



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122672** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 37/00

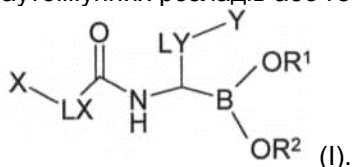
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2017 04168	(72) Винахідник(и):	Кляйн Маркус (DE), Шадт Олівер (DE), Хазельмайер Філіпп (DE), Кріп Мірайлле (DE)
(22) Дата подання заявки:	01.10.2015	(73) Володілець (володільці):	МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	29.12.2020	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14003389.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 96/12499 A1, 02.05.1996 WO 2013/092979 A1, 27.06.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.10.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.06.2017, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	28.12.2020, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/001973, 01.10.2015		

(54) ПОХІДНІ БОРОНОВОЇ КИСЛОТИ**(57) Реферат:**

Сполуки формули (I) є інгібіторами LMP7 і можуть застосовуватися, серед іншого, для лікування аутоімунних розладів або гематологічних злоякісних пухлин

**UA 122672 C2**

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до похідних α -аміноборонової кислоти. Ці сполуки є корисними для інгібування активності імунопротеасоми (LMP7) і для лікування і/або попередження медичних станів, викликаних активністю імунопротеасоми, таких як запальні і аутоімунні захворювання, нейродегенеративні захворювання і проліферативні захворювання. Зокрема, сполуки даного винаходу є селективними інгібіторами імунопротеасоми.

Передумови до створення винаходу

Протеасома (також відома як макропейн, мильтикаталітична протеаза і 20S протеаза) являє собою високомолекулярну, мультисубодиничну протеазу, яка була ідентифікована в кожному дослідженому виді від архебактерії до людини. Фермент має природну молекулярну масу приблизно 650,000 і, як виявлено за допомогою електронної мікроскопії, характерну циліндричну морфологію (Rivett, (1989) Arch. Biochem. Biophys. 268:1-8; і Orlowski, (1990) Biochemistry 29:10289-10297). Субодиниці протеасоми мають молекулярну масу в діапазоні від 20,000 до 35,000, і гомологічні одна з одною, але не з жодною з відомих протеаз.

20S протеасома являє собою циліндричний мультікаталітичний протеазний комплекс з молекулярною масою 700 кДа, що складається з 28 субодиниць, які класифікуються як α - і β -типу, і які розташовані в 4 упакованих гептамерних кільцях. У дріжджів і інших еукаріот 7 різних α субодиниць утворюють зовнішні кільця і 7 різних β субодиниць складають внутрішні кільця. α субодиниці виконують функції зв'язуючих сайтів для 19S (PA700) і 1 IS (PA28) регуляторних комплексів, а також фізичного бар'єру для внутрішньої протеолітичної камери, утвореній двома кільцями β субодиниць. Таким чином, вважають, що *in vivo* протеасома існує у вигляді 26S частинки ("26S протеасома"). В експериментах *in vivo* було показано, що інгібування 20S форми протеасоми легко може корелювати з інгібуванням 26S протеасоми.

Розщеплення амінокінцевих пропослідовностей β субодиниць при утворенні частинки оголює аміно-кінцеві залишки треоніну, які виконують функції каталітичних нуклеофілів. Таким чином, субодиниці, які відповідають в протеасомі за каталітичну активність, мають амінокінцевий нуклеофільний залишок і ці субодиниці відносяться до сімейства N-кінцевих нуклеофільних (Ntn) ATTY REF: 26500-0023WO1 гідролаз (де нуклеофільний N-кінцевий залишок являє собою, наприклад, Cys, Ser, Thr, і інші нуклеофільні фрагменти). Це сімейство включає, наприклад, пеніцилін G ацилазу (PGA), пеніцилін V ацилазу (PVA), глутамін PRPP амідотрансферазу (GAT) і бактеріальну глікозиласпарагіназу. Додатково до повсюдно експресованих β субодиниць, вищі хребетні також мають три інтерферон- γ -індуковані β субодиниці (LMP7, LMP2 і MECL1), які замінюють їх нормальні аналоги, $\beta 5$, $\beta 1$ і $\beta 2$, відповідно. Коли представлені всі три IFN- γ -індуковані субодиниці, протеасому називають "імунопротеасомою". Таким чином, еукаріотичні клітини можуть мати дві форми протеасом в різних співвідношеннях.

За рахунок використання різних пептидних субстратів, були визначені три основні протеолітичні активності для еукаріотичних 20S протеасом: хімотрипсिनоподібна активність (CT-L), яка забезпечує відщеплення після великих гідрофобних залишків; трипсінподібна активність (T-L), яка забезпечує відщеплення після основних залишків; і пептидилглутаміл-пептид гідролізуюча активність (PGPH), яка забезпечує відщеплення після кислотних залишків. Також протеасомі були приписані дві додаткові менш характерні активності: BrAAP активність, яка забезпечує відщеплення після розгалужених амінокислот; і SNAAP активність, яка забезпечує відщеплення після невеликих нейтральних амінокислот. Незважаючи на те, що обидві форми протеасоми мають усі п'ять ферментативні активності, були описані відмінності в ступені прояву активностей між формами на основі специфічних субстратів. Для обох форм протеасоми вважають, що основні протеасомні протеолітичні активності забезпечуються різними каталітичними сайтами в межах 20S ядра.

У еукаріот розпад білків переважно опосередкований за допомогою убіквітинового шляху, в якому білки, націлені для руйнування, лігуються з поліпептидом убіквітином, що складається з 76 амінокислот. Після націлювання, убіквітиновані білки потім виконують функції субстратів для 26S протеасоми, яка розщеплює білки на короткі пептиди шляхом впливу її трьох основних протеолітичних активностей. Крім здійснення основної функції у внутрішньоклітинному обміні білків, опосередкований протеасомою розклад також відіграє ключову роль у багатьох процесах, таких як презентація класу I головного комплексу гістосумісності (MHC), апоптоз і життєздатність клітин, процесування антигену, активація NF- κ B і передача прозапальних сигналів.

Активність протеасоми є високою при захворюваннях, пов'язаних з м'язовою атрофією, в які задіяний розпад білків, таких як м'язова дистрофія, злоякісне новоутворення і СНІД. Отримані дані також вказують на можливу роль протеасоми при процесуванні антигенів для молекул

класу I MHC (Goldberg, і ін. (1992) Nature 357:375-379).

Протеасоми залучені у нейродегенеративні захворювання і порушення, такі як бічний аміотрофічний склероз (ALS), (J Biol Chem 2003, Allen S і ін., Exp Neurol 2005, Puttaparthi k і ін.), синдром Шегрена (Arthritis & Rheumatism, 2006, Egerer T і ін.), системний еритематозний вовчак і вовчаковий нефрит (SLE/LN), (Arthritis & rheuma 2011, Ichikawa і ін., J Immunol, 2010, Lang VR і ін., Nat Med, 2008, Neubert K і ін.), гломерулонефрит (J Am Soc nephrol 2011, Bontscho і ін.), ревматоїдний артрит (Clin Exp Rheumatol, 2009, Van der Heiden JW і ін.), запальне захворювання кишечника (IBD), неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, (Gut 2010, Schmidt N і ін., J Immunol 2010, Basler M і ін., Clin Exp Immunol, 2009, Inoue S і ін.), розсіяний склероз (Eur J Immunol 2008, Fissolo N і ін., J Mol Med 2003, Elliott PJ і ін., J Neuroimmunol 2001, Hosseini і ін., J Autoimmun 2000, Vanderlugt CL і ін.), бічний аміотрофічний склероз (ALS), (Exp Neurol 2005, Puttaparthi k і ін., J Biol Chem 2003, Allen S і ін.), остеоартрит (Pain 2011, Ahmed s і ін., Biomed Mater Eng 2008, Etienne S і ін.), атеросклероз (J Cardiovasc Pharmacol 2010, Feng B і ін., псоріаз (Genes & Immunity, 2007, Kramer U і ін.), міастенія гравіс (J Immunol, 2011, Gomez AM і ін.), фіброз шкіри (Thorax 2011, Mutlu GM і ін., Inflammation 2011, Koca SS і ін., Faseb J 2006, Fineschi S і ін.), фіброз нирок (Nephrology 2011 Sakairi T і ін.), фіброз серця (Biochem Pharmacol 2011, Ma y і ін.), фіброз печінки (Am J Physiol gastrointest Liver Physiol 2006, Anan A і ін.), фіброз легень (Faseb J 2006, Fineschi S і ін.), Ig A-нефропатія (Kidney Int, 2009, Coppo R і ін.), васкуліт (J Am Soc nephrol 2011, Bontscho і ін.), відторгнення трансплантата (Nephrol Dial transplant 2011, Waiser J і ін.), гематологічні злоякісні пухлини (Br J Haematol 2011, singh AV і ін., Curr Cancer Drug Target 2011, Chen D і ін.) і астма.

Проте, слід зазначити, що комерційно доступні інгібітори протеасоми інгібують як конститутивні, так і імуні-форми протеасоми. Навіть бортезоміб, дозволений FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів) інгібітор протеасоми для лікування пацієнтів з рецидивуючою множинною мієломою, не розрізняє ці дві форми (Altun і ін., Cancer Res 65:7896, 2005). Крім того, застосування бортезомібу пов'язане з болісною периферичною нейропатією (PN), що виявляється під час лікування, причому ця індукована бортезомібом нейродегенерація *in vitro* відбувається за допомогою механізмів, незалежних від протеасом, згідно з чим бортезоміб інгібує деякі непротеасомні мішені *in vitro* і *in vivo* (Clin. Cancer Res, 17(9), May 1, 2011).

Додатково до загальноприйнятих інгібіторів протеасом, новий підхід може бути специфічно націлений на гематологічно-специфічну імуніпротеасому, таким чином підвищуючи загальну ефективність і зменшуючи негативні нецільові ефекти. Було показано, що інгібітор, специфічний до імуніпротеасоми, може проявляти посилену ефективність на клітинах гематологічного походження (Curr Cancer Drug Targets, 11(3), Mar, 2011).

Таким чином, існує потреба в забезпеченні нових інгібіторів протеасоми, які є селективними до однієї специфічної форми протеасоми. Зокрема, існує необхідність в забезпеченні селективних інгібіторів імуніпротеасоми, які можна було би застосовувати як терапевтичні засоби для лікування, наприклад, SLE або інших імунних або аутоімунних розладів в контексті ревматоїдного артриту. Селективні інгібітори імуніпротеасоми корисні для того, щоби мінімізувати небажані побічні ефекти, опосередковані інгібуванням конститутивної протеасоми або інших непротеосомальних мішеней.

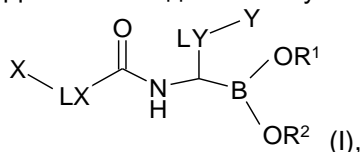
В WO 2013/092979 A1 описані похідні боронової кислоти, які проявляють селективність щодо інгібування активності LMP7. Однак, ступінь селективності, якої можна досягти з описаними типами сполук, обмежена, зокрема, щодо розщеплення інгібуючої активності конститутивної протеасоми.

Несподівано було виявлено, що похідні аміноборонової кислоти відповідно до даного винаходу також інгібують LMP7 і мають вигідні властивості з точки зору їх застосування при лікуванні і/або запобіганні медичних станів, викликаних активністю імуніпротеасоми, в порівнянні зі сполуками, описаними в WO2013/092979 A1. Зокрема, сполуки даного винаходу здатні інгібувати активність імуніпротеасоми (LMP7), забезпечуючи значне розщеплення інгібуючої активності конститутивної протеасоми. Завдяки Michel-рецепторному мотиву (наприклад, акриламід) як невід'ємної частини сполук даного винаходу, який дозволяє специфічну взаємодію з амінокислотою, яка присутня тільки в імуніпротеасомі, але не в конститутивній протеасомі, селективність зростає при більш тривалому часі інкубації. Наприклад, в клітинних аналізах з часом інкубації 2 год. спостерігається значно більш висока селективність. Крім того, структурне складання сполук забезпечує просте і пряме точне регулювання властивостей сполук. Іншими важливими перевагами є їх гарні результати щодо зв'язування з білками плазми, інгібування CYP, профілю PK і біодоступності при пероральному введенні.

Стислий опис винаходу

Сполуки даного винаходу є інгібіторами субодиниці імунопроотеасоми LMP7. Вони проявляють значну селективність по відношенню до LMP7 в порівнянні з Beta5 (cP) і гарні властивості з точки зору розчинності, зв'язування з білками плазми, інгібування CYP, профілю

5 PK і біодоступності при пероральному введенні.
Даний винахід забезпечує сполуки формули (I)



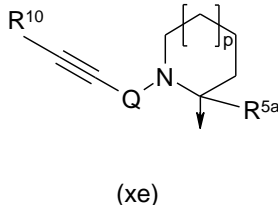
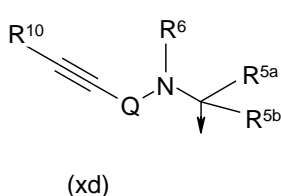
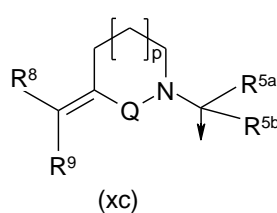
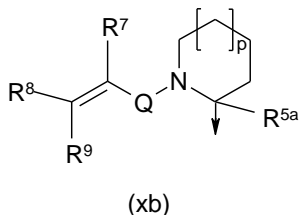
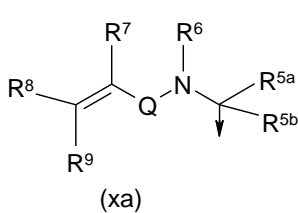
де

10 LX означає $(CH_2)_n$, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, C3-C6-циклоалкіл, Arl і/або Het2, і/або де 1 CH_2 група може бути замінена на C3-C6-циклоалкільну групу, O, S, SO або SO_2 ;

LY означає $(CH_2)_m$, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal, R^{3a} і/або OR^{4a} , і/або де 1 або 2 не розташовані поруч CH_2 групи можуть бути замінені на O, SO і/або SO_2 ;

15 X означає α, β -ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули ха), xb), xc), xd) або xe), де циклічні залишки в формулах xb), xc) і xe), кожний незалежно один від одного, не заміщені або моно- або дизаміщені за допомогою Hal, R^{3a} , OR^{4a} , $(CH_2)_r-OR^{4a}$, $COOR^{4a}$, COR^{4a} , $CONR^{4a}R^{4b}$, $NR^{4a}COR^{4b}$, $NR^{4a}R^{4b}$, Arl, CH_2-Arl , HetAr і/або $CH_2-HetAr$, де Arl і HetAr або сконденсовані з циклічним залишком, або приєднані через одинарний зв'язок, і/або де 1 або 2 циклічні CH_2 групи можуть бути замінені на C=O, O, S, NR^{4a} , SO або SO_2 ;

20

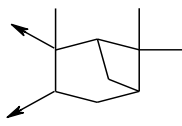


;

Q означає C=O або SO_2 ;

Y означає OR^{3c} або Cус;

25 R^1 , R^2 означають, кожний незалежно один від одного, H або C1-C6-алкіл, або R^1 і R^2 разом утворюють залишок відповідно до формули (CE)



(CE);

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} означають лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal, OH і/або OAlk;

R^{4a} , R^{4b} означають, кожний незалежно один від одного, H або R^{3a} ;

30 R^{5a} , R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal, Al, OH, $(CH_2)_r-OR^{4a}$, Arl або Het1, або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R^6 означає H, Arl, Het1 або Al;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal, $(CH_2)_p-Al$, $(CH_2)_p-Arl$, $(CH_2)_p-Het1$, $(CH_2)_p-CN$, $(CH_2)_p-NO_2$, $(CH_2)_p-NR^{4a}R^{4b}$, $(CH_2)_p-COOR^{4a}$ або $(CH_2)_p-CONR^{4a}R^{4b}$;

35 Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, SR^{4a} , OR^{4a} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$, і де 1, 2 або 3 CH_2 групи C3-C6-циклоалкілу можуть бути замінені на O, C=O і/або NR^{4a} ;

Alk означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на

F або Cl;

Ar¹ означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, NO₂, CN, R^{3a}, SR^{4a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

5 Het¹ означає насичений, ненасичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O i/або S, де кожний гетероцикл незалежно може бути не заміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений за допомогою Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, SR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

10 Ar₂ означає феніл, біфеніл або нафтил, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

15 Het² означає насичений, ненасичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O i/або S, який не заміщений або моно- ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONHR^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

20 HetAr означає ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O i/або S, який не заміщений або моно- ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-CONR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}COR^{4b}, (CH₂)_r-NR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

25 Суc означає моно- або біциклічний 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний вуглеводень або гетероцикл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a}, де моноциклічна вуглеводнева система є ароматичною і принаймні одне кільце біциклічного вуглеводню або гетероциклу є ароматичним, і де гетероциклічна система містить 1, 2 або 3 атоми N i/або O i/або S;

n означає 0, 1, 2 або 3;

m означає 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0, 1 або 2;

30 r означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

Hal означає F, Cl, Br або I;

i їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

35 Відповідно до винаходу α,β-ненасичений амід або сульфонамід може включати α,β-алкенільну сполуку (див. формулу ха), хб) або хс)), яка є моно-, ди-, три- або тетразаміщеною. Особливі важливі варіанти здійснення включають сполуки, де α,β-алкенільна група є моно- або дизаміщеною. У таких випадках, коли α,β-алкенільна група є дизаміщеною і одна з груп R⁸ або R⁹ ≠ H, замісники при подвійному зв'язку можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації.

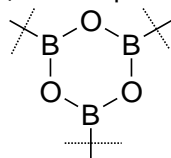
Надзвичайно особливі приклади даного винаходу включають сполуки, де:

40 (a) R₇, R₈ і R₉ означають H; або

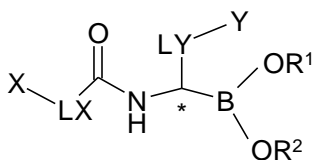
(b) R₇ і R₉ означають H і R₈ означає F або Cl (переважно Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN або R_{3a} (переважно метил, етил, пропіл); або

(c) R₈ і R₉ означають H і R₇ означає R_{3a} (переважно метил, етил, пропіл).

45 Відомо, що похідні боронової кислоти, такі як сполуки формули (I), де R¹ і R² означають H, утворюють олігомери (Boronic Acids. Edited by Dennis G. Hall, Copyright© 2005 WILEY-VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8). Такі олігомери (зокрема, але не обмежуючись, димери або тримери) сполук формули (I) включені в даний винахід. Відомі циклічні тримери боронових кислот мають, наприклад, наступну структуру:

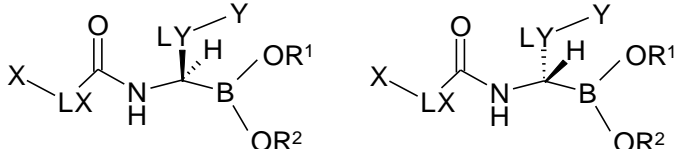


50 Слід зазначити, що сполуки даного винаходу несуть стереогенний центр на атомі вуглецю, розташованому поруч із залишком боронової кислоти; він у формулі (I)*, що наведена нижче, позначений зірочкою (*):



(I)*

Таким чином, сполуки відповідно до формули (I) демонструють дві різні конфігурації на цьому стереогенному центрі, тобто (R)-конфігурацію і (S)-конфігурацію. Отже, сполуки даного винаходу можуть бути присутніми або в енантимерно чистій формі, або у вигляді рацемічної (1:1) суміші двох енантимерів формул (R)-(Ia) і (S)-(Ia). Це застосовно, відповідним чином, до сполук згідно з формулою (PI), як описано нижче.



R-(Ia)

S-(Ia)

Сполуки формули (I) також можуть бути присутніми в суміші, в якій один з енантимерів, (R)-(Ia) або (S)-(Ia), присутній в надлишку по відношенню до іншого, наприклад, у співвідношенні 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 або т.п. В особливому варіанті здійснення даного винаходу стереоізомер формули (R)-(Ia) сполуки формули (Ia) і стереоізомер формули (S)-(Ia) сполуки формули (Ia) присутні у співвідношенні (R)-(Ia) до (S)-(Ia), що становить принаймні 90 частин (R)-(Ia) до не більше, ніж 10 частин (S)-(Ia), переважно принаймні 95 (R)-(Ia) до не більше, ніж 5 (S)-(Ia), більш переважно принаймні 99 (R)-(Ia) до не більше, ніж 1 (S)-(Ia), ще більш переважно принаймні 99.5 (R)-(Ia) до не більше, ніж 0.5 (S)-(Ia). В іншому особливому варіанті здійснення даного винаходу стереоізомер формули (S)-(Ia) сполуки формули (Ia) і стереоізомер формули (R)-(Ia) сполуки формули (Ia) присутні у співвідношенні (S)-(Ia) до (R)-(Ia), що становить принаймні 90 (S)-(Ia) до не більше, ніж 10 (R)-(Ia), переважно принаймні 95 (S)-(Ia) до не більше, ніж 5 (R)-(Ia), більш переважно принаймні 99 (S)-(Ia) до не більше, ніж 1 (R)-(Ia), ще більш переважно принаймні 99.5 (S)-(Ia) до не більше, ніж 0.5 (R)-(Ia). Це застосовно, відповідно, до сполук відповідно до формули (PI), як описано нижче.

Збагачені суміші або чисті стереоізомери формул (R)-(Ia) і (S)-(Ia) можна одержати звичайними методами, відомими в даній галузі техніки і описаними нижче. Окремим методом їх одержання є проведення препаративної колонкової хроматографії, такої як ВЕРХ або НКФХ, з використанням хірального середовища для колонки. Це застосовно, відповідно, до сполук відповідно до формули (PI), як описано нижче.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу стереогенний центр на атомі вуглецю, розташованому поруч із залишком боронової кислоти, демонструє (R)-конфігурацію, як показано у формулі R-(Ia). Це застосовно, відповідно, до сполук відповідно до формули (PI), як описано нижче.

В варіантах здійснення, де X означає α,β -ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули (xa), (xc) або (xd) і $R^{5a} \neq R^{5b}$, атом вуглецю, до якого приєднані R^{5a} і R^{5b} , забезпечує інший стереогенний центр. Сполуки відповідно до формули (I) таким чином також демонструють дві різні конфігурації на цьому стереогенному центрі, тобто (R)-конфігурацію і (S)-конфігурацію. Сполуки відповідно до формули (I) також можуть нести інші стереогенні центри, які можуть знаходитися в (R)- або (S)-конфігурації.

Вище і нижче, у тих випадках, коли показана хімічна структура зі стереогенним центром і не зазначена конкретна стереохімія, структури включають всі можливі стереоізомери.

Загалом, всі залишки сполук, описаних в даній заявці, які зустрічаються декілька разів, можуть бути однаковими або різними, тобто є незалежними один від одного. Вище і нижче залишки і параметри мають значення, зазначені для формули (I), якщо тільки явним чином не зазначено інше. Відповідно, винахід відноситься, зокрема, до сполук формули (I), в якій принаймні один із зазначених залишків має одне з кращих значень, зазначених нижче. Крім того, всі особливі варіанти здійснення, описані нижче, включають їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

У випадку, якщо Сус означає біциклічний вуглеводень або гетероцикл, де принаймні одне з двох кілець є ароматичним кільцем, інше кільце може бути насиченим, ненасиченим або

ароматичним кільцем. В особливих варіантах здійснення ковалентний зв'язок між Cус і розташованою поруч групою LY відбувається через принаймні одне ароматичне кільце Cус. Біциклічний вуглеводень або гетероцикл переважно є 8-, 9- або 10-членним. Крім того, у випадку, якщо Cус означає моноциклічний гетероцикл, він переважно містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані з N, O і/або S, найбільш переважно він містить 1 або 2 гетероатоми. У випадку, якщо Cус означає біциклічний гетероцикл, він переважно містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, що вибрані з N, O і/або S, найбільш переважно він містить 1, 2 або 3 гетероатоми.

