним водним носієм безпосередньо перед застосуванням. pH композицій сполук зазвичай буде становити від 3 до 11, переважно від 5 до 9 та найкраще від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування деяких з перерахованих вище наповнювачів, носіїв або стабілізаторів приведе до утворення фармацевтичних солей. Терапевтична доза сполуки даного винаходу може змінюватися відповідно до, наприклад, певного застосування, для якого лікування розроблене, способу застосування сполуки, здоров'я та стану пацієнта та рішення призначуючого лікаря. Пропорція або концентрація сполуки даного винаходу у фармацевтичній композиції може змінюватися в залежності від багатьох факторів, включаючи дозу, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність), та шлях застосування. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть бути приготовлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10% маса/об'єм сполуки для парентерального застосування. Деякі типові дозувальні інтервали становлять від приблизно 1мг/кг до приблизно 1г/кг маси тіла на день. У деяких втіленнях дозувальний інтервал становить від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 100мг/кг маси тіла на день. Доза можливо залежить від таких змінних як тип та ступінь прогресування хвороби або розладу, загальний стан здоров'я певного пацієнта, відносна біологічна ефективність обраної сполуки, композиція наповнювача та її шлях застосування. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з дозо-залежних кривих, одержаних з тестових систем *in vitro* або тваринних моделей.

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, корисні, наприклад, у лікуванні або профілактиці запальних хвороб, які включають один або більше контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I) Такі набори можуть додатково включати, при необхідності, один або більше різних загальновідомих фармацевтичних компонентів наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери тощо, як буде легко зрозуміло спеціалістам, кваліфікованим у даному рівні техніки. Інструкції, або як вкладиші або як етикетки, що показують кількості компонентів, необхідні для застосування, рекомендації для застосування, та/або рекомендації для змішування компонентів, також можуть бути включені у цей набір.

Різні модифікації даного винаходу, крім тих, що представлені у даному описі, будуть очевидними для спеціалістів, кваліфікованих у даному рівні техніки, з представленого вище опису. Вважають, що такі модифікації також попадають у область Формули винаходу, що додається. Кожне посилення, процитоване у даній заявці, включаючи патенти, опубліковані патентні заявки та журнальні статті, включені у даний опис шляхом посилання у всій їх повноті.