У випадку, якщо Суs означає моноциклічну, ароматичну вуглеводневу систему, він переважно означає феніл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{3a}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ і/або (CH₂)-OR^{4a}. Особливо кращими є варіанти здійснення, де Суs означає ди- або тризаміщений феніл. В тих варіантах здійснення, де Суs означає монозаміщений феніл, два замісники, інші ніж Н, переважно знаходяться в 3-, 4-положеннях. В тих варіантах здійснення, де Суs означає дизаміщений феніл, два замісники переважно знаходяться в 2,3-, 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях (найбільш переважно в 2,4- або 3,4-положеннях). І в тих варіантах здійснення, де Суs означає тризаміщений феніл, три замісники переважно знаходяться в 2,3,4-положеннях ароматичного кільця.

У випадку, якщо *Sus* означає моноциклічний гетероцикл, цей гетероцикл може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним.

В варіантах здійснення, де n означає 0, LX відсутній. В варіантах здійснення, де m означає 0, LY відсутній.

В контексті даного винаходу "C1-C6-алкіл" означає алкільний фрагмент, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю і має прямий або розгалужений ланцюг. Термін "C3-C6-циклоалкіл" відноситься до насичених циклічних вуглеводневих груп, що містять 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

Термін "незаміщений" означає, що відповідний радикал, група або фрагмент не має замісників, інших ніж Н; термін "заміщений" означає, що відповідний радикал, група або фрагмент має один або декілька замісників. Коли радикал має множину замісників, тобто принаймні два, і точно визначений вибір різних замісників, замісники вибирають незалежно один від одного і вони не повинні бути однаковими.

Аміно відноситься до групи –NRR", де R і R" кожний незалежно один від одного означає H або лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл (зокрема, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, пентил, гексил).

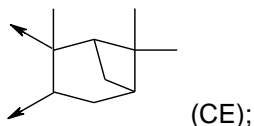
Група "CO" як, наприклад, включена до COR^{4a}, означає групу, де С і О з'єднані подвійним зв'язком (C=O).

Особливо важливий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), де R⁶ означає Ar1, Het1 або Al, і їх похідні, проліки, сольвати, таутмери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Особливі варіанти здійснення включають сполуки, де R⁶ означає Ar1, Het1 або Al.

Інший варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де:

R¹, R² означають Н або С1-С4-алкіл або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE)



i

LX відсутній або означає CH₂, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, Al, OR^{4a}.

LY означає CH_2 або CH_2CH_2 , де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, R^{3a} , OR^{4a} .

Y означає Cys;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Інший особливий варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де

R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CN, CH₂CN, C₂H₅OCH₃, CH₂OCH₃, OH; або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R⁶ означає Ar1, HetAr або Al;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, (CH₂)_p-CN, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5

атомів Н алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Hal, CN, Alk, OR^{4a} і/або (CH₂)_r-OR^{4a}, і де 1 або 2 CH₂ групи C3-C6-циклоалкілу можуть бути замінені на O, C=O і/або NR^{4a};

r означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Додатковий варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де залишки Cус, Al, r і p визначаються наступним чином:

Cус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,3-, 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 4- або 5-інданіл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-тієніл, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-бензотієніл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, метилendioксифеніл, бензодіоксан-6- або -7-іл або 3,4-дигідро-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

r означають, кожний незалежно один від одного, 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Інший особливий варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де:

LX відсутній або означає CH₂, де 1-2 атоми Н можуть бути замінені на F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;

Cус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,3-, 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 2- або 3-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл, або 2- або 3-індоліл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

r означають, кожний незалежно один від одного, 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Інший особливий варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де:

R¹, R² означають Н або C1-C4-алкіл або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE);

LX відсутній або означає CH₂, означає CH₂, де 1-2 атоми Н можуть бути замінені на F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅;

LY означає CH₂ або CH₂CH₂, де 1-2 атоми Н можуть бути замінені на Hal, R^{3b}, OR^{4b};

Y означає Cус;

R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R⁶ означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, циклобутил, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂CN, CH₂OCH₃; або феніл,

який не заміщений, моно- або дизаміщений за допомогою F, Cl, Br, CN, Alk, OAlk, CONR^{4a}R^{4b} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

5 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, C3-C6-циклоалкіл, Ar1, Het1, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN або NO₂; або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів Н алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,4-, або 3,4-положеннях і у

10 випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 2- або 3-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл, або 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, кожний незалежно один від одного

15 незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar2, Het2, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

Al означає R^{3a} або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

г означають, кожний незалежно один від одного, 0, 1, 2, 3 або 4;

20 р означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Додаткові важливі варіанти здійснення включають сполуки відповідно до формули (I), де R⁷ і R⁹ означають, кожний незалежно один від одного, H, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, Cl або F; і R⁸ означає H, F, Cl, (CH₂)₁₋₂-CN, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)₁₋₂-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів Н алкільної групи можуть бути замінені на Hal.

Інші особливі варіанти здійснення включають сполуки відповідно до формули (I), де

X означає залишок формули ха);

30 R^{5a}, R^{5b} кожний означає H або R^{5a} означає H і R^{5b} означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; і

LX відсутній або означає CH₂ або CF₂ (переважно відсутній).

В надзвичайно кращому варіанті здійснення R⁷ і R⁹ означають, кожний незалежно один від одного, H, Cl, F, і R⁸ означає C3-C6-циклоалкіл, Ar1, Het1, COOR^{4a}, CN або NO₂.

35 В іншому особливому варіанті здійснення R⁷ і R⁹ означають H і R⁸ означає H, CH₃, C3-C6-циклоалкіл, Ar1, Het1, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN або NO₂ (CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂N(CH₃)₂, COOCH₃ або COOC₂H₅, COOізопропіл).

В додатковому варіанті сполук відповідно до формули (I) радикали R⁷, R⁸ і R⁹ означають H.

40 В іншому варіанті здійснення R⁷ і R⁹ означають H і R⁸ означає C3-C6-циклоалкіл, Ar1, Het1, NCH₃, (CH₂)₁₋₂-NR^{4a}R^{4b}, COOR^{4a}, CN або NO₂ (переважно CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂N(CH₃)₂, COOCH₃ або COOC₂H₅).

Особливо важливий варіант здійснення включає сполуки відповідно до формули (I), де R⁶ означає циклопропіл, Ar1, Het1, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, OCH₃, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопропілу, CH₂-CF₃, CH₂-CHF₂.

45 В іншому важливому варіанті здійснення охоплюються сполуки відповідно до формули (I), де:

X означає залишок формули ха);

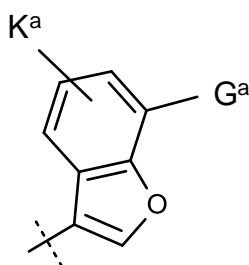
50 R^{5a}, R^{5b} кожний означає H або R^{5a} означає H і R^{5b} означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; і

LX відсутній або означає CH₂ або CF₂ (переважно відсутній);

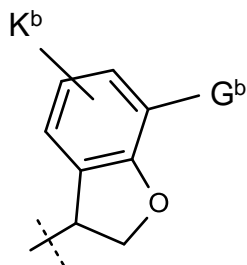
Сус означає незаміщений або моно- або дизаміщений 2- або 3-тієніл; незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл; або незаміщений або моно- або дизаміщений 1- або 2-нафтил, де у кожному випадку замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ i/або (CH₂)_r-A2 (переважно F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

або

Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7) або (Fb7)



(Fa7)



(Fb7)

де

G^a означає, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$;

5 G^b означає H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$;

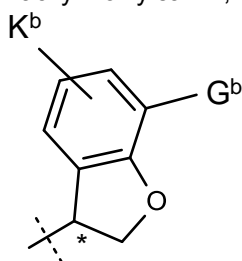
K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$;

10 R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} означають, кожний незалежно один від одного, лінійний або розгалужений C1-C3-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl, OH і/або OCH_3 , OC_2H_5 ;

r означає 1 або 2;

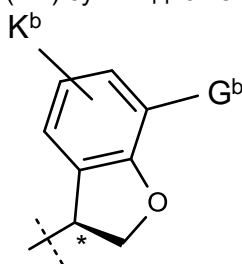
і їх похідні, проліки, сольвати, таутмери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

15 Залишок відповідно до формули (Fb7) несе стереогенний центр на атомі вуглецю, наступному за LY; він позначений зірочкою (*) в формулі (Fb7)* нижче:

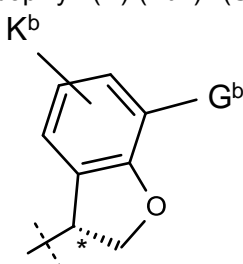


(Fb7)*

Таким чином, залишки відповідно до формули (Fb7) демонструють дві різні конфігурації на цьому стереогенному центрі, тобто (R)-конфігурацію і (S)-конфігурацію. Отже, сполуки даного винаходу можуть бути присутніми або в енантімерно чистій формі, або у вигляді рацемічної (1:1) суміші двох енантімерів формул (R)-(Fb7) і (S)-(Fb7).



(S)-(Fb7)*

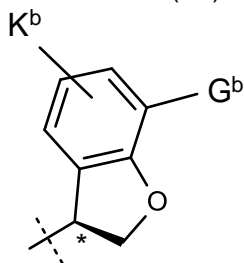


(R)-(Fb7)*

Сполуки формули (I), які включають залишки відповідно до формули (Fb7), також можуть бути присутніми в суміші, в якій один з енантімерів (R)-(Fb) або (S)-(Fb) присутній в надлишку по відношенню до іншого, наприклад, у співвідношенні 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 або т.п. В особливому варіанті здійснення даного винаходу стереоізомер формули (R)-(Fb7) сполуки формули (Ia) і стереоізомер формули (S)-(Fb7) сполуки формули (Ia) присутні у співвідношенні (R)-(Fb7) до (S)-(Fb7), що становить принаймні 90 частин (R)-(Fb7) до не більше, ніж 10 частин (S)-(Fb7), переважно принаймні 95 (R)-(Fb7) до не більше, ніж 5 (S)-(Fb7), більш переважно принаймні 99 (R)-(Fb7) до не більше, ніж 1 (S)-(Fb7), ще більш переважно принаймні 99.5 (R)-

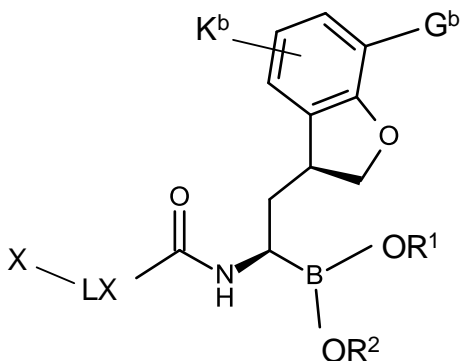
(Fb7) до не більше, ніж 0.5 (S)-(Fb7). В іншому особливому варіанті здійснення даного винаходу стереоізомер формули (S)-(Fb7) сполуки формули (Fb7) і стереоізомер формули (R)-(Fb7) сполуки формули (I) присутні у співвідношенні (S)-(Fb7) до (R)-(Fb7), що становить принаймні 90 (S)-(Fb7) до не більше, ніж 10 (R)-(Fb7), переважно принаймні 95 (S)-(Fb7) до не більше, ніж 5 (R)-(Fb7), більш переважно принаймні 99 (S)-(Fb7) до не більше, ніж 1 (R)-(Fb7), ще більш переважно принаймні 99.5 (S)-(Fb7) до не більше, ніж 0.5 (R)-(Fb7).

В кращому варіанті здійснення даного винаходу стереогенний центр на атомі вуглецю в положенні 3 дигідрофуранільного залишку демонструє (S)-конфігурацію. Таким чином, залишок являє собою (3S)-2,3-дигідробензофуран-3-ільний залишок (S)-(Fb7):



(S)-(Fb7)*

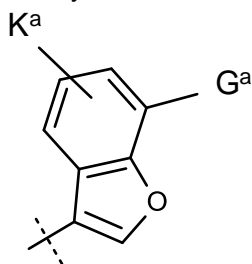
Відповідно, інший дуже важливий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки відповідно до формули (I), які включають залишок відповідно до формули (Fb7), де стереогенний центр на атомі вуглецю в положенні 3 дигідрофуранільного залишку демонструє (S)-конфігурацію і стереогенний центр на атомі вуглецю, розташованому поруч із залишком боронової кислоти, демонструє (R)-конфігурацію:



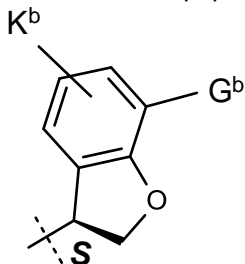
В надзвичайно кращому варіанті здійснення залишок Суs у сполуках відповідно до формули (I) означає незаміщений або моно- або дизаміщений 2- або 3-тієніл; незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл; або незаміщений або моно- або дизаміщений 1- або 2-нафтил, де у кожному випадку замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-A2 (переважно F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

або

Суs означає залишок відповідно до формули (Fa7) або (S)-(Fb7)



(Fa7)



(S)-(Fb7)

де
G^a означає F, Cl, Br, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-A2;

G^b означає H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$;

K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, Br, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$;

R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} означають, кожний незалежно один від одного, лінійний або розгалужений C1-C3-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl, OH і/або OCH_3 , OC_2H_5 ;

r означає 1 або 2.

В іншому особливому варіанті здійснення Сус означає незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений фенол, де замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$ (переважно F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OC_2H_5 , CH_2OCH_3);

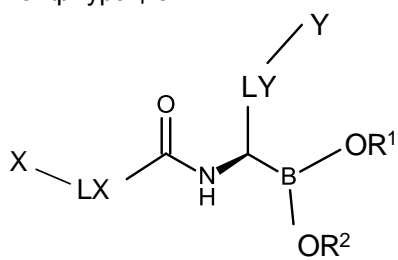
або

Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7), (Fb7) або (S)-(Fb7), де G^a означає F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$;

G^b означає H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$;

K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$.

В іншому особливому варіанті винахід включає сполуки формули (I), де стереогенний центр на атомі вуглецю, розташованому поруч із залишком боронової кислоти, демонструє (R)-конфігурацію



Сус означає незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений фенол, де замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal, CN, R^{3a} , OR^{3a} , $CONHR^{3a}$, $CONR^{3b}R^{3a}$, $CONH_2$, $NR^{3a}COR^{3b}$, SO_2R^{3a} , SOR^{3a} , NHR^{3a} , $N(R^{3a})_2$, $(CH_2)_r-SR^{3a}$, $(CH_2)_r-N(R^{4a})_2$ і/або $(CH_2)_r-A2$ (переважно F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OC_2H_5 , CH_2OCH_3);

або

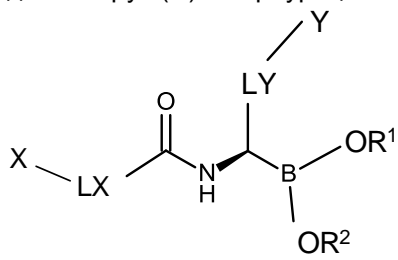
Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7), (Fb7) або (S)-(Fb7), де G^a означає F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$;

G^b означає H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$;

K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , OCH_3 , OC_2H_5 , $COCF_3$, SCH_3 , SC_2H_5 , CH_2OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$ або $N(C_2H_5)_2$;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Особливо кращий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), де стереогенний центр на атомі вуглецю, розташованому поруч із залишком боронової кислоти, демонструє (R)-конфігурацію



і де:

Сус означає незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений фенол, де

замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, CONR^{3b}R^{3a}, CONH₂, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NHR^{3a}, N(R^{3a})₂, (CH₂)_r-SR^{3a}, (CH₂)_r-N(R^{4a})₂ і/або (CH₂)_r-A2 (переважно F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃);

або

5 Суc означає залишок відповідно до формули (Fa7), (Fb7) або (S)-(Fb7), де

G^a означає F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ або N(C₂H₅)₂;

G^b означає H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ або N(C₂H₅)₂;

10 K^a, K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCH₃, OC₂H₅, COCF₃, SCH₃, SC₂H₅, CH₂OCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ або N(C₂H₅)₂;

Al означає метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, трифторметил, трифторетил, дифторетил;

15 Ar¹ означає феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл або о-, м- або п-трихлорметилфеніл, крім того переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-диметилфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл;

30 Ar² означає феніл, біфеніл або нафтил, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл або о-, м- або п-трихлорметилфеніл, крім того переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-диметилфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл;

50 Het¹ означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, 60 тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або

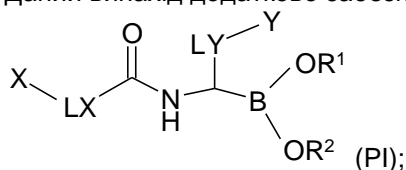
-4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл або 1-, 2- або 3-піперазиніл, кожний незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений (найбільш переважно монозаміщений), за допомогою F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ і/або CF₃;

5 Het2 означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, імідазоліл, морфолініл або піперазиніл;

10 HetAr означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл;

15 і їх похідні, проліки, сольвати, таутмери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях. В рамках цього особливого варіанту здійснення X переважно означає залишок формули ха); R^{5a}, R^{5b} кожний означає H або R^{5a} означає H і R^{5b} означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, OC₂H₅, CH₂CN, CH₂OCH₃, OH; і LX відсутній або означає CH₂ або CF₂ (переважно відсутній).

Даний винахід додатково забезпечує сполуки формули (PI):

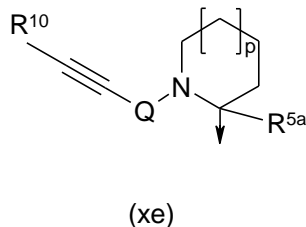
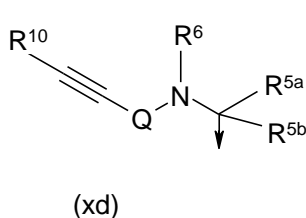
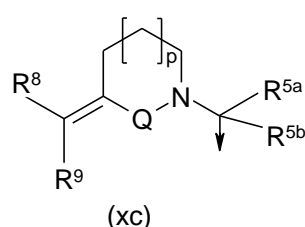
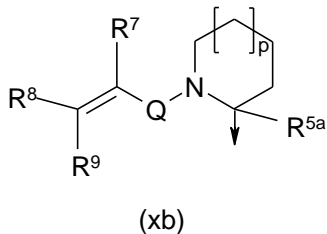
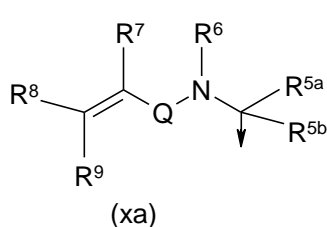


де

20 LX означає (CH₂)_n, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, Al, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, Arl і/або Het2, і/або де 1 CH₂ група може бути замінена на C3-C6-циклоалкільну групу, O, S, SO або SO₂;

LY означає (CH₂)_m, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal, R^{3a} і/або OR^{4a}, і/або де 1 або 2 не розташовані поруч CH₂ групи можуть бути замінені на O, SO і/або SO₂;

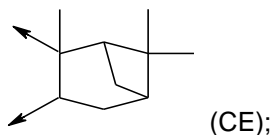
25 X означає α,β-ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули ха), xb), xc), xd) або xe), де циклічні залишки в формулах xb), xc) і xe), кожний незалежно один від одного, не заміщені або моно- або дизаміщені за допомогою Hal, R^{3a}, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, COOR^{4a}, COR^{4a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{4a}COR^{4b}, NR^{4a}R^{4b}, Arl, CH₂-Arl, HetAr і/або CH₂-HetAr, де Arl і HetAr або сконденсовані з циклічним залишком (як, наприклад, показано в Прикладі 8), або приєднані через одинарний зв'язок, і/або де 1 або 2 циклічні CH₂ групи в формулах xb), xc) і xe) можуть бути замінені на C=O, O, S, NR^{4a}, SO або SO₂;



Q означає C=O або SO₂;

Y означає OR^{3c} або Cус;

35 R¹, R² означають, кожний незалежно один від одного, H або C1-C6-алкіл, або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE)



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} означають лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal, OH і/або OAlk;

R^{4a} , R^{4b} означають, кожний незалежно один від одного, H або R^{3a} ;

R^{5a} , R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal, Al, $(CH_2)_r-OR^{4a}$, Arl або Het1,
5 або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R^6 означає H, Arl, Het1 або Al;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal, Al, Arl, Het1, CN, NO₂, COOR^{4a} або CONR^{4aR^{4b}};

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно
10 один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$, і де 1, 2 або 3 CH₂ групи C3-C6-циклоалкілу можуть бути замінені на O, C=O і/або NR^{4a};

Alk означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл;

Arl означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, NO₂,
15 CN, R^{3a} , OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{4b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$;

Het1 означає насичений, ненасичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O і/або S, де кожний гетероцикл незалежно може бути не заміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений за допомогою Hal, NO₂, CN, R^{3a} , OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{4b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$;

Ar2 означає феніл, біфеніл або нафтил, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a} , OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$;

Het2 означає насичений, ненасичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O і/або S, який не заміщений або моно- ди- або тризаміщений за
25 допомогою Hal, CN, R^{3a} , OR^{4a}, CONHR^{3a}, NR^{3aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$;

HetAr означає ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O і/або S, який не заміщений або моно- ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a} , OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{4b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$;

Сус означає моно- або біциклічний 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний вуглеводень або
30 гетероцикл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a} , OR^{3a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{3aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}}, Ar2, Het2 і/або $(CH_2)_r-OR^{4a}$, де моноциклічна вуглеводнева система є ароматичною і принаймні одне кільце біциклічного вуглеводню або гетероциклу є ароматичним, і де гетероциклічна система містить 1, 2 або 3 атоми N і/або O і/або S;

n означає 0, 1, 2 або 3;

m означає 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0, 1 або 2;

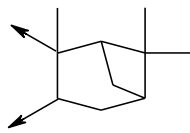
r означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

Hal означає F, Cl, Br або I;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях. Далі описані особливі варіанти здійснення таких особливих сполук:

Один особливий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (PI), де

R^1 , R^2 означають, кожний незалежно один від одного, H або C1-C4-алкіл або R^1 і R^2 разом
45 утворюють залишок відповідно до формули (CE) (найбільш переважно R^1 , R^2 означають H, метил або етил)



(CE);

i

LX відсутній або означає CH₂, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, Al, OR^{4a};

LY означає CH₂ або CH₂CH₂, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, R^{3a} , OR^{4a};

Y означає Сус;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

В такому варіанті здійснення Сус, наприклад, може означати феніл, 1- або 2-нафтил, 4- або
55 5-інданіл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, бензодіоксан-6- або 7-іл, або 3,4-дигідро-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений

або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a}. В особливих прикладах такого варіанту здійснення Сус є незаміщеною або моно-, ди- або тризаміщеною. Крім того, у випадку, якщо Сус заміщений, замісники переважно вибирають з групи, що включає Hal, R^{3a}, OR^{3a}, Ar₂, Het₂. Таким чином, в таких варіантах здійснення замісники для Сус, наприклад, можуть бути вибрані з групи, що складається з F, Cl, Br, OCH₃, OC₂H₅, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCF₃, фенілу, фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, морфолінілу, піперазинілу, бензофурилу, бензодіоксолілу і/або піридилу, або ще більш переважно вибрані з групи, що включає F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, OCF₃ і/або феніл.

Інший особливий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (PI), де: R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal, або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R⁶ означає Ar¹, HetAr або Al;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CN, COOR^{4a} або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів H алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Hal, CN, Alk, OR^{4a} і/або (CH₂)_r-OR^{4a}, і де 1 або 2 CH₂ групи C3-C6-циклоалкілу можуть бути замінені на O, C=O і/або NR^{4a};

r означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Додатковий особливий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (PI), де

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 4- або 5-інданіл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, метилендіоксифеніл, бензодіоксан-6- або -7-іл або 3,4-дигідро-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

r означають, кожний незалежно один від одного, 0, 1, 2, 3 або 4;

r означає 0 або 1;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

Нарешті, особливий і кращий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), де:

R¹, R² означають, кожний незалежно один від одного, H або C1-C4-алкіл або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE) (найбільш переважно R¹, R² означають N, метил або етил);

LX відсутній або означає CH₂, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, Al, OR^{4a};

LY означає CH₂ або CH₂CH₂, де 1-2 атоми H можуть бути замінені на Hal, R^{3b}, OR^{4b};

Y означає Сус;

R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів H алкільної групи можуть бути замінені на Hal, або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють C3-C6-циклоалкільний залишок;

R⁶ означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, циклобутил, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCF₃, CH₂CN, CH₂OCH₃ або феніл, який не заміщений, моно- або дизаміщений за допомогою F, Cl, CN, Alk, OAlk і/або (CH₂)_r-OR^{4a};

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CN, COOR^{4a} або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-5 атомів H алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

5 або

1- або 2-нафтил 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил або бензодіоксан-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

10 Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, Alk, CN, OR^{4a} i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

r означають, кожний незалежно один від одного, 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0 або 1;

15 і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях. В рамках цього особливого і кращого варіанту здійснення Сус особливо переважно не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, R^{3a} або OR^{3a}. Крім того, надзвичайно особливі приклади цього варіанту здійснення включають сполуки, де:

(d) R₇, R₈ і R₉ означають H; або

20 (e) R₇ і R₉ означають H і R₈ означає F або Cl (переважно Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN або метил; або

(f) R₈ і R₉ означають H і R₇ означає метил.

Особливо кращий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (PI), де:

R¹, R² означають, кожний незалежно один від одного, H, метил або етил;

LX відсутній або означає -CH₂- або CF₂;

25 LY означає CH₂;

X означає α,β-ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули ха), xb), xc) або xd), де циклічні залишки в формулах xb) і xc), кожний незалежно один від одного, не заміщені або моно- або дизаміщені за допомогою F, Cl, R^{3a}, OR^{4a}, (CH₂)_r-OR^{4a}, Ar₁ i/або HetAr, де Ar₁ і HetAr сконденсовані з циклічним залишком (як, наприклад, показано в Прикладі 8);

30 Y означає Сус;

Alk означає метил, етил, н-пропіл або ізопропіл;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} означають, кожний незалежно один від одного, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил або пентил, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl, OH і OAlk;

35 R^{4a}, R^{4b} означають, кожний незалежно один від одного, H, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил або пентил, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl, OH і OAlk;

R^{5a}, R^{5b} означають кожний H;

40 R⁶ означає метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, циклопропіл, трифторметил, трифторетил, дифторетил, ціанометил, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-трифторметоксифеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, піридил, фурил або тієніл;

45 R₇, R₈, R₉, R₁₀ означають, кожний незалежно один від одного, H, Cl, CN, COOCH₃, COOC₂H₅, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил або трет-бутил;

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a}; де у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

50 або

1- або 2-нафтил 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил або бензодіоксан-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4a}R^{4b}, NR^{3a}COR^{3b}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4a}R^{4b}, Ar₂, Het₂ i/або (CH₂)_r-OR^{4a};

55 Al означає метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, трифторметил, трифторетил, дифторетил;

Ar₁ означає феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідфеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або

п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл або о-, м- або п-трихлорметилфеніл, крім того переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-диметилфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл;

Ar₂ означає феніл, біфеніл або нафтил, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл або о-, м- або п-трихлорметилфеніл, крім того переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-диметилфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл;

Het₁ означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл або 1-, 2- або 3-піперазиніл, кожний незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений (найбільш переважно монозаміщений), за допомогою F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ і/або CF₃;

Het₂ означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, імідазоліл, морфолініл або піперазиніл;

HetAr означає 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл;

і їх похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях. В рамках цього особливо кращого варіанту здійснення, особливі приклади включають сполуки, де:

(g) R₇, R₈ і R₉ означають H; або

(h) R₇ і R₉ означають H і R₈ означає F або Cl (переважно Cl), COOCH₃, COOC₂H₅, CN або метил; або

(i) R₈ і R₉ означають H і R₇ означає метил.

Загалом, залишки, включені у сполуки відповідно до формули (I) і формули (PI), як описано

вище, можуть мати наступні значення:

LX переважно відсутній або означає $-\text{CH}_2-$, де 1-2 атоми Н можуть бути замінені на Hal, R^{3b} і/або OR^{4b} . Крім того, групи, які замінюють атоми Н, переважно вибирають з групи, що складається з OH, метилу, етилу, ізопропілу, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OH}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OCH}_3$ або $\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

LY переважно означає $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, де від 1 до 4 Н атомів можуть бути замінені на Hal і/або 1 Н атом може бути замінений на Hal, R^{3b} і/або OR^{4b} , і/або де 1 або 2 не розташовані поруч CH_2 групи можуть бути замінені на O, SO і/або SO_2 . Однак, максимальне число Н атомів, які можуть бути замінені в LX, дорівнює 5. Найбільш переважно LY означає $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, де 1 – 4 атоми Н можуть бути замінені на F або Cl і/або 1 або 2 атоми Н можуть бути замінені на OH, метил, етил, ізопропіл, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ і/або $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, і/або де 1 CH_2 група LY може бути замінена на O.

В тих випадках, коли X означає α,β -ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули (xb), (xc) або (xe), кращі замісники циклічних залишків вибирають з групи, що складається з Cl, F, метилу, етилу, ізопропілу, CF_3 , CF_2CF_3 , OCH_3 , бензилу, аміно, бензилу і фенілу (який або сконденсований з циклічним залишком, або приєднаний до нього через одинарний зв'язок).

R^1 , R^2 переважно означають, кожний незалежно один від одного, Н або метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, або R^1 і R^2 разом утворюють залишок відповідно до формули (CE), як описано вище. Найбільш переважно R^1 , R^2 означають Н, метил або етил і особливо переважно R^1 , R^2 означають Н.

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} переважно означають, кожний незалежно один від одного, лінійний або розгалужений метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, де 1-5 атомів Н можуть бути замінені на F, Cl, OH і OAlk, де Alk переважно означає метил або етил. Найбільш переважно R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} означають, кожний незалежно один від одного, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл, де 1, 2 або 3 Н атоми замінені на F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 або $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

R^{4a} і R^{4b} переважно означають, кожний незалежно один від одного, Н, метил, крім того етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил або пентил, де 1, 2 або 3 Н атоми замінені на F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 або $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

R^{5a} і R^{5b} переважно означають, кожний незалежно один від одного, Н, метил, крім того етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил або циклопропіл, де 1, 2 або 3 Н атоми замінені на F, Cl, OH, OCH_3 , OC_2H_5 або $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, або R^{5a} і R^{5b} разом утворюють циклопропільний, циклобутильний, циклопентильний або циклогексильний залишок.

В варіантах здійснення, де Al означає лінійний або розгалужений C1-C6 алкіл, він переважно означає метил, крім того етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, кожний незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal (переважно F або Cl), OH і/або OAlk. Найбільш переважно Al вибирають з групи, що складається з метилу, крім того етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, ізобутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, пентилу, 1-, 2- або 3-метилбутилу, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропілу, 1-етилпропілу, гексилю, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентилу, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутилу, 1- або 2-етилбутилу, 1-етил-1-метилпропілу, 1-етил-2-метилпропілу і 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропілу.

В варіантах здійснення, де Al означає циклічну алکیلну групу (циклоалкіл), він переважно означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal (переважно F або Cl), Alk, CN, OR^{4a} , Arl, Het1 і/або $(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{4a}$, де 1 або 2 CH_2 групи циклоалкільного кільця можуть бути замінені на O, C=O або N. Найбільш переважно Al означає циклопропіл, циклопентил або циклогексил, кожний незаміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Alk або Hal (переважно F або Cl), де 1 або 2 CH_2 групи циклоалкільного кільця можуть бути замінені на O, C=O або N. Таким чином, у випадку, якщо Al означає циклоалکیلну групу, вона може означати, наприклад, циклопропіл, циклопентил, морфолініл, піперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксопіперидиніл або тетрагідропіраніл.

Arl, наприклад, може означати феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-

бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-метилсульфанілфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл або о-, м- або п-трихлорметилфеніл, крім того переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-диметилфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- або 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-N, N-диметиламіно- або 3-нітро-4-N, N-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

Найбільш переважно ArI означає, феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃, C₂H₅, CF₃, фенілу, бифенілу, нафтилу, фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, морфолінілу, піперазинілу, бензофурилу, бензодіоксолілу і/або піридилу.

Het1, наприклад, може означати 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 3- або 4-піридазиніл або піразиніл, кожний незаміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений (переважно незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений) за допомогою Hal, NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або (CH₂)_r-OR^{4a}. В таких варіантах здійснення Het1 найбільш переважно не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений (найбільш переважно монозаміщений) за допомогою F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ і/або CF₃.

Однак, Het1 також може бути частково або повністю гідрований. Таким чином, Het1 також може означати, наприклад, 2,3-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, 2,5-дигідро-2-, -3-, -4- або -5-фурил, тетрагідро-2- або -3-фурил, 1,3-діоксолан-4-іл, тетрагідро-2- або -3-тієніл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 2,5-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піроліл, 1-, 2- або 3-піролідиніл, тетрагідро-1-, -2- або -4-імідазоліл, 2,3-дигідро-1-, -2-, -3-, -4- або -5-піразоліл, тетрагідро-1-, -3- або -4-піразоліл, 1,4-дигідро-1-, -2-, -3- або -4-піридил, 1,2,3,4-тетрагідро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- або -6-піридил, 1-, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-, 3- або 4-морфолініл, тетрагідро-2-, -3- або -4-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксан-2-, -4- або -5-іл, гексагідро-1-, -3- або -4-піридазиніл, гексагідро-1-, -2-, -4- або -5-піримідиніл або 1-, 2- або 3-піперазиніл, кожний незаміщений або моно-, ди-, три-, тетра- або пентазаміщений (переважно незаміщений, моно-, ди- або тризаміщений) за допомогою Hal (переважно F або Cl), NO₂, CN, R^{3a}, OR^{4a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{4aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}} і/або (CH₂)_r-OR^{4a}. В цих варіантах здійснення Het1 переважно не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений (найбільш переважно монозаміщений) за допомогою F, Cl, Br, OCH₃, CH₂OCH₃, CH₃ і/або CF₃.

Сус переважно означає феніл, 1- або 2-нафтил, 4- або 5-інданіл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, метилендіоксифеніл, бензодіоксан-6- або -7-іл або 3,4-дигідро-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal (переважно F або Cl), CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONR^{4aR^{4b}}, NR^{3aCOR^{3b}}, SO₂R^{3a}, SOR^{3a}, NR^{4aR^{4b}}, Ar₂, Het₂ і/або (CH₂)_r-OR^{4a}. Найбільш переважно Сус означає феніл, 1- або 2-нафтил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл або бензодіоксан-6- або -7-іл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою CH₃, C₂H₅, CH₂OCH₃, OCH₃, F, Cl або CF₃. У випадку, якщо Сус означає дизаміщений феніл, замісники переважно знаходяться в 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях, найбільш переважно в 2,4- або 3,4-положеннях. У випадку, якщо Сус означає тризаміщений феніл, замісники переважно знаходяться в 2,3,4-положеннях.

Зокрема, Сус може означати о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл, о-, м- або п-трихлорметилфеніл, о-, м- або п-(метилсульфоніл)феніл, о-, м- або п-феноксифеніл, о-, м- або

п-метоксиметилфеніл, більш переважно 2,4-, 2,5-, 2,6- або 3,4-диметилфеніл, 2,4-, 2,5- або 3,4-дифторфеніл, 2,4-, 2,5- або 3,4-дихлорфеніл, 2,4-, 2,5- або 3,4-дибромфеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трифторфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-триметилфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-тристрифторметилфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-тристрихлорметилфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-триметоксиметилфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, п-йодфеніл, 2-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-3-бромфеніл, 2,3-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-3-метоксифеніл, 2-хлор-3-метоксифеніл, 2-фтор-3-метоксифеніл, 2-хлор-3-ацетамідофеніл, 2-фтор-3-метоксифеніл, 2-хлор-3-ацетамідофеніл, 2,3-диметил-4-хлорфеніл, 2,3-диметил-4-фторфеніл.

Сус також може означати 1- або 2-нафтил, 4- або 5-інданіл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, метилендіоксифеніл, бензодіоксан-6- або -7-іл або 3,4-дигідро-1,5-бензодіоксепін-6- або -7-іл. Особливо кращі замісники Сус вибирають з групи, що включає Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}.

Ar₂ переважно означає феніл, біфеніл або нафтил, який не заміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, NH₂, NHR^{3a} і/або N(R^{3a})₂. Таким чином, Ar₂ переважно означає наприклад, феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-амінофеніл, о-, м- або п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-метиламінокарбоніл)феніл, о-, м- або п-ацетамідофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-(N, N-диметиламіно)феніл, о-, м- або п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- або п-(N, N-діетиламіно)феніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-ціанофеніл.

Het₂ переважно означає насичений, ненасичений або ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, O і/або S, який не заміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Hal, CN, R^{3a}, OR^{3a}, CONHR^{3a}, NH₂, NHR^{3a} і/або N(R^{3a})₂. Таким чином, Het₂, наприклад, може означати 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, імідазоліл, морфолініл або піперазиніл.

Alk переважно означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, пентил або гексил, найбільш переважно метил, етил, пропіл або ізопропіл, найбільш переважно метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

Hal переважно означає F, Cl або Br, найбільш переважно F або Cl.
n переважно означає 0, 1 або 2, більш переважно 0 або 1 і найбільш переважно n означає 0.
p переважно означає 0, 1 або 2, більш переважно 0 або 1 і найбільш переважно p означає 0.
m переважно означає 0, 1 або 2, більш переважно 1 або 2 і найбільш переважно 1.
r переважно означає 0, 1, 2, 3 або 4 і ще більш переважно 0, 1 або 2.

Переважно, сполуки даного винаходу вибирають з групи, що складається з:

Сполука № 1: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 2: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(4-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 3: [(1R)-1-[[2-бут-2-іноіл(пропіл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;

Сполука № 4: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(3-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 5: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 6: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 7: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-іноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 8: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(1-проп-2-еноїліндолін-2-карбоніл)аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 9: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[N-проп-2-еноїл-4-(трифторметоксі)аніліно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

Сполука № 10: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота;

- Сполука № 11: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-іноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 12: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 5 Сполука № 13: [(1R)-1-[[2-[[E]-3-хлорпроп-2-еноіл]-метиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 14: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота
- 10 Сполука № 15: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 16: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 17: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 15 Сполука № 18: [(1R)-1-[[2-[[Z]-бут-2-еноіл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 19: [(1R)-1-[[2-[бут-2-іноіл(етил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 20: [(1R)-1-[[2-[бут-2-іноіл(метил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]-боронова кислота;
- 20 Сполука № 21: (1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(Z)-2-метилбут-2-еноіл]-аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 22: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(E)-2-метилбут-2-еноіл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 25 Сполука № 23: [(1R)-1-[[2-[[E]-бут-2-еноіл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)-етил]боронова кислота;
- Сполука № 24: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(3-метилбут-2-еноіл)-аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 25: [(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]-аміно]етил]боронова кислота;
- 30 Сполука № 26: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]-аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 27: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 35 Сполука № 28: [(1R)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота;
- Сполука № 29: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]етил]-боронова кислота;
- Сполука № 30: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]-2-(4-фторфеніл)етил]боронова кислота;
- 40 Сполука № 31: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]-2-(п-толіл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 32: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 45 Сполука № 33: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 34: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]-боронова кислота;
- Сполука № 35: [(1R)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота;
- 50 Сполука № 36: [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 37: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота;
- 55 Сполука № 38: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 39: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2S)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 40: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 60

- Сполука № 41: [(1R)-1-[[2-(2,3-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 42: [(1R)-1-[[2-(2,5-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- 5 Сполука № 43: [(1R)-1-[[2-(2,6-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 44: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота;
- Сполука № 45: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- 10 Сполука № 46: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 47: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- 15 Сполука № 48: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 49: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 50: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-(E)-4-метоксі-4-оксобут-2-еноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 20 Сполука № 51: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 52: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- 25 Сполука № 53: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіролідин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 54: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіролідин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 55: [(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 30 Сполука № 56: [(1R)-1-[[2-[ціанометил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 57: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 35 Сполука № 58: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-1-проп-2-еноїлпіролідин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 59: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 60: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 40 Сполука № 61: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 62: [(1R)-1-[[2-[[E)-4-(диметиламіно)-4-оксобут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- 45 Сполука № 63: [(1R)-1-[[2-[ціанометил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 64: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил]боронова кислота;
- Сполука № 65: [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 50 Сполука № 66: [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 67: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил]боронова кислота;
- 55 Сполука № 68: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 69: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-дихлорфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 70: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]боронова кислота;
- 60

- Сполука № 71: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 72: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронова кислота;
- 5 Сполука № 73: [(1S)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 74: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронова кислота;
- 10 Сполука № 75: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 76: [(1S)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 77: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- 15 Сполука № 78: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 79: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронова кислота;
- Сполука № 80: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронова кислота;
- 20 Сполука № 81: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронова кислота;
- Сполука № 82: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронова кислота;
- 25 Сполука № 83: [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 84: [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 85: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 30 Сполука № 86: [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 87: [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота;
- 35 Сполука № 88: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(проп-2-еноїламіно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 89: [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 90: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- 40 Сполука № 91: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-[(3R)-7-метил-2,3-дигідробензофуран-3-іл]етил]боронова кислота;
- Сполука № 92: [(1R)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- 45 Сполука № 93: [1-[[2-(2-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 94: [(1R)-1-[[2-(3-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 95: [(1R)-1-[[2-(3,5-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- 50 Сполука № 96: [(1R)-1-[[2-(4-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 97: [(1R)-1-[[2-(3,4-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- 55 Сполука № 98: [(1R)-2-(3-фторфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- Сполука № 99: [(1R)-1-[[2-(3,4-диметокси-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;
- Сполука № 100: [(1R)-2-[(3S)-2,3-дигідробензофуран-3-іл]-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота;
- 60

Сполука № 101: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-3-фенілпропіл]боронова кислота;

Сполука № 102: [(1R)-1-[[2-[3-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;

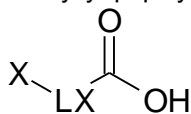
5 Сполука № 103: [(1R)-1-[[2-[4-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота;

Сполука № 104: [(1R)-1-[[2-(4-бром-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2-тієніл)етил]боронова кислота; і

10 Сполука № 105: [(1R)-1-[[2-[[E)-4-(диметиламіно)бут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота,

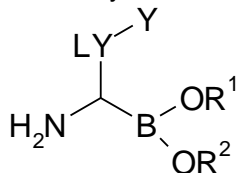
і їх похідних, проліків, сольватів, таутомерів або стереоізомерів, а також фізіологічно прийнятних солей кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

15 Винахід додатково включає спосіб одержання сполук формули (I), як описано вище, і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, який відрізняється тим, що сполуку формули (III)



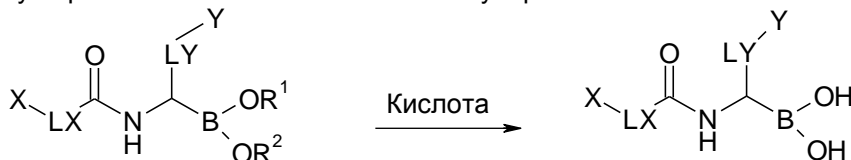
(III)

сполучають зі сполукою формули (IV)



(IV)

20 де всі залишки формули (III) і формули (IV) приймають значення відповідно до вищенаведеного визначення, і де одержану сполуку формули (Ib) потім перетворюють на сполуку формули (Ia) шляхом обробки HCl, HBr, HI і/або ТФО за присутності або відсутності надлишку боронової кислоти з низькою молекулярною масою



(Ib)

(Ia)

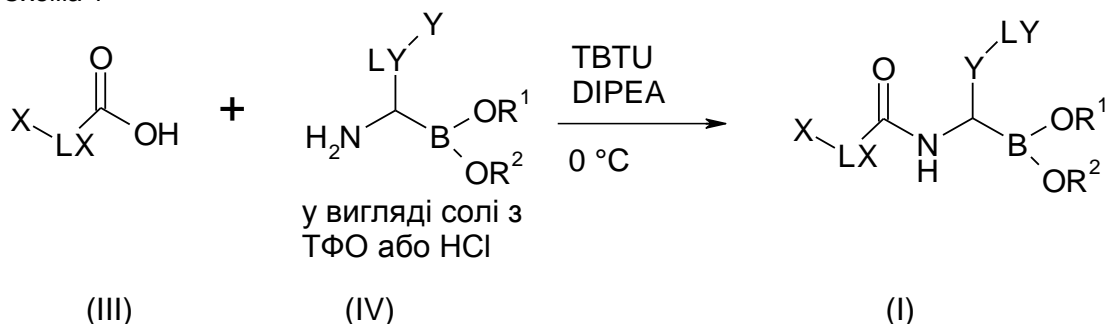
Наступні скорочення відносяться до скорочень, що використовуються нижче:

25 АсОН (оцтова кислота), BINAP (2,2'-біс(бісфенілфосфіно)-1,1'-бінафталін), dba (дибензиліденацетон), tBu (трет-бутил), tBuOK (трет-бутилат калію), CDI (1,1'-карбонілдіімідазол), DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен), DCC (дициклогексилкарбодіїмід), ДХМ (дихлорметан), DIAD (діізобутилазодикарбоксилат), DIC (діізопропілкарбодіїмід), DIEA (діізопропілетиламін), DMA (диметилацетамід), DMAP (4-диметиламінопіридин), ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФА (N, N-диметилформамід), EDC.HCl (гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмиду), EtOAc (етилацетат), EtOH (етанол), г (грам), сHex (циклогексан), HATU (гексафторфосфат диметиламіно-([1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)-метиле-н-диметиламонію), HOBt (N-гідроксибензотриазол), ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), год. (година), МГц (мегагерц), MeOH (метанол), хв. (хвилина), мл (мілілітр), ммоль (мілімоль), мМ (мілімолярний), т.пл. (температура плавлення), МС (мас-спектрометрія), 35 MW (мікрохвильовий), NMM (N-метилморфолін), ЯМР (ядерний магнітний резонанс), NBS (N-бромсукцинімід), PBS (забуферений фосфатом сольовий розчин), PMB (пара-метоксибензил), PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-оксотрипіролідинофосфонію), КТ (кімнатна температура), TBAF (фторид тетрабутиламонію), TBTU (тетрафторборат N, N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-іл)уронію), ТЗР (ангідрид пропанфосфонової кислоти), TEA (триетиламін), 40 ТФО (трифтороцтова кислота), ТГФ (тетрагідрофуран), PetEther (петролейний ефір), TBME

(трет-бутилметиловий ефір), ТШХ (тонкошарова хроматографія), TMS (триметилсиліл), TMSI (триметилсилілійодид), УФ (ультрафіолет).

Загалом, сполуки формули (I), де всі залишки визначені, як зазначено вище, можна одержати зі сполуки формули (III), як представлено на схемі 1.

5 Схеми 1

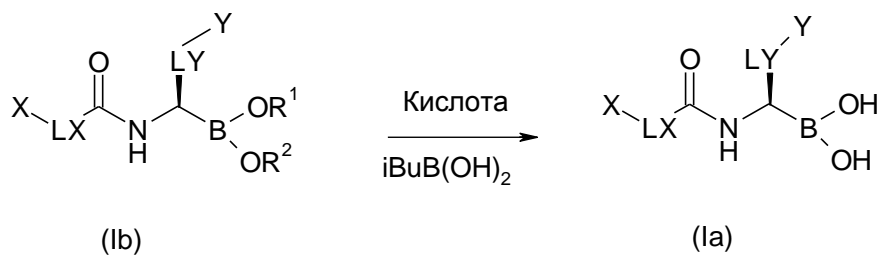


Перша стадія полягає у реакції сполуки формули (III), де X і LX визначені, як зазначено вище, зі сполукою формули (IV), де R¹, R², LY і Y визначені, як зазначено вище. Реакцію здійснюють, використовуючи умови і методи, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки для одержання амідів з карбонової кислоти зі стандартними агентами сполучення, такими як, але не обмежуючись тільки ними, NATU, TBTU, 1-алкіл-2-хлорпіридинієва сіль на полімерній підкладці (реагент Мікайама на полімерній підкладці), йодид 1-метил-2-хлорпіридинію (реагент Мікайама), карбодіімід (такий як DCC, DIC, EDC) і HOBT, PyBOP® і інші такі реагенти, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, переважно TBTU, за присутності або відсутності основ, таких як TEA, DIEA, NMM, морфолін на полімерній підкладці, переважно DIEA, у придатному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або ДМФА, при температурі між -10 °C і 50 °C, переважно при 0 °C, протягом декількох годин, наприклад, від однієї години до 24 год. Альтернативно, сполуки формули (III) можуть бути перетворені на похідні карбонової кислоти, такі як ацилгалогеніди або ангідриди, за допомогою методів, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки, таких як, але не обмежуючись тільки ними, обробка SOCl₂, POCl₃, PCl₅, (COCl)₂, за присутності або відсутності каталітичних кількостей ДМФА, за присутності або відсутності придатного розчинника, такого як толуол, ДХМ, ТГФ, при підвищенні температури від 20 °C до 100 °C, переважно при 50 °C, протягом декількох годин, наприклад, від однієї години до 24 год. Перетворення похідних карбонової кислоти на сполуки формули (I), може бути досягнуто, використовуючи умови і методи, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки для одержання амідів з похідних карбонової кислоти (як, наприклад, ацилхлорид) з алкіламінами, за присутності основ, таких як TEA, DIEA, NMM, у придатному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або ДМФА, при підвищенні температури від 20 °C до 100 °C, переважно при 50 °C, протягом декількох годин, наприклад, від однієї години до 24 год.

В описаному вище способі реакцію між сполукою формули (III) і сполукою формули (IV) переважно здійснюють за присутності агента сполучення, вибраного з NATU, TBTU, 1-алкіл-2-хлорпіридинієвої солі на полімерній підкладці (реагент Мікайама на полімерній підкладці), йодиду 1-метил-2-хлорпіридинію (реагент Мікайама), карбодііміду.

Сполуки формули (Ia), де LX, X, LY і Y визначені, як зазначено вище, і де R¹ і R² означають H, можна одержати, виходячи зі сполук формули (Ib), використовуючи способи, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки для гідролізу складних боронових ефірів, такі як, але не обмежуючись тільки ними, обробка HCl, HBr, HI, ТФО за присутності або відсутності надлишку боронової кислоти з низькою молекулярною масою, такої як, але не обмежуючись тільки нею, і-БуВ(OH)₂ (схеми 2).

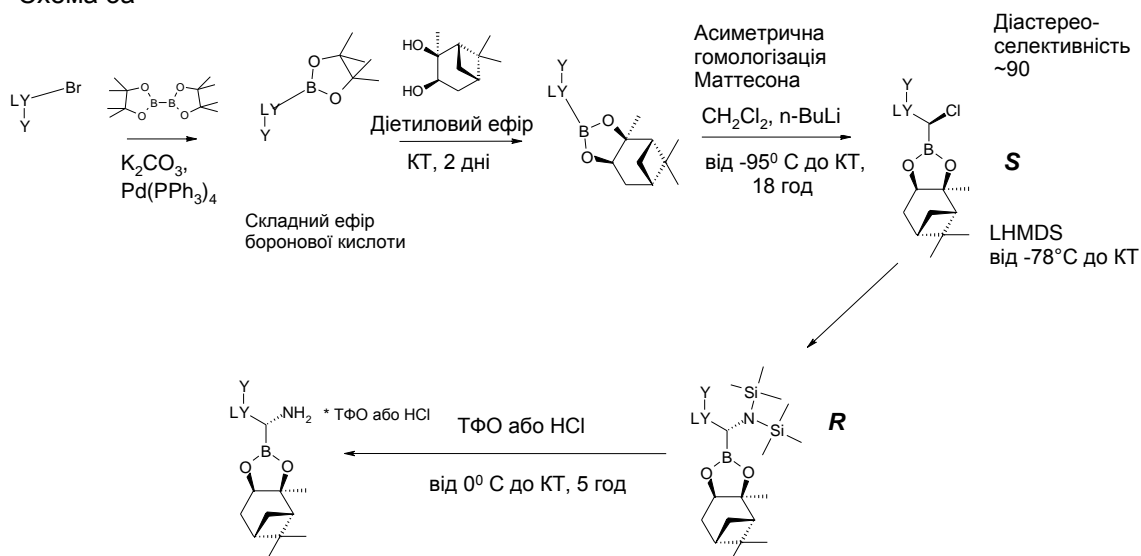
Схема 2



Сполуки формули (III) або (IV) є або комерційно доступними, або можна одержати за допомогою методів, які добре відомі спеціалістам у даній галузі техніки.

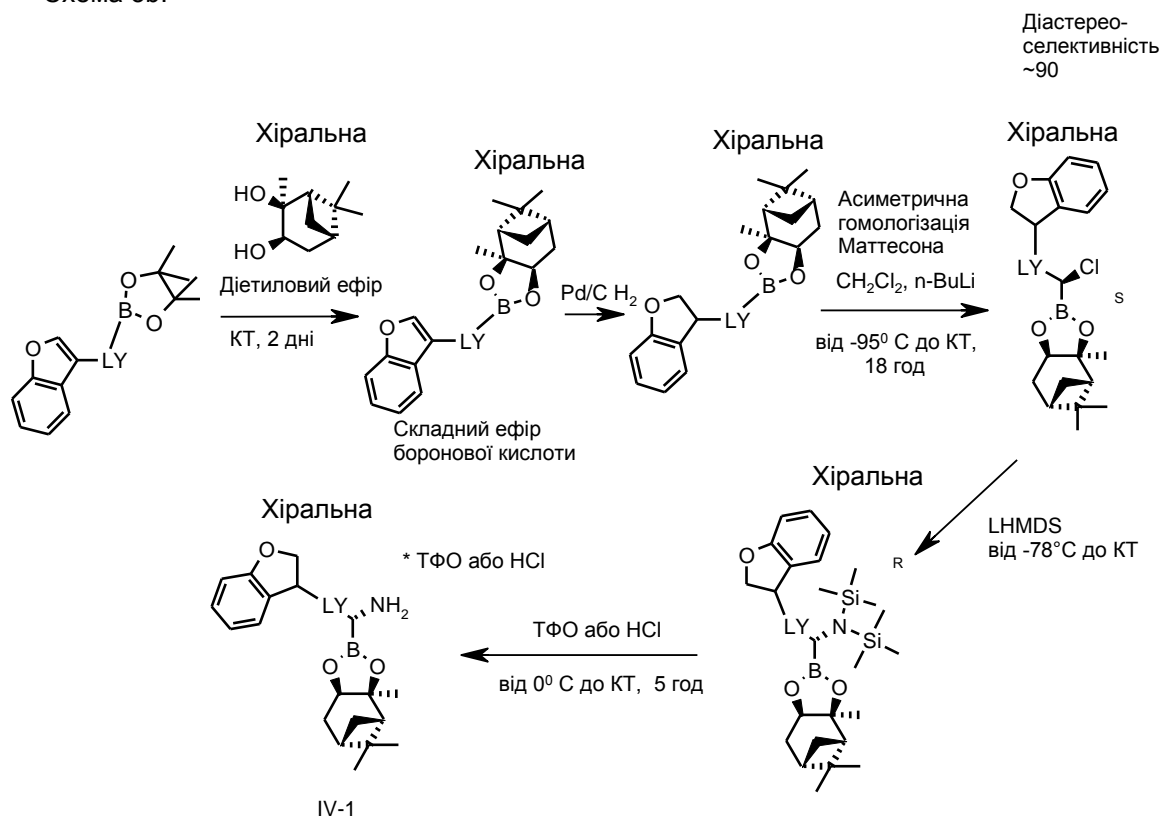
Загалом, сполуки формули (IV) доступні, наприклад, за наступною схемою 3а:

Схема 3а



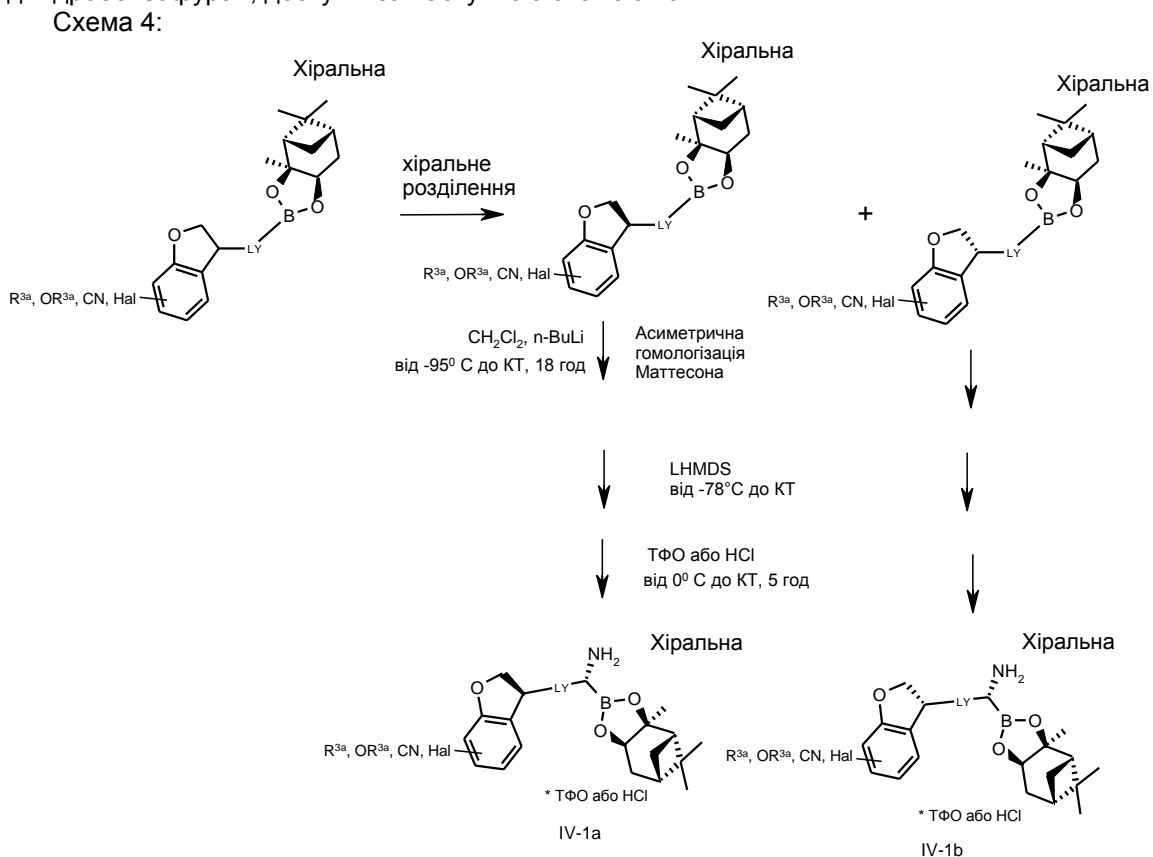
Сполуки формули (IV-1), де Y означає 2,3-дигідробензофуран-3-іл, доступні, наприклад, за наступною схемою 3b:

Схема 3b:



У цьому випадку типово утворюються обидва ізомери в 3 положенні 2,3-дигідробензофурану.

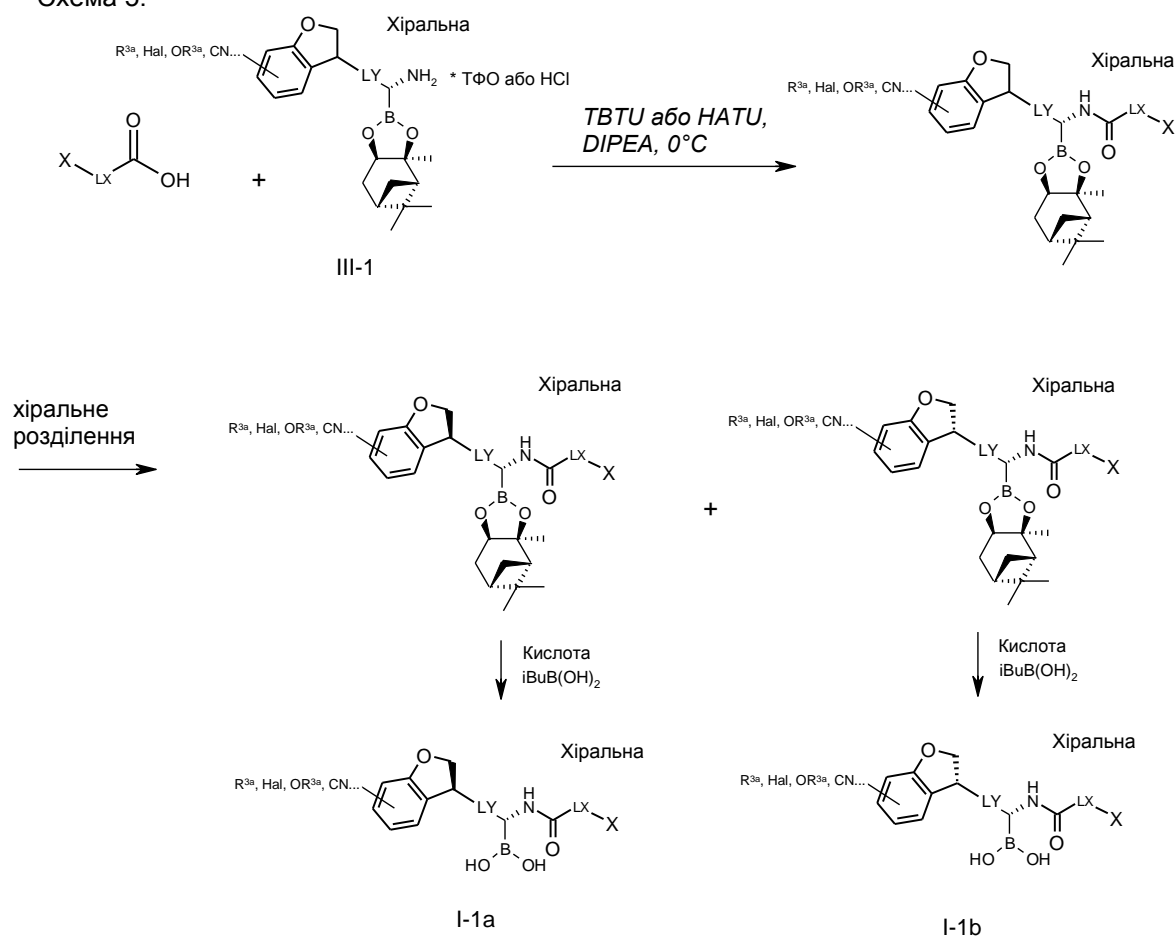
5 Аміноборонові кислоти формули IV-1a або IV-1b, що містять стереохімічно чистий 2,3-дигідробензофуран, доступні за наступною схемою 4a:



Сполуки формули I-1a і I-1b, де Y означає 2,3-дигідробензофуран-3-іл, доступні, наприклад,

за наступною схемою 5:

Схема 5:



Хіральне розділення можна здійснити, наприклад, за допомогою хіральної ВЕРХ.

5. Сполуки формули (III) доступні, наприклад, за наступними схемами 4-1, 5-1, 6-1, 7-1, 8-1, 9-1, 10-1 або 11-1:

Для сполук формули (IIIa):

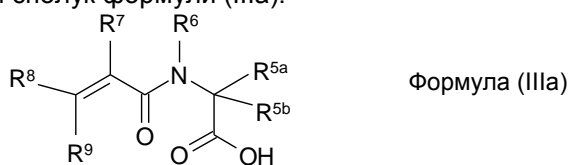
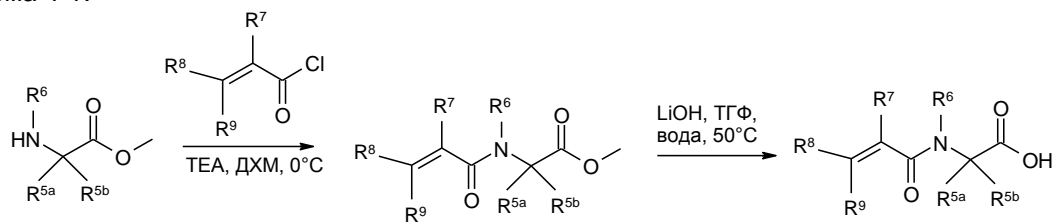
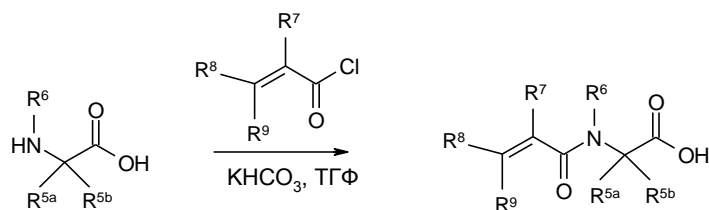


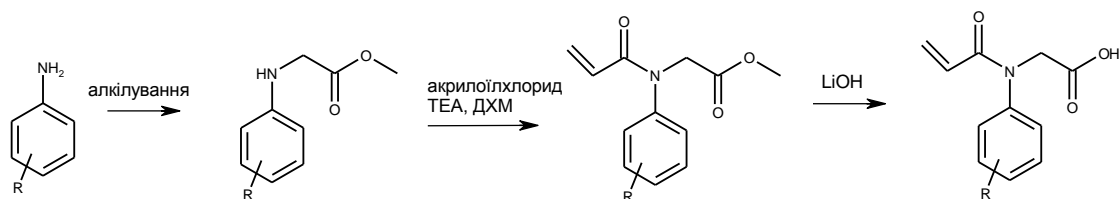
Схема 4-1:



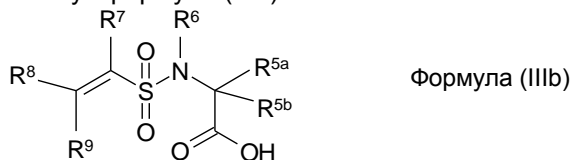
або



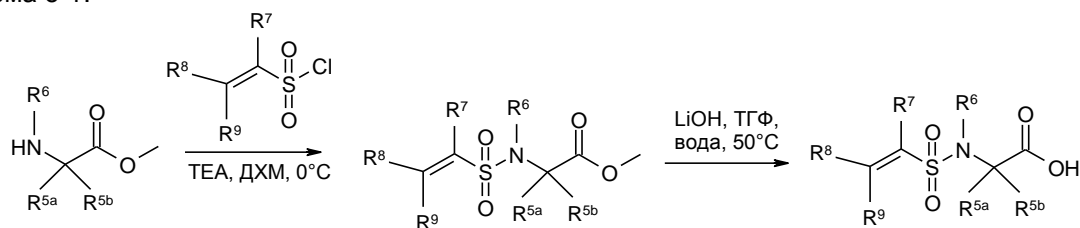
або



Для сполук формули (IIIb):



5
Схема 5-1:



Для сполук формули (IIIc):

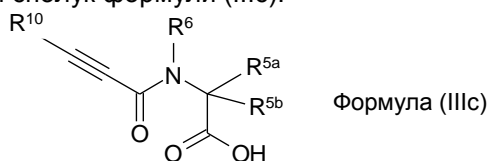
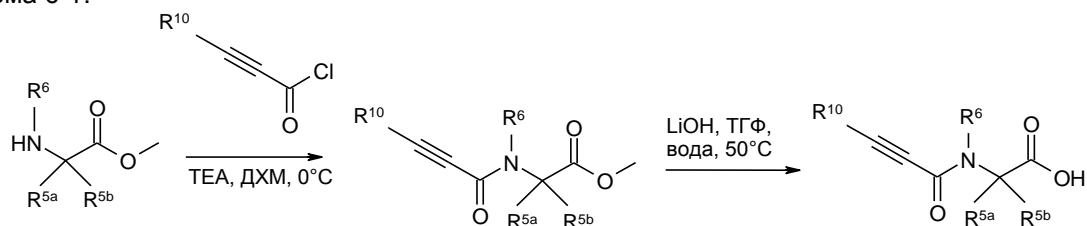


Схема 6-1:



10

Для сполук формули (IIId):

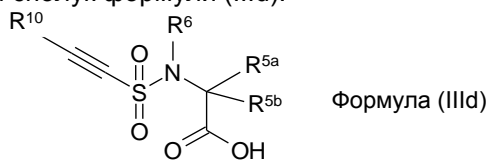
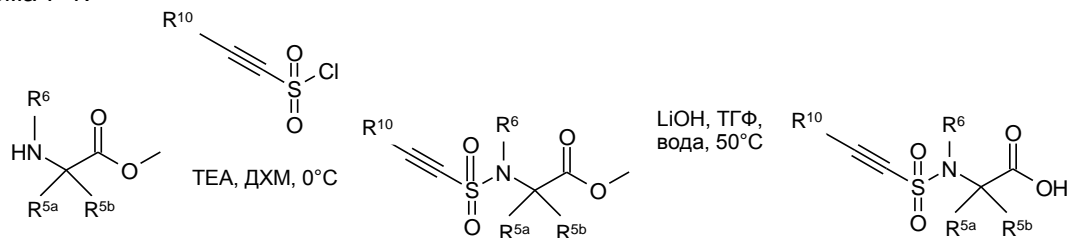


Схема 7-1:



15

Для сполук формули (IIIe):

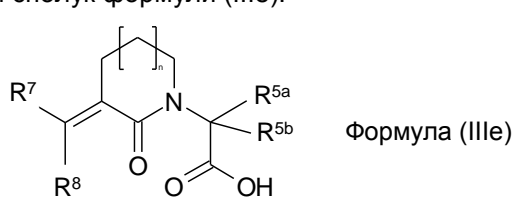
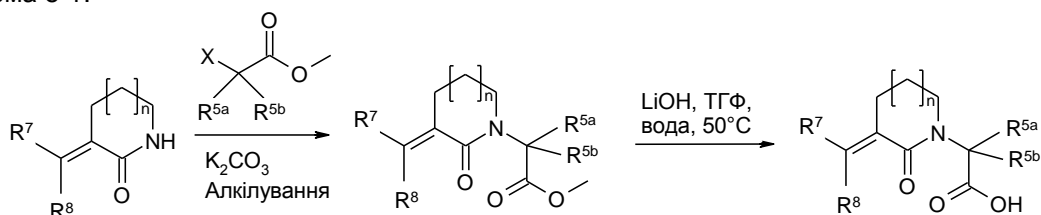
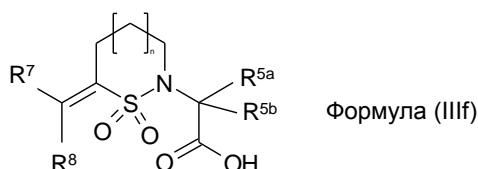


Схема 8-1:



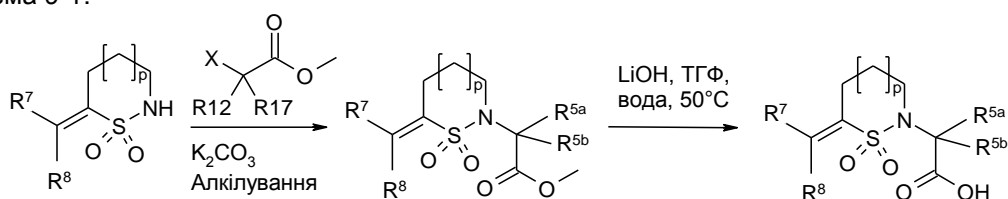
з X, що означає, наприклад, I, Br або Cl.

Для сполук формули (III f):



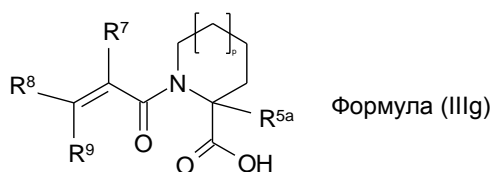
5

Схема 9-1:



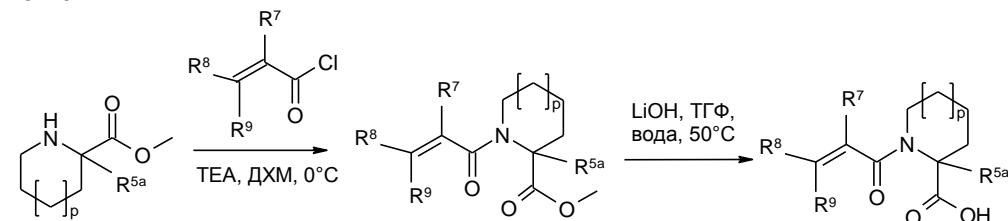
з X, що означає, наприклад, I, Br або Cl.

Для сполук формули (III g):

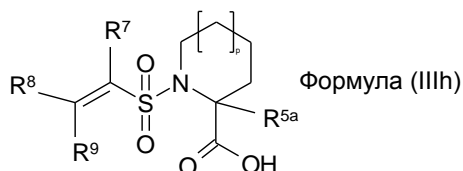


10

Схема 10-1:

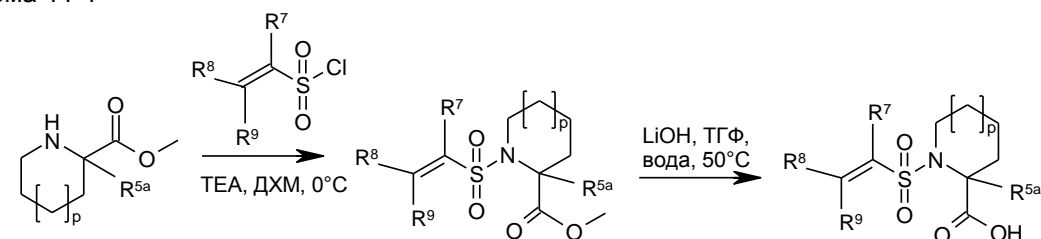


Для сполук формули (III h):



15

Схема 11-1



Якщо представлений вище набір загальних методів синтезу не застосований для одержання сполук відповідно до формули (I) і/або необхідних проміжних сполук для синтезу

сполук формули (I), слід використовувати придатні методи одержання, відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

Загалом, шляхи синтезу будь-яких індивідуальних сполук формули (I) будуть залежати від специфічних замісників кожної молекули і від доступності необхідних проміжних сполук; в свою чергу, такі фактори зрозумілі для спеціалістів в даній галузі техніки. Щодо всіх методів захисту і зняття захисту див. Philip J. Kocienski, в "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 і, Theodora W. Greene і Peter G. M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3-є вид. 1999.

Сполуки даного винаходу можна виділити в асоціації з молекулами розчинника шляхом кристалізації при упарюванні придатного розчинника. Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполук формули (I), які містять основний центр, можна одержати загальноприйнятим способом. Наприклад, розчин вільної основи можна обробити придатною кислотою, або чистою, або в придатному розчині, і одержану в результаті сіль виділити або шляхом фільтрування, або шляхом упарювання у вакуумі розчинника реакції. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можна одержати аналогічним чином шляхом обробки розчину сполук формули (I), які містять кислотний центр, придатною основою. Обидва типи солей можна утворювати або взаємно перетворювати з використанням методик на основі іонообмінних смол.

Залежно від використовуваних умов, час реакцій загалом знаходиться в інтервалі від декількох хвилин до 14 днів, і температура реакцій знаходиться в діапазоні між приблизно -30 °C і 140 °C, як правило, між -10 °C і 90 °C, зокрема, між приблизно 0 °C і приблизно 70 °C.

Крім того, сполуки формули (I) можна одержати шляхом вивільнення сполук формули (I) з однієї з їх функціональних похідних шляхом обробки сольволізуючим або гідрогенолізуючим агентом.

Кращими вихідними речовинами для сольволізу або гідрогенолізу є ті, які відповідають формулі (I), але містять відповідні захищені аміно і/або гідроксильні групи замість однієї або декількох вільних аміно і/або гідроксильних груп, переважно ті, які несуть аміно-захисну групу замість атома Н, приєданого до атома N, зокрема, ті, які несуть R'-N групу, в якій R' означає аміно-захисну групу замість HN групи, і/або ті, які несуть гідроксил-захисну групу замість атома Н гідроксильної групи, наприклад, ті, які відповідають формулі (I), але несуть -COOR" групу, в якій R" означає гідроксил-захисну групу замість -COOH групи.

Також існує можливість присутності в молекулі вихідної речовини множини - однакових або різних - захищених аміно і/або гідроксильних груп. Якщо присутні захисні групи відрізняються одна від одної, то в багатьох випадках вони можуть бути відщеплені селективно.

Термін "аміно-захисна група" загалом відомий і відноситься до груп, які є придатними для захисту (блокування) аміногрупи від хімічних реакцій, але які легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є, зокрема, незаміщена або заміщена ацильна, арильна, аралкоксиметильна або аралкільна група. Оскільки аміно-захисні групи видаляють після бажаної реакції (або послідовності реакцій), то їх тип і розмір не є, крім того, критичними; однак, перевага віддається тим, які містять 1-20, зокрема, 1-8, атомів вуглецю. Термін "ацильна група" слід розуміти в найширшому смислі у зв'язку з даним способом. Він включає ацильні групи, похідні аліфатичних, араліфатичних, ароматичних або гетероциклічних карбонових кислот або сульфонових кислот, і, зокрема, алкоксикарбонільні, арилоксикарбонільні і особливо аралкоксикарбонільні групи. Прикладами таких ацильних груп є алканойл, такий як ацетил, пропіоніл і бутирил; аралканойл, такий як фенілацетил; ароїл, такий як бензойл і толіл; арилоксиалканойл, такий як POA; алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, BOC (трет-бутоксикарбоніл) і 2-йодетоксикарбоніл; аралкоксикарбоніл, такий як CBZ ("карбобензоксид"), 4-метоксибензилоксикарбоніл і Fmoc; і арилсульфоніл, такий як Mtr. Кращими аміно-захисними групами є BOC і Mtr, крім того CBZ, Fmoc, бензил і ацетил.

Термін "гідроксил-захисна група" також загалом відомий і відноситься до груп, які є придатними для захисту гідроксильної групи від хімічних реакцій, але легко видаляються після того, як бажана хімічна реакція була проведена в іншій частині молекули. Типовими такими групами є вищезгадані незаміщені або заміщені арильна, аралкільна або ацильна групи, крім того, також алкільні групи. Природа і розмір гідроксил-захисних груп не є критичними, оскільки їх знову видаляють після бажаної хімічної реакції або послідовності реакцій; перевага віддається групам, які містять 1-20, зокрема, 1-10, атомів вуглецю. Прикладами гідроксил-захисних груп є, серед іншого, бензил, 4-метоксибензил, п-нітробензойл, п-толуолсульфоніл, трет-бутил і ацетил, де бензил і трет-бутил є особливо кращими.

Термін "сольвати сполук" розуміють у значенні аддукції молекул інертного розчинника на

сполуках, які утворюються завдяки силі їх взаємного притягання. Сольватами є, наприклад, моно- або дигідрати або алкоголяти.

Сполуки формули (I) вивільняють з їх функціональних похідних – залежно від використовуваних захисних груп – наприклад, з застосуванням сильних кислот, переважно з застосуванням ТФО або перхлорної кислоти, але також з застосуванням інших сильних неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота або сірчана кислота, сильних органічних карбонових кислот, таких як трихлороцтова кислота, або сульфонових кислот, таких як бензол- або п-толуолсульфонові кислоти. Присутність додаткового інертного розчинника можлива, але не завжди необхідна. Придатними інертними розчинниками переважно є органічні, наприклад, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, прості ефіри, такі як ТГФ або діоксан, аміді, такі як ДМФА, галогеновані вуглеводні, такі як ДХМ, крім того, також спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол, і вода. Крім того, придатними є суміші вищезазначених розчинників. ТФО переважно використовують в надлишку без додавання додаткового розчинника, і перхлорну кислоту переважно використовують в формі суміші оцтової кислоти і 70 % перхлорної кислоти у співвідношенні 9:1. Температура реакцій для здійснення розщеплення переважно знаходиться між приблизно 0 і приблизно 50 °C, переважно між 15 і 30 °C (КТ).

ВОС, OBut і Mtr групи можна, наприклад, переважно відщеплювати з використанням ТФО в ДХМ або з використанням приблизно 3 – 5 н. HCl в діоксані при 15-30 °C, і FMOС групу можна відщеплювати з використанням приблизно 5 – 50 %-вого розчину диметиламіну, діетиламіну або піперидину в ДМФА при 15-30 °C.

Захисні групи, які можна видалити гідрогенолітично (наприклад, CBZ, бензил або вивільнення амідіно групи з її оксидіазольної похідної), можна відщепити, наприклад, шляхом обробки воднем за присутності каталізатора (наприклад, каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій, переважно на підкладці, такій як вугілля). При цьому придатними розчинниками є розчинники, зазначені вище, зокрема, наприклад, спирти, такі як метанол або етанол, або аміді, такі як ДМФА. Гідрогеноліз звичайно проводять при температурах між приблизно 0 і 100 °C і тиску між приблизно 1 і 200 бар, переважно при 20-30 °C і 1-10 бар. Гідрогеноліз CBZ групи відбувається успішно, наприклад, на 5-10 % Pd/C в метанолі або з використанням форміату амонію (замість водню) на Pd/C в суміші метанол/ДМФА при 20-30 °C.

Прикладами придатних інертних розчинників є вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксиліл; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, трифторметилбензол, хлороформ або ДХМ; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол або трет-бутанол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; прості гліколеві ефіри, такі як монометилловий або моноетилловий ефір етиленгліколю або диметилловий ефір етиленгліколю (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; аміді, такі як ацетамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон (NMP) або диметилформамід (ДМФА); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); сірковуглець; карбонові кислоти, такі як мурашина кислота або оцтова кислота; нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як EtOAc, або суміші зазначених розчинників.

Складні ефіри можна омилити, наприклад, використовуючи LiOH, NaOH або KOH у воді, суміші вода/ТГФ, вода/ТГФ/етанол або вода/діоксан, при температурах між 0 і 100 °C. Крім того, складний ефір можна гідролізувати, наприклад, використовуючи оцтову кислоту, ТФО або HCl.

Крім того, вільні аміногрупи можна ацилювати загальноприйнятим способом, використовуючи ацилхлорид або ангідрид, або алкілювати, використовуючи незаміщений або заміщений галогенід, або піддавати реакції з $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, переважно в інертному розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ, і/або за присутності основи, такої як триетиламін або піридин, при температурах між -60 °C і +30 °C.

Для всього опису, термін відхідна група переважно означає Cl, Br, I або реакційноздатно модифіковану OH групу, таку як, наприклад, активована складноефірна, імідазолідна група або алкілсульфонілокси, що містить 1-6 атомів вуглецю (переважно метилсульфонілокси або трифторметилсульфонілокси) або арилсульфонілокси, що містить 6-10 атомів вуглецю (переважно феніл- або п-толілсульфонілокси).

Радикали цього типу для активації карбоксильної групи в типових реакціях ацилювання описані в літературі (наприклад, в стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методи органічної хімії], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Активовані складні ефіри переважно утворюють *in situ*, наприклад, шляхом додавання HOBT або N-гідроксисукциніміду.

Термін "фармацевтично придатні похідні" означає, наприклад, солі сполук формули I і так

називані проліки сполук.

Термін "пролікарські похідні" розуміють у значенні сполук формули I, які були модифіковані за допомогою, наприклад, алкільних або ацильних груп, цукрів або олігопептидів і які легко розщеплюються в організмі з утворенням активних сполук.

5 Це поняття також включає здатні біорозкладатись полімерні похідні сполук відповідно до винаходу, як описано, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Даний винахід відноситься до способу одержання сполук відповідно до формули (I) і споріднених формул.

10 Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну сполуку формули (I), де всі залишки мають значення відповідно до вищенаведеного визначення, або її похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, як активний компонент, разом з фармацевтично прийнятним носієм.

15 В рамках даного винаходу термін "фармацевтична композиція" відноситься до композиції або продукту, що містить один або декілька активних компонентів, і один або декілька інертних компонентів, які складають носій, а також будь-якого продукту, який одержують, безпосередньо або опосередковано, шляхом об'єднання, комплексоутворення або поєднання будь-яких двох або більше компонентів, або шляхом розділення одного або декількох компонентів, або за допомогою інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох компонентів. Відповідно, 20 фармацевтичні композиції даного винаходу охоплюють будь-яку композицію, одержану шлях змішування принаймні однієї сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія, наповнювача або середовища для лікарського засобу. Фармацевтичні композиції даного винаходу також охоплюють будь-яку композицію, яка додатково містить другий активний компонент або його похідні, проліки, сольвати, таутомери або стереоізомери, а також 25 фізіологічно прийнятні солі кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, де другий активний компонент є іншим, ніж сполука формули (I), де всі залишки визначені вище.

Винахід відноситься до сполук відповідно до формули (I) або будь-яких особливих варіантів здійснення, описаних вище, і їх фармацевтично застосовним солей, таутомерів, сольватів і 30 стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування для лікування і/або профілактики (запобігання) аномалії імунорегуляції або гематологічних злоякісних пухлин.

В рамках даного винаходу аномалія імунорегуляції являє собою аутоімунне або хронічне запальне захворювання, яке вибране з групи, що складається з системного червоного вовчака, хронічного ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, 35 бічного аміотрофічного склерозу (ALS), атеросклерозу, склеродермії, аутоімунного гепатиту, синдрому Шегрена, вовчакового нефриту, гломерулонефриту, ревматоїдного артриту, псоріазу, міастенії гравіс, Ig A-нефропатії, васкуліту, відторгнення трансплантата, міозиту, хвороби Шенлейн-Геноха і астми; і гематологічна злоякісна пухлина являє собою захворювання, вибране з групи, що складається з множинної мієломи, хронічної лімфоїдної лейкемії, гострої 40 мієлоїдної лейкемії, мантийноклітинної лімфоми.

Винахід відноситься до сполук відповідно до формули (I) або будь-яких особливих варіантів здійснення, описаних вище, і їх похідних, проліків, сольватів, таутомерів або стереоізомерів, а також фізіологічно прийнятних солей кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування для попередження і/або лікування медичних станів, які 45 викликані інгібуванням LMP7. Також винахід відноситься до сполук відповідно до формули (I) або будь-яких особливих варіантів здійснення, описаних вище, і їх похідних, проліків, сольватів, таутомерів або стереоізомерів, а також фізіологічно прийнятних солей кожного з вищезазначених, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, для застосування для попередження і/або лікування аномалії імунорегуляції або гематологічних злоякісних пухлин. 50 Зокрема, у таких випадках, де аномалія імунорегуляції вибрана з бічного аміотрофічного склерозу, синдрому Шегрена, системного еритематозного вовчака, вовчакового нефриту, гломерулонефриту, ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, остеоартриту, атеросклерозу, псоріазу, міастенії гравіс, фіброзу шкіри, фіброзу нирок, 55 фіброзу серця, фіброзу печінки, фіброзу легень, Ig A-нефропатії, васкуліту, відторгнення трансплантата, гематологічних злоякісних пухлин і астми.

Фармацевтичні препарати можна використовувати як лікарські засоби для лікування людей і в ветеринарії.

60 Даний винахід додатково відноситься до набору (комплекту), який складається з окремих упаковок

(а) ефективної кількості сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях,

i

(б) ефективної кількості додаткового активного компонента лікарського засобу.

5 Фармацевтичні солі і інші форми

Зазначені сполуки формули (I) можна застосовувати в їх заключній несолевій формі. З іншого боку, даний винахід також відноситься до застосування таких сполук в формі їх фармацевтично прийнятних солей, які можна одержати з різних органічних і неорганічних кислот і основ за допомогою методик, відомих в даній галузі техніки. Фармацевтично прийнятні солеві форми сполук формули I головним чином одержують загальноприйнятими методами. Якщо сполука формули I містить кислотний центр, такий як карбоксильна група, одну з її придатних солей можна утворити за реакцією сполуки з придатною основою з одержанням відповідної солі приєднання основи. Такими основами є, наприклад, гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксид калію і гідроксид натрію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію і гідроксид кальцію; і різні органічні основи, такі як піперидин, діетаноламін і N-метилглюкамін (меглюмін), бензатин, холін, діетаноламін, етилендіамін, бенетамін, діетиламін, піперазин, лізин, L-аргінін, аміак, триетаноламін, бетаїн, етаноламін, морфолін і трометамін. У випадку певних сполук формули I, які містять основний центр, солі приєднання кислоти можна утворити шляхом обробки цих сполук фармацевтично прийнятними органічними і неорганічними кислотами, наприклад, галогеноводнями, такими як хлороводень або бромоводень, іншими мінеральними кислотами і їх відповідними солями, такими як сульфат, нітрат або фосфат і т.п., і алкіл- і моноарилсульфонатами, такими як метансульфонат, етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат, і іншими органічними кислотами і їх відповідними солями, такими як карбонат, ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат і т.п. Відповідно, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти сполук формули I включають наступні солі, але не обмежуючись тільки ними: ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, камфорат, камфорсульфонат, капрат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, цикламат, цинамат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, гліколат, фумарат, галактерат (із слизової кислоти), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізетіонат, ізобутират, лактат, лактобінат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат. Переважно, обидва типи солей можна утворювати або взаємно перетворювати з використанням методик на основі іонообмінних смол.

Крім того, основні солі сполук формули I включають, але не обмежуючись тільки ними, солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію, натрію і цинку. Серед вищезазначених солей перевагу віддають солям амонію; солям лужних металів натрію і калію, і солям лужноземельних металів кальцію і магнію. Солі сполук формули I які одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуючись тільки ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, також включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, і основні іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, хлорпрокаїн, холін, N, N'-добензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетаноламін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лідокаїн, лізин, меглюмін (N-метил-D-глюкамін), морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетаноламін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін і трис(гідроксиметил)метиламін (трометамін).

Сполуки формули I даного винаходу, які містять основні N2-вмісні групи, можна кватернізувати з використанням агентів, таких як (C1-C4)алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-, ізопропіл- і трет-бутил-хлорид, -бромід і -йодид; ді(C1-C4)алкілсульфати, наприклад, диметил-, діетил- і діаміл-сульфат; (C10-C18)алкілгалогеніди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарил-хлорид, -бромід і -йодид; і арил(C1-C4)алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. З використанням таких солей можна одержати як розчинні у воді, так і розчинні в маслі сполуки формули I.

Кращі фармацевтичні солі, серед згаданих вище, включають, але не обмежуючись тільки ними, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемісукцинат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, ізетіонат, манделат, меглюмін, нітрат, олеат, фосфонат, півалат,

фосфат натрію, стеарат, сульфат, сульфосаліцилат, тартрат, тіомалат, тозилат і трометамін.

Солі приєднання кислоти основних сполук формули (I) одержують шляхом приведення в контакт форми вільних основ з достатньою кількістю бажаної кислоти, викликаючи утворення солі загальноприйнятим способом. Вільну основу можна регенерувати шляхом приведення в контакт солевої форми з основою і виділення вільної основи загальноприйнятим способом. Форми вільної основи в деякій мірі відрізняються від своїх відповідних сольових форм своїми певними фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках; для цілей винаходу, проте, в усьому іншому солі відповідають своїм відповідним вільним основним формам.

Як вже згадувалося, фармацевтично прийнятні солі приєднання основи сполук формули I утворюють з металами або амінами, такими, як лужні метали і лужноземельні метали або органічні аміни. Кращими металами є натрій, калій, магній і кальцій. Кращими органічними амінами є N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метил-D-глюкамін і прокаїн.

Солі приєднання основи кислих сполук формули I одержують шляхом приведення в контакт вільної кислотної форми з достатньою кількістю бажаної основи, викликаючи утворення солі загальноприйнятим способом. Вільну кислоту можна регенерувати шляхом приведення в контакт солевої форми з кислотою і виділення вільної кислоти загальноприйнятим способом. Вільні кислотні форми в деякій мірі відрізняються від своїх відповідних сольових форм своїми певними фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках; для цілей винаходу, проте, в усьому іншому солі відповідають своїм відповідним вільним кислотним формам.

Якщо сполука формули (I) містить більше, ніж одну групу, яка здатна до утворення фармацевтично прийнятних солей цього типу, то формула I також охоплює складені солі. Наприклад, типові форми складених солей включають, але не обмежуючись тільки ними, бітартрат, діацетат, дифумарат, димеглюмін, дифосфат, динатрій і тригідрохлорид.

У світлі описаного вище можна побачити, що термін "фармацевтично прийнятна сіль" в контексті даної заявки розуміють у значенні активного компонента, який включає сполуку формули I в формі однієї з її солей, зокрема, якщо зазначена сольова форма надає активного компоненту покращені фармакокінетичні властивості в порівнянні з вільною формою активного компонента або будь-якою іншою сольовою формою активного компонента, що використовувалася раніше. Фармацевтично прийнятна сольова форма активного компонента може також вперше забезпечувати бажану фармакокінетичну властивість даному активному компоненту, яку він раніше не мав, а також може навіть позитивно впливати на фармакодинаміку даного активного компонента щодо його терапевтичної ефективності в організмі.

Завдяки своїй молекулярній структурі, сполуки формули (I) є хіральними і, відповідно, можуть зустрічатися в різних енантіомernihих формах. Тому вони можуть існувати в рацемічній або в оптично активній формі.

Оскільки фармацевтична активність рацематів або стереоізомерів сполук відповідно до винаходу може відрізнятися, то може бути бажаним застосовувати енантіомери. В цих випадках кінцевий продукт або навіть проміжні сполуки можуть бути розділені на енантіомерні сполуки за допомогою хімічних або фізичних способів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, або навіть використовуватися як такі в синтезі.

У випадку рацемічних амінів, діастереомери утворюють із суміші за реакцією з оптично активним розділяючим агентом. Прикладами придатних розділяючих агентів є оптично активні кислоти, такі як (R) і (S) форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, придатних N-захищених амінокислот (наприклад, N-бензоїлпроліну або N-бензолсульфонілпроліну), або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти. Також кращим є хроматографічне розділення енантіомерів за допомогою оптично активного розділяючого агента (наприклад, динітробензоїлфенілгліцину, триацетату целюлози або інших похідних вуглеводнів або хіральних дериватизованих метакрилатних полімерів, іміобілізованих на силікагелі). Придатними для цієї мети елюентами є водні або спиртові суміші розчинників, такі як, наприклад, гексан/ізопропанол/ацетонітріл, наприклад, у співвідношенні 82:15:3.

Крім того, винахід відноситься до застосування сполук формули I і споріднених формул в комбінації з принаймні одним додатковим активним компонентом лікарського засобу, переважно лікарськими засобами, застосовуваними для лікування розсіяного склерозу, такими як кладрибін, або іншим засобом, що вводиться спільно, таким як інтерферон, наприклад, пегільовані або неpegільовані інтерферони, переважно інтерферон бета, і/або зі сполуками, які

покращують функцію судин, або в комбінації з імуномодуючими засобами, такими як, наприклад, фінголімод; циклоспорини, рапаміцини або аскомицини, або їх імуносупресивні аналоги, наприклад, циклоспорин А, циклоспорин G, FK-506, ABT-281, ASM981, рапаміцин, 40-О-(2-гідроксі)етил-рапаміцин і т.д.; кортикостероїди; циклофосфамід; азатіопрен; метотрексат; 5 лефлуномід; мізорибін; мікофенолова кислота; мікофенолят мофетил; 15-дезоксиспергуалін; дифлукортолон валерат; дифлупреднат; алклометазон дипропіонат; амцинонід; амсакрин; аспарагіназа; азатіоприн; базиліксимаб; беклометазон дипропіонат; бетаметазон; бетаметазон ацетат; бетаметазон дипропіонат; бетаметазон натрій фосфат; бетаметазон валерат; будесонід; каптоприл; хлорметин хлоргідрат; кладрибін; клобетазол пропіонат; кортизон ацетат; 10 кортивазол; циклофосфамід; цитарабін; даклізумаб; дактиноміцин; дезонід; дезоксиметазон; дексаметазон; дексаметазон ацетат; дексаметазон ізонікотинат; дексаметазон натрій метасульфобензоат; дексаметазон фосфат; дексаметазон тебутат; дихлоризон ацетат; доксорубіцин хлоргідрат; епірубіцин хлоргідрат; флуклоролон ацетонід; флуорокортизон ацетат; флуороксикортид; флуметазон півалат; флунізолід; флуоцинолон ацетонід; флуоцинонід; 15 флуокортолон; флуокортолон гексаноат; флуокортолон півалат; флуорометолон; флупредніден ацетат; флутиказон пропіонат; гемцитабін хлоргідрат; галцинонід; гідрокортизон; гідрокортизон ацетат; гідрокортизон бутират; гідрокортизон гемісукцинат; мельфалан; мепреднізон; меркапопурин; метипреднізолон; метипреднізолон ацетат; метипреднізолон гемісукцинат; мізопростол; муромонаб-cd3; мікофенолят мофетил; параметазон ацетат; предназолін, 20 преднізолон; преднізолон ацетат; преднізолон капроат; преднізолон натрій метасульфобензоат; преднізолон фосфат натрій; преднізон; предніліден; рифампіцин; рифампіцин натрій; такролімус; терифлуномід; талідомід; тіотепа; тиксокортол півалат; триамцинолон; триамцинолон ацетонід гемісукцинат; триамцинолон бенетонід; триамцинолон діацетат; триамцинолон гексацетонід; імуносупресивні моноклональні антитіла, наприклад, 25 моноклональні антитіла до рецепторів лейкоцитів, наприклад, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 або CD58 або їх ліганди; або інші імуномодуючі сполуки, наприклад, CTLA41g, або інші інгібітори молекул адгезії, наприклад, mAbs або низькомолекулярні інгібітори, включаючи антагоністи Селектину і VLA-4 антагоністи. Кращою є композиція з циклоспорином А, FK506, рапаміцином або 40-(2-гідроксі)етилрапаміцином і 30 фінголімодом. Ці додаткові лікарські засоби, такі як інтерферон бета, можуть вводитися спільно або послідовно, наприклад, підшкірним, внутрішньом'язовим або пероральними шляхами.

Ці композиції можна застосовувати як лікарські засоби для лікування людей і в ветеринарії.

Фармацевтичні склади можна вводити в формі дозованих одиниць, які містять заздалегідь встановлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Така одиниця може 35 включати, наприклад, від 0,5 мг до 1 г, переважно від 1 мг до 700 мг, зокрема, переважно від 5 мг до 100 мг, сполуки відповідно до винаходу, залежно від хворобливого стану, що піддається лікуванню, способу введення і віку, маси тіла і стану пацієнта, або фармацевтичні склади можна вводити в формі дозованих одиниць, які містять заздалегідь встановлену кількість активного компонента на дозовану одиницю. Кращими дозованими одиницями лікарських складів є ті, які 40 містять добову дозу або частину добової дози, як вказано вище, або їх відповідну частку, активного компонента. Крім того, фармацевтичні склади цього типу можна одержати з використанням способу, який добре відомий в галузі фармацевтики.

Фармацевтичні склади можна адаптувати для введення за допомогою будь-якого придатного способу, наприклад, за допомогою перорального (включаючи букальний або 45 під'язиковий), ректального, назального, місцевого (включаючи букальний, під'язиковий або трансдермальний), вагінального або парентерального (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або внутрішньошкірний) способів. Такі препарати можуть бути приготовані з використанням будь-якого способу, відомого в галузі фармацевтики, наприклад, шляхом об'єднання активного компонента з наповнювачем(-ами) або допоміжною(-ими) речовиною(-ами).

Фармацевтичні склади, адаптовані для перорального введення, можна вводити у вигляді окремих одиниць, таких як, наприклад, капсули або таблетки; порошків або гранул; розчинів або суспензій в водних або неводних рідинах; харчових пін або пінистих харчових продуктів; або 50 рідких емульсій масло-у-воді або рідких емульсій вода-в-маслі.

Таким чином, наприклад, у випадку перорального введення в формі таблетки або капсули, активний компонент може бути об'єднаний з пероральним, нетоксичним і фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як, наприклад, етанол, гліцерин, вода і т.п. Порошки одержують шляхом подрібнення сполуки до придатного невеликого розміру і змішування її з фармацевтичним наповнювачем, подрібненим аналогічним чином, таким як, наприклад, 60 харчовий вуглевод, такий як, наприклад, крохмаль або маніт. Також можуть бути присутніми

ароматизатор, консервант, диспергуюча речовина і барвник.

Капсули виготовляють шляхом приготування порошкової суміші, як описано вище, і заповнення нею желатинових капсул певної форми. Перед операцією заповнення до порошкової суміші можна додавати ковзні і змащувальні речовини, такі як, наприклад, високодисперсна кремнієва кислота, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або поліетиленгліколь в твердій формі. Для покращання доступності лікарського засобу, введеного в капсулу, також можна додавати дезінтегруючу речовину або солюбілізатор, такий як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Крім того, якщо це є бажаним або необхідним, до суміші також можна включати придатні зв'язуючі, змащувальні речовини і дезінтегруючі речовини, а також барвники. Придатні зв'язуючі речовини включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як, наприклад, глюкоза або бета-лактоза, підсолоджувачі, приготовані з кукурудзи, природних і синтетичних смол, такі як, наприклад, аравійська камедь, трагакантова камедь або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски, і т.п. Змащувальні речовини, застосовувані в таких дозованих формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п. Дезінтегруючі речовини включають, але не обмежуючись тільки ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і т.п. Таблетки одержують, наприклад, шляхом приготування порошкової суміші, гранулювання або сухого пресування суміші, додавання змащувальної речовини і дезінтегруючої речовини і пресування повної суміші з одержанням таблеток. Порошкову суміш готують шляхом змішування сполуки, подрібненої відповідним чином, з розріджувачем або основою, як описано вище, і необов'язково зі зв'язуючою речовиною, такою як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, сповільнювачем розчинення, таким як, наприклад, парафін, підсилювачем абсорбції, таким як, наприклад, четвертинна сіль, і/або абсорбентом, таким як, наприклад, бентоніт, каолін або дикальційфосфат. Порошкову суміш можна гранулювати шляхом її змочування зв'язуючою речовиною, такою як, наприклад, сироп, крохмальна паста, слиз акації або розчини целюлози або полімерних речовин, і пресування її через сито. Як альтернатива грануляції, порошкову суміш можна пропускати через таблетувальну машину, одержуючи шматки неправильної форми, які дроблять з утворенням гранул. Гранули можна замаслювати шляхом додавання стеаринової кислоти, стеарату, талька або мінерального масла для запобігання прилипання до таблетувальної ливарної форми. Потім змащену суміш спресовують з одержанням таблеток. Активні компоненти також можна об'єднувати з сипучим інертним наповнювачем і потім піддавати прямому пресуванню з одержанням таблеток без здійснення стадій грануляції або сухого пресування. Таблетки можна покривати прозорим або світлонепроникним захисним шаром, що складається з шелакового запечатуючого шару, шару цукру або полімерної речовини і глянцевого шару воску. До цих покриттів можна додавати барвники для забезпечення можливості розрізнати різні дозовані одиниці.

Рідини для перорального введення, такі як, наприклад, розчин, сиропи і еліксири, можна приготувати в формі дозованих одиниць таким чином, щоби даний об'єм містив заздалегідь встановлену кількість сполук. Сиропи можна приготувати шляхом розчинення сполук в водному розчині з придатним ароматизатором, тоді як еліксири приготують із застосуванням нетоксичного спиртового середовища для лікарського засобу. Суспензії можна приготувати шляхом диспергування сполук в нетоксичному середовищі для лікарського засобу. Також можна додавати солюбілізатори і емульгатори, такі як, наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти і поліоксіетиленові ефіри сорбіту, консерванти, ароматичні добавки, такі як, наприклад, масло м'яти перцевої або природні замінники цукру або сахарин, або інші штучні замінники цукру і т.п.

Склади дозованих одиниць для перорального введення можна інкапсулювати в мікрокапсули, якщо це є бажаним. Також склад можна приготувати таким чином, щоби пролонгувати або уповільнити вивільнення, наприклад, шляхом застосування покриттів або введення речовини у вигляді частинок в полімери, віск і т.п.

Сполуки формули (I) і їх солі, сольвати і фізіологічно функціональні похідні та інші активні компоненти також можна вводити в формі ліпосомних систем доставки, таких як, наприклад, невеликі одношарові бульбашки, великі одношарові бульбашки і багатошарові бульбашки. Ліпосоми можна утворити з різних фосфоліпідів, таких як, наприклад, холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки формули (I) і їх солі, сольвати і фізіологічно функціональні похідні і інші активні компоненти також можна доставляти з використанням моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, до яких приєднані молекули сполуки. Сполуки також можуть бути приєднані до розчинних полімерів як націлюючих носіїв лікарських засобів. Такі полімери

можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропіл-метакриламідифенол, полігідроксietиласпартамід-фенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений пальмітоїловими радикалами. Крім того, сполуки можна зв'язувати з полімерами із класу біорозкладних, які є придатними для забезпечення контрольованого вивільнення

лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полі-епсидон-капролактоном, полігідроксимасляною кислотою, складними полі-ортоефірами, поліацеталами, полідигідроксипіранами, поліціаноакрилатами і перехресно-зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Фармацевтичні складки, адаптовані для трансдермального введення, можна вводити у вигляді незалежних пластирів для тривалого, тісного контакту з епідермісом реципієнта. Таким чином, наприклад, активний компонент може доставлятися з пластиру шляхом іонофорезу, як в загальних рисах описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтичні складки, адаптовані для місцевого введення, можуть бути приготовані у вигляді мазей, кремів, суспензій, лосьйонів, порошків, розчинів, паст, гелів, спреїв, аерозолів або масел.

Для лікування очей або інших зовнішніх тканин, наприклад, роту і шкіри, складки переважно наносять у вигляді місцевої мазі або керма. При приготуванні складу у вигляді мазі, активний компонент можна використовувати або з парафіновим, або зі змішуваною з водою мазевою основою. Альтернативно, активний компонент можна приготувати з основою для крему типу масло-у-воді або основою вода-у-маслі з одержанням крему.

Фармацевтичні складки, адаптовані для місцевого введення в очі, включають краплі для очей, в яких активний компонент розчинений або суспендований в придатному носії, зокрема, водному розчиннику.

Фармацевтичні складки, адаптовані для місцевого введення в порожнину рота, включають коржі, пастилки і рідини для полоскання рота.

Фармацевтичні складки, адаптовані для ректального введення, можна вводити в формі супозиторіїв або клізм.

Фармацевтичні складки, адаптовані для інтраназального введення, в яких речовина-носій являє собою тверду речовину, включають крупний порошок, що має розмір частинок, наприклад, в діапазоні 20-500 мікрон, який вводять шляхом вдихання, тобто шляхом швидкого вдиху через носові ходи з контейнера, що містить порошок, який притримують біля носа. Придатні складки для введення у вигляді назального спрею або крапель для носу зі рідиною як речовиною-носієм включають розчини активного компонента у воді або в маслі.

Фармацевтичні складки, адаптовані для введення шляхом інгаляції, охоплюють тонкоподрібнені частинки у вигляді пилу або туману, які можна одержати за допомогою різних типів дозуючих пристроїв під тиском з аерозолями, небулайзерів або інсуфляторів.

Фармацевтичні складки, адаптовані для вагінального введення, можна вводити у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, піл або складів для розпилення.

Фармацевтичні складки, адаптовані для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні розчини для ін'єкцій, що містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні речовини і розчинені речовини, за допомогою яких склад підтримується ізотонічним по відношенню до крові реципієнта, що піддається лікуванню; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспензійне середовище і загусники. Складки можна вводити в ємності для одноразового або багаторазового введення, наприклад, запечатані ампули і флакони, і зберігатися у висушеному сублімацією (ліофілізованому) стані, при цьому безпосередньо перед застосуванням необхідно тільки додати стерильну рідину-носій, наприклад, воду для ін'єкцій.

Розчини і суспензії для ін'єкцій, приготовані відповідно до рецептури, можна приготувати зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Само собою зрозуміло, що на додаток до вищезазначених особливо згаданих складових, складки також можуть містити інші засоби, звичайно використовувані в даній галузі для конкретного типу складу; таким чином, наприклад, складки, які є придатними для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули I і іншого активного компонента залежить від багатьох факторів, включаючи, наприклад, вік і масу тварини, точний хворобливий стан, який потребує лікування, і його тяжкість, природу складу і спосіб введення, і в кінцевому рахунку визначається лікуючим лікарем або ветеринаром. Однак, ефективна кількість сполуки звичайно знаходиться в діапазоні від 0.1 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта (ссавця) на добу і, зокрема, типово знаходиться в діапазоні від 1 до 10 мг/кг маси тіла на добу. Таким чином, фактична добова кількість для дорослого ссавця масою 70 кг звичайно знаходиться в діапазоні між 70 і 700 мг, причому цю кількість можна вводити у вигляді індивідуальної дози один раз на

день або звичайно у вигляді серій часткових доз (як, наприклад, два, три, чотири, п'ять або шість разів) на день, таким чином, що загальна добова доза є такою ж. Ефективна кількість її солі або сольвату або фізіологічно функціональної похідної може бути визначена у вигляді частки ефективної кількості сполуки per se.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає від порушення, пов'язаного зі сфінгозин 1-фосфатом, який включає введення зазначеного суб'єкту ефективної кількості сполук формули (I). Даний винахід переважно відноситься до способу, де порушення, пов'язане зі сфінгозин 1-фосфатом-1, являє собою аутоімунне порушення або стан, пов'язаний з гіперактивною імунною відповіддю.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає від аномалії імунорегуляції або гематологічних злоякісних пухлин, який включає введення зазначеного суб'єкту сполук формули (I) в кількості, яка ефективна для лікування зазначеної(-их) аномалії імунорегуляції або гематологічних злоякісних пухлин. Даний винахід переважно відноситься до способу, де аномалія імунорегуляції являє собою аутоімунне або хронічне запальне захворювання.

Приклади

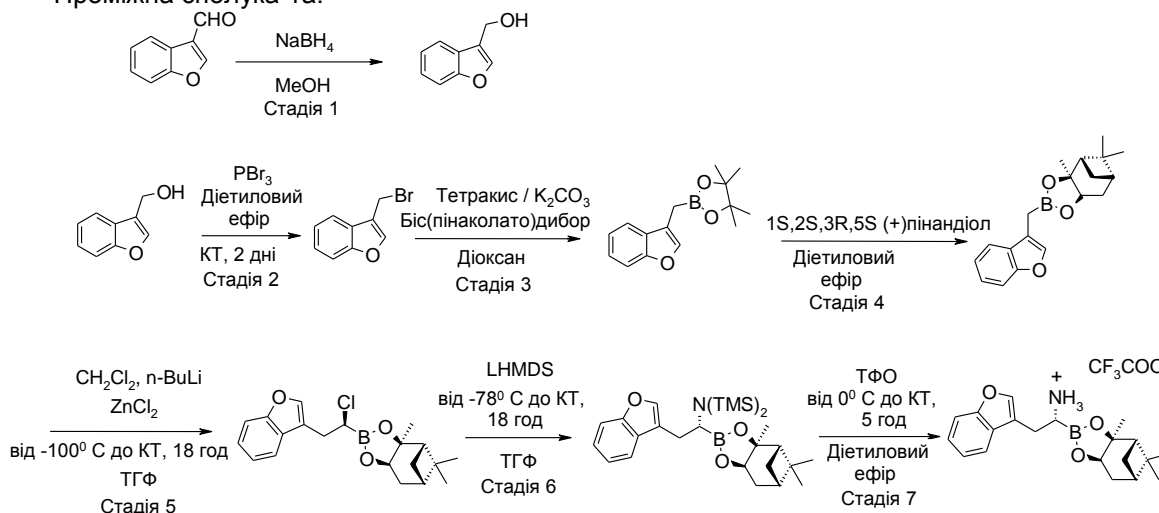
¹H ЯМР:

Bruker 400 МГц

ВЕРХ:

Метод: ВЕРХ A19/533 EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В

Проміжна сполука 1а:



Стадія 1: бензофуран-3-ілметанол

Розчин 1-бензофуран-3-карбальдегіду (5 г, 34.2 ммоль) в метанолі (50 мл) охолоджували льодом і порціями додавали борогідрид натрію (1.9 г, 51.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували і залишок розподіляли між насиченим розчином хлориду амонію і етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий продукт (5.0 г, безбарвна рідина, 98 %) переносили як такий на наступну стадію без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.86 (s, 2H).

Стадія 2: 3-(бромметил)бензофуран

Холодний (0 °C) розчин бензофуран-3-ілметанолу (5.0 г, 33.7 ммоль) в діетиловому ефірі (50 мл) обробляли трибромідом фосфору (1.1 мл, 11.2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш потім виливали на лід і екстрагували ефіром. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий продукт (7.1 г, жовта рідина, 100 %) переносили як такий на наступну стадію без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.74-7.71 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 4.65 (s, 2H).

Стадія 3: 2-(бензофуран-3-ілметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 3-(бромметил)бензофурану (7.1 г, 33.8 ммоль) в дегазованому 1,4-діоксані (70 мл) обробляли біс(пінаколато)дибором (10.3 г, 40.5 ммоль), карбонатом калію (13.9 г, 101.0 ммоль) і тетраакс(трифенілфосфін)паладієм(0) (1.9 г, 1.7 ммоль), і суміш нагрівали при 100 °C протягом 12 год. Вміст колби охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через набивку

целіту. Фільтрат концентрували і сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2-5 % етилацетату в петролейному ефірі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (6.1 г, 69 %) у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.29 (s, 12H).

Стадія 4: складний (+)-пінандіоловий ефір 2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти

Розчин 2-(бензофуран-3-ілметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (6.1 г, 23.6 ммоль) в діетиловому ефірі (60 мл) обробляли (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-пінандіолом (6.0 г, 35.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год., потім суміш промивали двічі водою, потім один раз сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 5 % етилацетата в петролейному ефірі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (6.3 г, 82 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.33 (dd, J=1.88, 8.76 Гц, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.22-2.21 (m, 1H), 2.08 (t, J=5.88 Гц, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (d, J=10.92 Гц, 1H), 0.85 (s, 3H). ГХМС: m/z: 310.

Стадія 5: складний (+)-пінандіоловий ефір (1S)-1-хлор-2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти

До охолодженої (-100 °C) суміші дихлорметану (6.3 мл, 60.9 ммоль) і безводного тетрагідрофурану (36 мл) додавали н-бутиллітій (1.6 М в гексанах, 14.0 мл (22.3 ммоль)) протягом 20 хв. Після перемішування протягом 20 хв. при -100 °C, додавали розчин складного (+)-пінандіолового ефіру 2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти (6.3 г, 20.3 ммоль) в безводному ТГФ (22 мл) протягом 20 хв. Потім протягом 30 хвилин при -100 °C додавали розчин хлориду цинку (0.5 М в ТГФ, 36.5 мл, 18.2 ммоль). Суміші давали досягти кімнатної температури і перемішували протягом 18 год. і концентрували. До одержаного в результаті масла додавали діетиловий ефір і насичений розчин хлориду амонію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок (7.3 г, 99 %) переносили як такий на наступну стадію.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.06 (t, J=5.84 Гц, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.04 (d, J=11.04 Гц, 1H), 0.85 (s, 3H). ГХМС: m/z: 358.2.

Стадія 6: складний (+)-пінандіоловий ефір (1R)-1-[біс(триметилсиліл)аміно]-2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти

До охолодженого (-78 °C) розчину складного (+)-пінандіолового ефіру (1S)-1-хлор-2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти (7.3 г, 20.3 ммоль) в 40 мл безводного тетрагідрофурану додавали біс(триметилсиліл)амід літію (1M в ТГФ, 25.5 мл, 25.5 ммоль). Суміші давали досягти кімнатної температури, перемішували протягом 18 год. і концентрували насухо. До одержаного в результаті залишку додавали гексан, і потім тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням цільового сирого продукту (6.7 г, 68 %), який переносили як такий на наступну стадію без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.31 (dd, J=1.56, 8.70 Гц, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.15-2.14 (m, 1H), 2.03 (t, J=5.68 Гц, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.01 (d, J=10.88 Гц, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.09 (s, 18H).

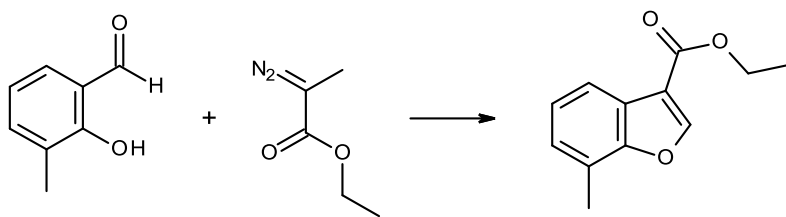
Стадія 7: трифторацетат складного (+)-пінандіолового ефіру (1R)-1-аміно-2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти

Охолоджений (0 °C) розчин складного (+)-пінандіолового ефіру (1R)-1-[біс(триметилсиліл)аміно]-2-(бензофуран-3-ілметил)боронової кислоти (6.7 г, 13.9 ммоль) в діетиловому ефірі (30 мл) по краплях обробляли трифтороцтовою кислотою (3.2 мл, 41.7 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при КТ протягом 3 год. Спостерігали випадання осаду. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і фільтрували. Відфільтровану тверду речовину промивали холодним ефіром і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2.3 г, біла тверда речовина, 36 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.66 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 3H), 1.94 (t, J=5.56 Гц, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.01 (d, J=8.00 Гц, 1H), 0.75 (s, 3H).

Проміжна сполука 1b: гідрохлорид 2-(7-метилбензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну

Стадія 1: складний етиловий ефір 7-метилбензофуран-3-карбонової кислоти

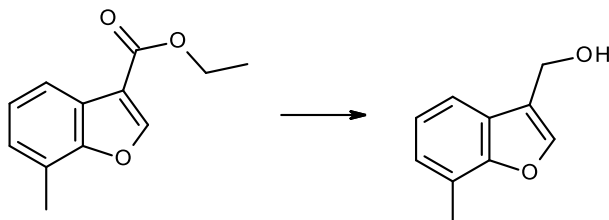


До розчину 2-гідрокси-3-метилбензальдегіду (20.00 г; 139.55 ммоль; 1.00 екв.) в дихлорметані (120 мл) додавали комплекс тетрафторборної кислоти з діетиловим ефіром (1.88 мл; 13.96 ммоль; 0.10 екв.). До одержаної в результаті темно-червоної суміші по краплях повільно додавали етилдїазаацетат (31.70 мл; 300.04 ммоль; 2.15 екв.) в дихлорметані (80 мл) при 25-30 °С (внутрішня температура) протягом приблизно 50 хв. (примітка: спостерігали виділення N₂). Через 16 год. додавали концентровану H₂SO₄. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш потім нейтралізували твердим NaHCO₃, фільтрували через целіт і фільтрат концентрували з одержанням сирого залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи 2 % етилацетату в петролейному ефірі, з одержанням складного етилового ефіру 7-метилбензофуран-3-карбонової кислоти (19.00 г; 86.83 ммоль; 62.2 %; жовте масло; очищений продукт).

ВЕРХ (метод А): RT 4.98 хв. (ВЕРХ чистота 93 %)

¹H ЯМР, 400 МГц, CDCl₃: 8.27 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.32 Гц, 1H), 4.39-4.45 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.16 Гц, 3H).

Стадія 2: (7-метилбензофуран-3-іл)-метанол

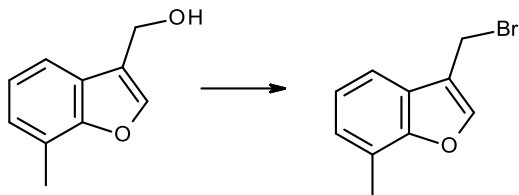


До розчину складного етилового ефіру 7-метилбензофуран-3-карбонової кислоти (19.00 г; 86.83 ммоль; 1.00 екв.) в дихлорметані (190.00 мл; 10.00 об.) при -78 °С під азотом по краплях додавали гідрид діізобутилалюмінію (1.0 М в толуолі) (191.03 мл; 191.03 ммоль; 2.20 екв.). Реакційній суміші давали досягти КТ і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і гасили 1.5 н. водним розчином HCl. Одержувану в результаті суміш (яка була липкою твердою масою, суспендованою в розчиннику) розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Набивку целіту ретельно промивали етилацетатом і дихлорметаном. Фільтрат упарювали з одержанням сирого залишку. Тверду речовину, яка залишалась в набивці целіту, вилучали і розтирали з етилацетатом і фільтрували. Фільтрат змішували разом з сирим залишком і упарювали. Одержаний таким чином залишок вносили в етилацетат і промивали 1.5 н. водним розчином HCl і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, використовуючи 40-50 % етилацетату в петролейному ефірі як елюент, з одержанням (7-метилбензофуран-3-іл)-метанолу (8.20 г; 48.40 ммоль; 55.7 %; світло-жовте масло; очищений продукт).

ВЕРХ (метод А): RT 3.33 хв., (ВЕРХ чистота 95.7 %).

¹H ЯМР, 400 МГц, CDCl₃: 7.64 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.86-4.86 (m, 2H), 2.54 (s, 3H).

Стадія 3: 3-(бромметил)-7-метилбензофуран

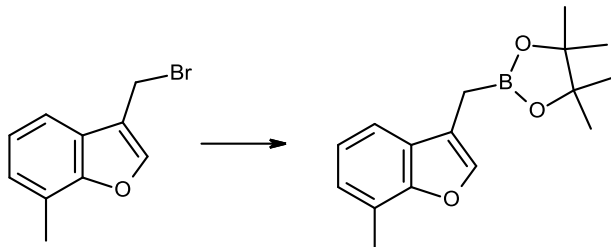


До охолоджуваного льодом розчину (7-метилбензофуран-3-іл)-метанолу (8.20 г; 48.40 ммоль; 1.00 екв.) в діетиловому ефірі (82.00 мл; 10.00 об.) в атмосфері азоту по краплях додавали трибромід фосфору (1.53 мл; 16.12 ммоль; 0.33 екв.) і реакційну суміш перемішували за умов охолодження льодом протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали на лід і

екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням 3-бромметил-7-метилбензофурану (10.00 г; 44.43 ммоль; 91.8 %; безбарвне масло). Сирий продукт переносили на наступну стадію без очистки.

^1H ЯМР, 400 МГц, CDCl_3 : 7.71 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.32 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

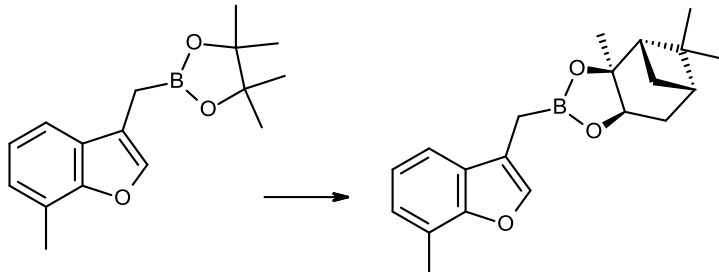
Стадія 4: 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-ілметил)-бензофуран



До розчину 3-бромметил-7-метилбензофурану (10.00 г; 44.43 ммоль; 1.00 екв.) в дегазованому діоксані-1,4 (100.00 мл; 10.00 об.) додавали біс(пінаколато)дибор (13.68 г; 53.31 ммоль; 1.20 екв.), сухий K_2CO_3 (18.61 г; 133.28 ммоль; 3.00 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2.57 г; 2.22 ммоль; 0.05 екв.). Реакційну суміш потім нагрівали при 100 °C в атмосфері азоту протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи 2 % етилацетату в петролейному ефірі, з одержанням 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-ілметил)-бензофурану (5.00 г; 18.37 ммоль; 41.4 %; безбарвна рідина; очищений продукт).

^1H ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$: 7.65 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 1.16 (s, 12H).

Стадія 5: триметил-4-(7-метилбензофуран-3-ілметил)-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.02,6]декан

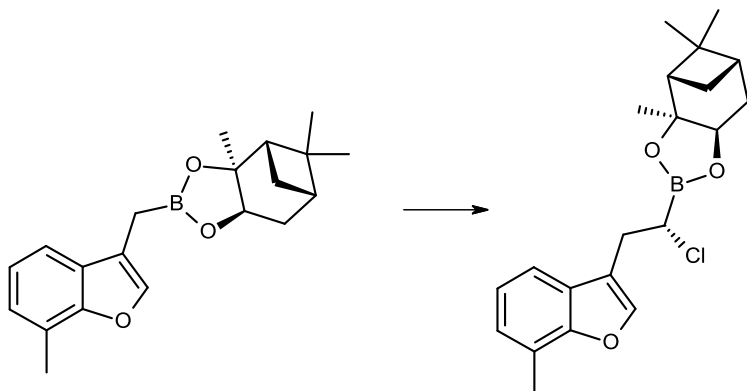


До охолоджуваного льодом розчину 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-ілметил)-бензофурану (5.00 г; 18.37 ммоль; 1.00 екв.) в Et_2O (50.00 мл; 10.00 об.) в атмосфері азоту додавали 1S, 2S, 3R, 5S-(+)-2,3-пінандіол (4.69 г; 27.56 ммоль; 1.50 екв.) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 14 год. ТШХ аналіз показував завершення реакції. Реакційну суміш промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії, використовуючи 2 % етилацетату в петролейному ефірі, з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-4-(7-метилбензофуран-3-ілметил)-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.02,6]декану (5.00 г; 13.00 ммоль; 70.7 %; безбарвна рідина; очищений продукт).

ГХМС: m/z: 324.2

^1H ЯМР, 400 МГц, CDCl_3 : 7.53-7.55 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.07 (t, J=5.76 Гц, 1H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.12-1.15 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

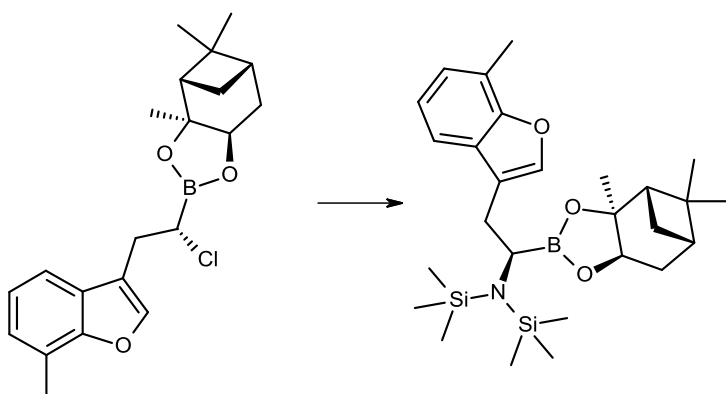
Стадія 6: (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-хлор-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.02,6]декан



Дихлорметан (2.96 мл; 46.26 ммоль; 3.00 екв.) в ТГФ (40 мл) вносили в КД-колбу під позитивним тиском азоту і охолоджували до -95°C , використовуючи суміш рідкий азот-етанол. До вмісту по краплях додавали н-бутиллітій (1.6 М в гексанах) (10.60 мл; 16.96 ммоль; 1.10 екв.) по бокам КД-колби (при середній швидкості додавання займало приблизно 30 хв.), таким чином, 5 щоби забезпечити підтримку внутрішньої температури між -95°C і -100°C . Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Під час реакції утворювався білий осад (внутрішню температуру підтримували між -95°C і -100°C). Потім по краплях додавали розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-4-(7-метилбензофуран-3-ілметил)-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (5.00 г; 15.42 ммоль; 1.00 екв.) в ТГФ (20 мл) по бокам КД-колби (приблизно 25 хв.), таким чином, щоби забезпечити підтримку внутрішньої температури між -95°C і -100°C . Після додавання негайно по краплях додавали хлорид цинку (0.5 М в ТГФ) (27.76 мл; 13.88 ммоль; 0.90 екв.) по бокам КД-колби (при середній швидкості додавання 10 займало приблизно 45 хв.), таким чином, щоби забезпечити підтримку внутрішньої температури між -95°C і -100°C . Реакційній суміші потім давали повільно досягти КТ і перемішували при КТ 15 протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували (температура бані 30°C). Залишок розподіляли між діетиловим ефіром і насиченим розчином NH_4Cl . Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували (температура бані 30°C) з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-хлор-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (5.90 г; 15.83 ммоль; 102.7 %; коричнева рідина; сирий продукт).

^1H ЯМР, 400 МГц, CDCl_3 : 7.57 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.07 (t, $J=5.88$ Гц, 1H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06-1.09 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

Стадія 7: ((1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-іл)-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан



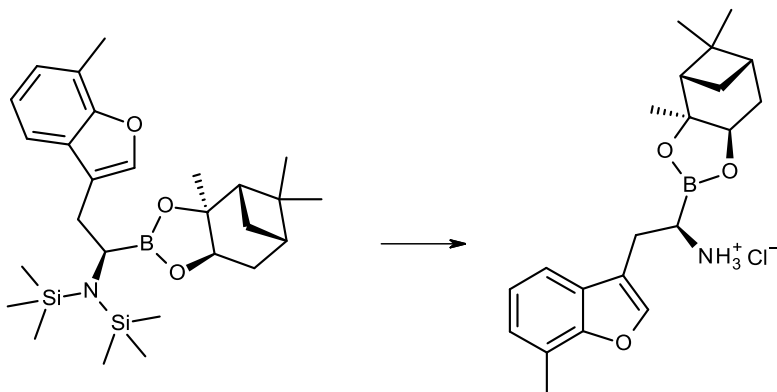
Розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-хлор-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (5.90 г; 15.83 ммоль; 1.00 екв.) в ТГФ (40.00 мл; 6.78 об.) під позитивним тиском атмосфери азоту охолоджували до -78°C . До вмісту по краплях 30 додавали розчин (бістриметилсиліл)аміду літію (1.0 М в ТГФ) (17.41 мл; 17.41 ммоль; 1.10 екв.) протягом періоду 30 хвилин. Реакційній суміші давали досягти КТ і перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш упарювали при 30°C . Залишок розтирали з н-гексаном і тверду речовину, що утворилася, відфільтрували. Фільтрат концентрували при 30°C з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-іл)-2-(7-метилбензофуран- 35

3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (6.00 г; 12.06 ммоль; 76.2 %; темно-коричнєве масло; сирий продукт).

Сирий продукт переносили на наступну стадію без очистки. Продукт був підтверджений за допомогою ¹H-ЯМР і був нестабільним в умовах РХМС.

5 ¹H ЯМР, 400 МГц, CDCl₃: 7.50 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.70-2.89 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.14-2.14 (m, 1H), 2.03 (t, J=5.68 Гц, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.90-0.92 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.12 (s, 18H).

10 Стадія 8: гідрохлорид 2-(7-метилбензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-іл)-етиламіну

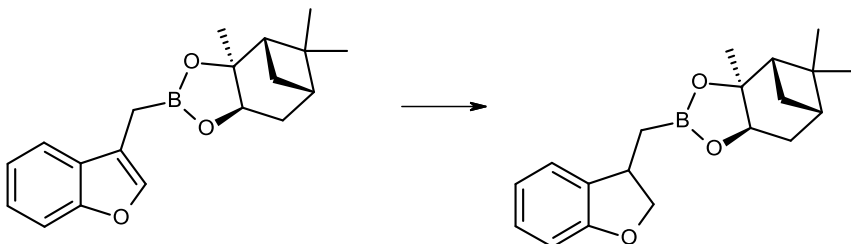


Перемішуваний розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-іл)-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (6.00 г; 12.06 ммоль; 1.00 екв.) в діетиловому ефірі (60.00 мл; 10.00 об.) в атмосфері азоту охолоджували до -10 °C. До вмісту по краплях додавали 2М розчин хлористоводневої кислоти в діетиловому ефірі (15.07 мл; 30.14 ммоль; 2.50 екв.). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш упарювали при 30 °C. До залишку додавали діетиловий ефір (20 мл) і тверду речовину, що утворилася, відфільтрували, промивали холодним діетиловим ефіром і сушили у вакуумі з одержанням гідрохлориду 2-(7-метилбензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-іл)-етиламіну (3.50 г; 8.98 ммоль; 74.5 %; коричнево-жовтогаряча тверда речовина; сирий продукт).

25 ¹H ЯМР, 400 МГц, DMSO-d₆: 8.09 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 4.39 (dd, J=1.84, 8.62 Гц, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.28-2.30 (m, 1H), 2.07-2.08 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.68 Гц, 1H), 1.82-1.84 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.19-1.25 (m, 8H), 1.00-1.08 (m, 1H), 0.78 (s, 3H).

Проміжна сполука 1с: гідрохлорид (R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-іл)-етиламіну

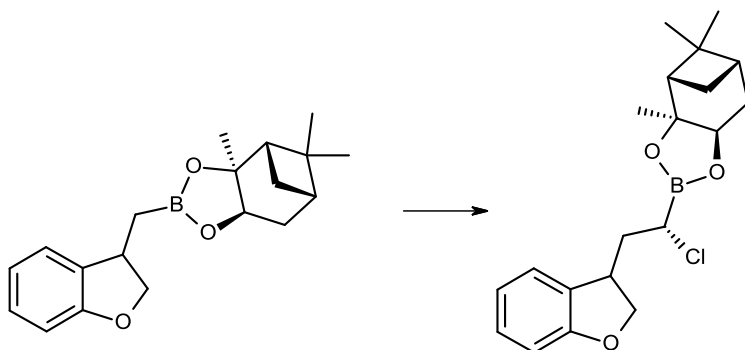
Стадія 1: (1S, 2S, 6R, 8S)-4-(2,3-дигідробензофуран-3-ілметил)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан



30 До розчину (1S, 2S, 6R, 8S)-4-бензофуран-3-ілметил-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (5.00 г; 10.72 ммоль; 1.00 екв.) в метанолі (100.00 мл; 20.00 об.) в автоклаві "tiny clave" додавали паладій на вугіллі (10 мас. %) (2.28 г; 2.14 ммоль; 0.20 екв.). Вміст підрували під тиском H₂ 5 кг/см² протягом 3 год. ТШХ аналіз показав повне перетворення. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на Biotage-isolera (колонка C18; рухома фаза: ACN/H₂O; 50:50 ізократичний режим) з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-4-(2,3-дигідробензофуран-3-ілметил)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (4.10 г; 13.13 ммоль; 122.5 %; блідо-жовта рідина; очищений продукт).

ГХМС: m/z: 312.3.

Стадія 2: (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[1-хлор-2-(7-метилбензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан



5 Дихлорметан (2.46 мл; 38.44 ммоль; 3.00 екв.) в ТГФ (40.00 мл; 10.00 об.) вносили у КД-колбу під позитивним тиском азоту і охолоджували до -95 °С, використовуючи суміш рідкий азот-етанол. До вмісту по краплях додавали н-бутиллітій (1.6 М в ТГФ) (8.81 мл; 14.09 ммоль; 1.10 екв.) по бокам КД-колби (при середній швидкості додавання займало приблизно 20 хв.), таким чином, щоби забезпечити підтримку внутрішньої температури між -95 °С і -100 °С. Після

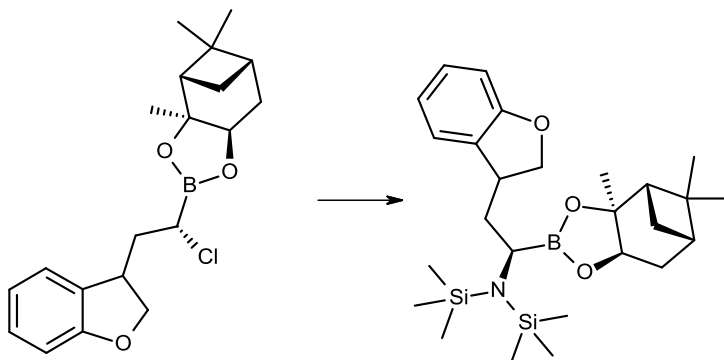
10 додавання реакційну суміш перемішували протягом 25 хвилин. Під час реакції утворювався білий осад (внутрішню температуру підтримували між -95 °С і -100 °С). Потім по краплях додавали розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-4-(2,3-дигідробензофуран-3-ілметил)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (4.00 г; 12.81 ммоль; 1.00 екв.) в ТГФ (15.00 мл; 3.75 об.) по бокам КД-колби (приблизно 25 хв.), таким чином, щоби забезпечити підтримку

15 внутрішньої температури між -95 °С і -100 °С. Після додавання негайно по краплях додавали хлорид цинку (0.5 М в ТГФ) (25.62 мл; 12.81 ммоль; 1.00 екв.) по бокам КД-колби (при середній швидкості додавання займало приблизно 25 хв.), таким чином, щоби забезпечити підтримку внутрішньої температури між -95 °С і -100 °С. Реакційній суміші потім давали повільно досягти

20 КТ і перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували (температура бані 30 °С). Залишок розподіляли між діетиловим ефіром і насиченим розчином NH₄Cl. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували (температура бані 30 °С) з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[(S)-1-хлор-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (4.60 г; 12.75 ммоль; 99.5 %; жовте масло; сирий продукт). Продукт був нестабільним в РХМС & ВЕРХ умовах і був підтверджений за допомогою ¹H ЯМР.

25 Хіральні дані для продукту не могли бути отримані. Продукт вважали основним S-ізомером. ¹H ЯМР, 400 МГц, CDCl₃: 7.29 (d, J=6.72 Гц, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.90-6.77 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.40-2.08 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17-1.15 (m, 1H), 0.86 (s, 3H).

30 Стадія 3: (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[(R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декан



Розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[(S)-1-хлор-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (4.60 г; 12.75 ммоль; 1.00 екв.) в ТГФ (45.00 мл; 9.78 об.) під позитивним тиском атмосфери азоту охолоджували до -78 °С. До вмісту по краплях

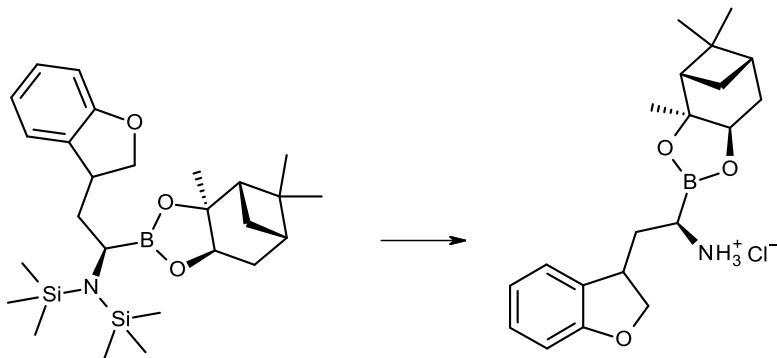
35 додавали розчин (бістриметилсиліл)аміду літію (1.0 М в ТГФ) (16.58 мл; 16.58 ммоль; 1.30 екв.) протягом періоду 30 хвилин. Реакційній суміші давали досягти КТ і перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш упарювали при 30 °С. Залишок розтирали з гексаном і тверду речовину, що утворилася, відфільтрували. Фільтрату давали постояти протягом деякого часу у

вакуумі і будь-яку тверду речовину, якщо вона утворилася, знову відфільтровували. Фільтрат концентрували при 30 °С з одержанням (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[(R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисиразан-2-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (3.77 г; 7.76 ммоль; 60.9 %; жовте масло; сирий продукт). Сирий продукт переносили на наступну стадію без очистки. Продукт був підтверджений за допомогою ¹H-ЯМР і був нестабільним в умовах РХМС.

Основний продукт, що утворився, являв собою R-ізомер.

¹H ЯМР, 400 МГц, CDCl₃: 7.22-7.10 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15-1.13 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.10 (s, 18H).

Стадія 4: гідрохлорид (R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну



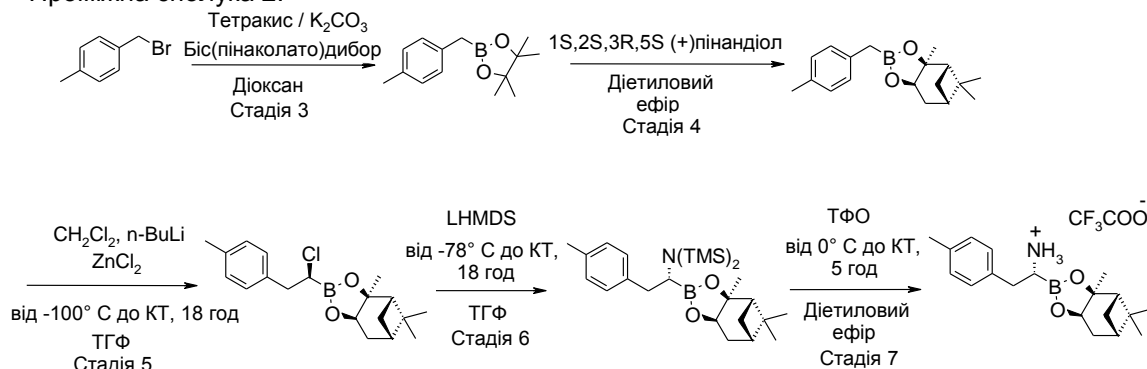
Перемішуваний розчин (1S, 2S, 6R, 8S)-4-[(R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-(1,1,1,3,3,3-гексаметилдисиразан-2-іл)-етил]-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]декану (3.77 г; 7.76 ммоль; 1.00 екв.) в Et₂O (35.00 мл; 9.28 об.) в атмосфері азоту охолоджували до -10 °С. До вмісту по краплях додавали 2М розчин хлористоводневої кислоти в діетиловому ефірі (9.70 мл; 19.41 ммоль; 2.50 екв.). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Реакційну суміш упарювали насухо при зниженому тиску з одержанням твердої речовини. Тверду речовину, що утворилася, розтирали з діетиловим ефіром, відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі з одержанням гідрохлориду (R)-2-(2,3-дигідробензофуран-3-іл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну (2.30 г; 5.25 ммоль; 67.7 %; блідо-коричнева тверда речовина; очищений продукт).

Аналіз показав присутність ізомерів (~ 65.50 % + 20.75 %) за зазначеним (*) положенням.

РХМС: 4.73 хв., 86.25 % (макс.), 80.47 % (220 нм), 342.20 (M+1).

¹H ЯМР, 400 МГц, DMSO-d₆: 8.11 (s, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.85 (t, J=7.40 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8.04 Гц, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.82 (s, 3H).

Проміжна сполука 2:



Стадія 1: 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 4-метилбензилброміду (10.0 г, 53.5 ммоль) в дегазованому 1,4-діоксані (100 мл) обробляли біс(пінаколато)дибором (16.5 г, 64.2 ммоль), карбонатом калію (22.6 г, 160.5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (3.1 г, 2.7 ммоль), і суміш нагрівали при 100 °С протягом 12 год. Вміст колби охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через набивку целюти. Фільтрат концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали сольовим

розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2 % етилацетату в петролейному ефірі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (9.3 г, 70 %) у вигляді безбарвної рідини.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.10-7.04 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).

Стадія 2: складний (+)-пінандіоловий ефір 2-(4-метилбензил)боронової кислоти

10 Розчин 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилбензил)-1,3,2-діоксаборолану (9.3 г, 37.6 ммоль) в діетиловому ефірі (90 мл) обробляли (1S, 2S, 3R, 5S)-(+)-пінандіолом (9.7 г, 56.4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год., потім суміш промивали двічі водою, потім один раз сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 3 % етилацетату в петролейному ефірі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (11.0 г, безбарвна рідина, 93 %).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 400 МГц, CDCl_3 : δ 7.08 (s, 4H), 4.28 (dd, $J=1.88$, 8.74 Гц, 1H), 2.34-2.28 (m, 6H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.06 (t, $J=5.80$ Гц, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.07-0.91 (m, 1H), 0.84 (s, 3H). ГХМС: m/z: 284.3.

Стадія 3: складний (+)-пінандіоловий ефір (1S)-1-хлор-2-(4-метилбензил)боронової кислоти

20 До охолодженої (-100 °C) суміші дихлорметану (4.0 мл, 62.3 ммоль) і безводного тетрагідрофурану (40 мл) протягом 20 хв додавали н-бутиллітій (1.6 М в гексанах, 14.3 мл (22.8 ммоль)). Після перемішування протягом 20 хв. при -100 °C, протягом 20 хв додавали розчин складного (+)-пінандіолового ефіру 2-(4-метилбензил)боронової кислоти (5.9 г, 20.7 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл). Потім при -100 °C протягом 30 хвилин додавали розчин хлориду цинку (0.5 М в ТГФ, 37.3 мл, 20.7 ммоль). Суміші давали досягти кімнатної температури і перемішували протягом 18 год. і концентрували. До одержаного в результаті масла додавали діетиловий ефір і насичений розчин хлориду амонію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок (6.5 г, блідо-жовте масло, 94 %) переносили як такий на наступну стадію.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.18-7.08 (m, 5H), 4.37 (dd, $J=1.32$, 8.74 Гц, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 5H), 2.09 (t, $J=5.84$ Гц, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.13-1.10 (m, 1H), 0.84 (s, 3H). ГХМС: m/z: 332.0.

30 Стадія 4: складний (+)-пінандіоловий ефір (1R)-1-[біс(триметилсиліл)аміно]-2-(4-метилбензил)боронової кислоти

До охолодженого (-78 °C) розчину складного (+)-пінандіолового ефіру (1S)-1-хлор-2-(4-метилбензил)боронової кислоти (6.5 г, 19.5 ммоль) в 40 мл безводного тетрагідрофурану додавали біс(триметилсиліл)амід літію (1M в ТГФ, 24.4 мл, 24.4 ммоль). Суміші давали досягти кімнатної температури, перемішували протягом 18 год. і концентрували насухо. До одержаного в результаті залишку додавали гексан, і потім тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням цільового сирого продукту (7.5 г, коричневе масло, 84 %), який переносили як такий на наступну стадію без очистки.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.15-7.11 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=1.88$, 8.72 Гц, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 5H), 2.29-2.29 (m, 1H), 2.01 (t, $J=5.80$ Гц, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.09 (s, 18H).

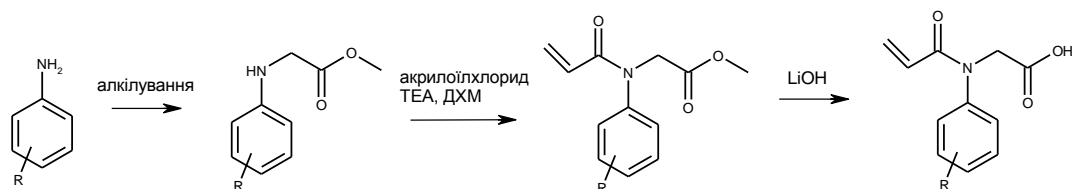
45 Стадія 5: трифторацетат складного (+)-пінандіолового ефіру (1R)-1-аміно-2-(4-метилбензил)боронової кислоти

Охолоджений (0 °C) розчин складного (+)-пінандіолового ефіру (1R)-1-[біс(триметилсиліл)аміно]-2-(4-метилбензил)боронової кислоти (7.5 г, 16.4 ммоль) в діетиловому ефірі (35 мл) по краплях обробляли трифтороцтовою кислотою (3.8 мл, 49.1 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при КТ протягом 3 год. Спостерігали випадання осаду. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і фільтрували. Відфільтровану тверду речовину промивали холодним ефіром і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2.8 г, біла тверда речовина, 40 %).

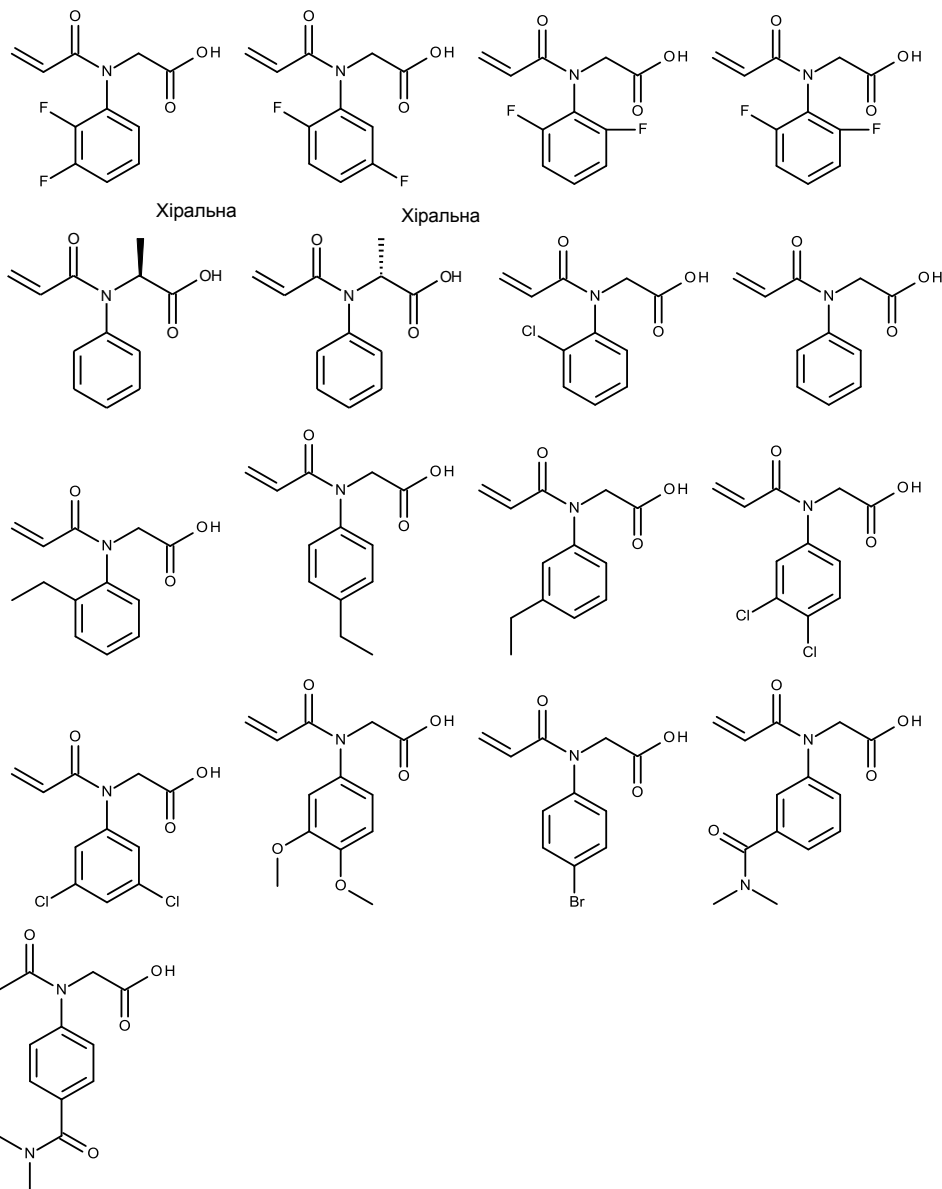
55 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (s, 3H), 7.17-7.11 (m, 4H), 4.32-4.30 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 3H), 1.97 (t, $J=5.52$ Гц, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.89-1.89 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09-1.08 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

Проміжні сполуки - кислоти:

Проміжні сполуки – кислоти, де R^6 означає незаміщену або заміщену фенільну групу, одержують відповідно до послідовності реакцій, що описана нижче:



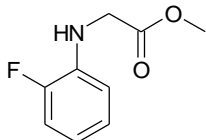
Наприклад, наступні проміжні сполуки - кислоти можна одержати з комерційно доступних вихідних речовин:



5

Приклад 1: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 1)

1.1: Складний метиловий ефір (2-фторфеніламіно)-оцтової кислоти



В атмосфері азоту суміш 2-фтораніліну (36.0 ммоль; 3.48 мл) і карбонату калію (54.0 ммоль; 7.46 г) в 40 мл сухого ацетону нагрівали до 60 °С протягом 1 год. По краплях додавали складний метиловий ефір бромцтової кислоти (54.0 ммоль; 5.00 мл) і суспензію перемішували протягом ночі при 60 °С. Суспензію фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель; гептан/етилацетат; градієнт 0-30 %

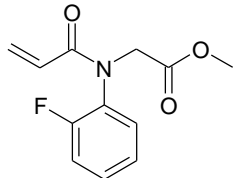
15

етилацетату) з одержанням 3.28 г (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтогогарячого масла.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 91.06 %; Rt 3.22 хв.

ВЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/АСН; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 184.1; Rt 1.98 хв.

1.2: Складний метиловий ефір [акрилоїл-(2-фторфеніл)-аміно]-оцтової кислоти

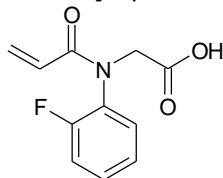


В атмосфері азоту розчин складного метилового ефіру (2-фторфеніламіно)-оцтової кислоти (16.3 ммоль; 3.28 г) в 200 мл сухого ДХМ і триетиламін (32.6 ммоль; 4.52 мл) охолоджували до 0 °С і по краплях додавали акрилоїлхлорид (17.9 ммоль; 1.45 мл). Розчин перемішували при 5 °С протягом 1 год. і додавали додаткову кількість акрилоїлхлориду (12.3 ммоль; 1.00 мл). Суміш перемішували знову протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували в льодяній воді, обробляли водою, розбавляли ДХМ і екстрагували. Органічну фазу двічі промивали водною лимонною кислотою (5 %), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гептан/етилацетат; градієнт 0-50 % етилацетату) з одержанням 1.86 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 91.69 %; Rt 3.06 хв.

ВЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/АСН; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 238.1; Rt 1.86 хв.

1.3: [Акрилоїл-(2-фторфеніл)-аміно]-оцтова кислота



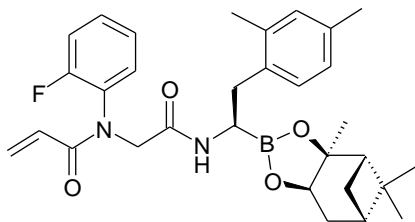
Гідроксид літію (7.89 ммоль; 0.189 г) додавали до розчину складного метилового ефіру [акрилоїл-(2-фторфеніл)-аміно]-оцтової кислоти (7.18 ммоль; 1.85 г) в 50 мл ТГФ і 12 мл води. Світло-жовтий розчин перемішували протягом 4 год. при КТ. ТГФ видаляли і залишок екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Водну фазу підкислювали 1 М НСІ і знову екстрагували за допомогою ДХМ (4х). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо з одержанням 2.16 г (>100 %, містить залишковий розчинник) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, яку використовували без додаткової очистки.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 97.58 %; Rt 2.62 хв.

ВЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/АСН; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 224.1; Rt 1.59 хв.

1.4: N-[[[(R)-2-(2,4-Диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етилкарбамоїл]-метил]-N-(2-фторфеніл)-акриламід

Хіральна



До розчину гідрохлориду (R)-2-((2,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0.2,6]дец-4-ил)-етиламіну (0.87 ммоль; 0.400 г) в 12 мл ДМФА в атмосфері аргону при 0 °С додавали [акрилоіл-(2-фторфеніл)-аміно]-оцтову кислоту (1.04 ммоль; 0.237 г). Потім додавали N-етилдіізопропіламін (2.61 ммоль; 0.443 мл) і тетрафторборат [(бензотриазол-1-ілокси)-диметиламінометиле]-диметиламонію (TBTU) (2.87 ммоль; 0.921 г). Жовтогарячий розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С, потім 1.5 год. при КТ. Суміш охолоджували льодом, розбавляли етилацетатом і сольовим розчином (злегка екзотермічна реакція). Органічну фазу промивали сольовим розчином (2х), водою (2х) і 5 %-вим розчином NaHCO₃ (3х), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гептан/етилацетат; градієнт 0-60 % етилацетату) з одержанням 0.225 г (44 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

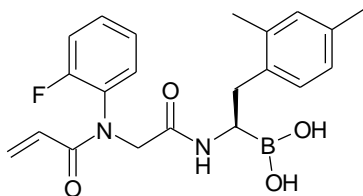
БЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 90.72 %; Rt 4.89 хв.

БЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/АСН; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 533.3; Rt 2.93 хв.

1.5:

[(1R)-2-((2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]-аміно]етил]боронова кислота (сполука № 1)

Хіральна



N-[(1R)-2-((2,4-Диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0.2,6]дец-4-ил)-етилкарбамоїл]-метил]-N-(2-фторфеніл)-акриламід (0.385 ммоль; 0.225 г) розчиняли в 15 мл н-пентану і 4 мл метанолу і охолоджували до 0 °С. Потім додавали ізобутилборонову кислоту (1.54 ммоль; 0.165 г) і 1 М хлористоводневу кислоту (1.73 ммоль; 1.73 мл) і світло-жовту суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С і потім протягом ночі при КТ. Реакційну суміш промивали пентаном (3х). Метанольно-водний шар упарювали (температура бані 30 °С), залишок підлугували 1 н. розчином NaOH і екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Водну фазу підкислювали 1 н. HCl і знову екстрагували за допомогою ДХМ (5х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували насухо і ліофілізували з одержанням 104 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білого порошку.

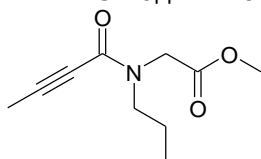
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/D₂O) = 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 3H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.80 – 6.74 (m, 1H), 6.15 (dd, J=16.8, 2.0 Гц, 1H), 6.07 – 5.93 (m, 1H), 5.60 (dd, J=10.2, 2.1 Гц, 1H), 4.44 – 3.92 (m, 2H), 3.23 (dd, J=8.7, 6.1 Гц, 1H), 2.77 (dd, J=14.2, 6.1 Гц, 1H), 2.63 (dd, J=14.2, 8.8 Гц, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). МС (ESI⁺): 381.2 [M+H-H₂O]. БЕРХ: Rt. 5.07 хв.

Приклад

2:

[(1R)-2-((2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(4-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 2)

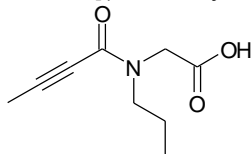
2.1: Складний метиловий ефір [(1-оксобут-2-иніл)-пропіламіно]-оцтової кислоти



В атмосфері N_2 метил(пропіламіно)ацетат (4.35 ммоль; 0.600 г) і бут-2-инову кислоту (5.21 ммоль; 0.447 г) розчиняли в 35 мл сухого ДМФА, додавали НАТУ (6.52 ммоль; 2.478 г) і 4-метилморфолін (13.04 ммоль; 1.43 мл) і безбарвний розчин перемішували протягом ночі при КТ. Суміш охолоджували льодом, розбавляли етилацетатом і сольовим розчином (злегка екзотермічна реакція). Органічну фазу промивали 2х сольовим розчином і 2х водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гептан/етилацетат; градієнт 0-80 % етилацетату) з одержанням 710 мг (66 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 100 % (два піки) R_t 2.51 хв. і 2.63 хв.

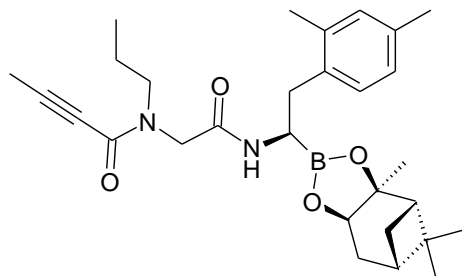
2.2: [(1-Оксобут-2-иніл)-пропіламіно]-оцтова кислота



Гідроксид літію (3.96 ммоль; 0.095 г) додавали до розчину складного метилового ефіру [(1-оксобут-2-иніл)-пропіламіно]-оцтової кислоти (3.60 ммоль; 0.710 г) в 20 мл ТГФ і 6 мл води. Безбарвний розчин перемішували протягом 2.5 год. при КТ. ТГФ видаляли, залишок нейтралізували 1 М HCl і очищали за допомогою хроматографії (обернена фаза, вода/ацетонітрил; градієнт 0-30 % ACN) з одержанням 0.564 г (85 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 100 % (два піки) R_t 2.14 хв. і 2.34 хв.

2.3: {(R)-2-(2,4-Диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етилкарбамоїл]-метил}-пропіламід бут-2-инової кислоти
Хіральна



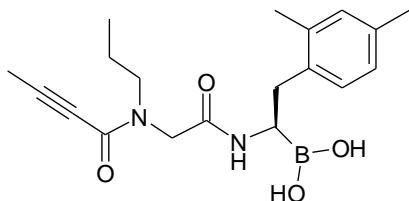
До розчину гідрохлориду (R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну (0.792 ммоль; 0.400 г) в 12 мл сухого ДМФА при 0 °С в атмосфері аргону додавали [(1-оксобут-2-иніл)-пропіламіно]-оцтову кислоту (1.029 ммоль; 0.210 г). Потім додавали N-етилдіізопропіламін (2.38 ммоль; 0.404 мл) і тетрафторборат [(бензотриазол-1-ілокси)-диметиламінометил]-диметиламонію (TBTU) (2.61 ммоль; 0.839 г). Жовтий розчин перемішували протягом 2 год. при 5 °С. Суміш охолоджували льодом, розбавляли етилацетатом і сольовим розчином (злегка екзотермічна реакція). Органічну фазу промивали 2 х сольовим розчином, 2х водою і 3 × 5 %-вим розчином $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, гептан/етилацетат; градієнт 0-70 % етилацетату) з одержанням 322 мг (60 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого гарячого масла.

ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 73.1 %; R_t 4.73 хв.

ВЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % $HCOOH/H_2O$, буфер В: 0.04 % $HCOOH/ACN$; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (M+H) 493.3; R_t 2.83 хв.

2.4: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(4-фтор-N-проп-2-еноїл)аніліно]ацетил]-

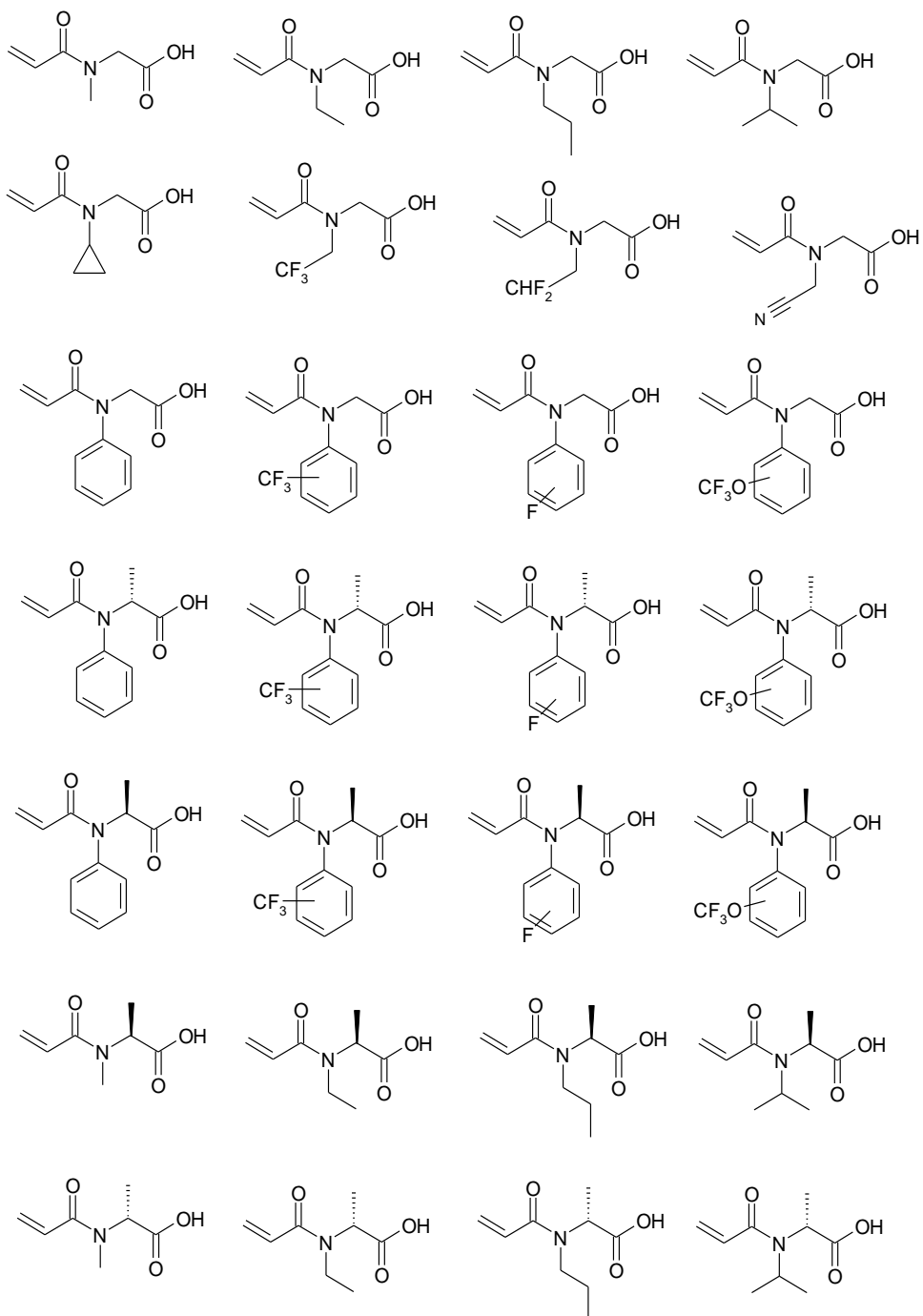
аміно]етил]боронова кислота (сполука № 2)
Хіральна

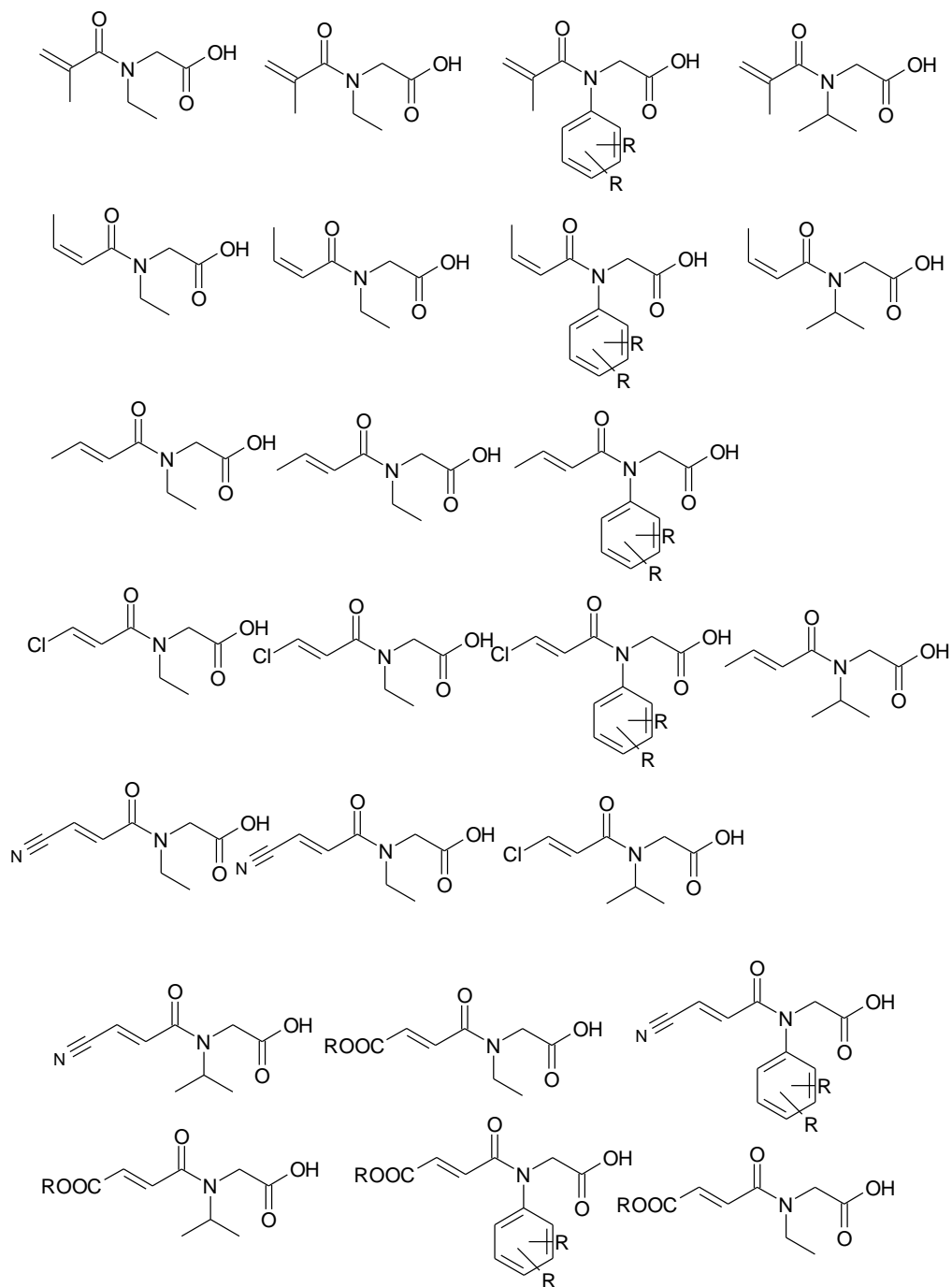


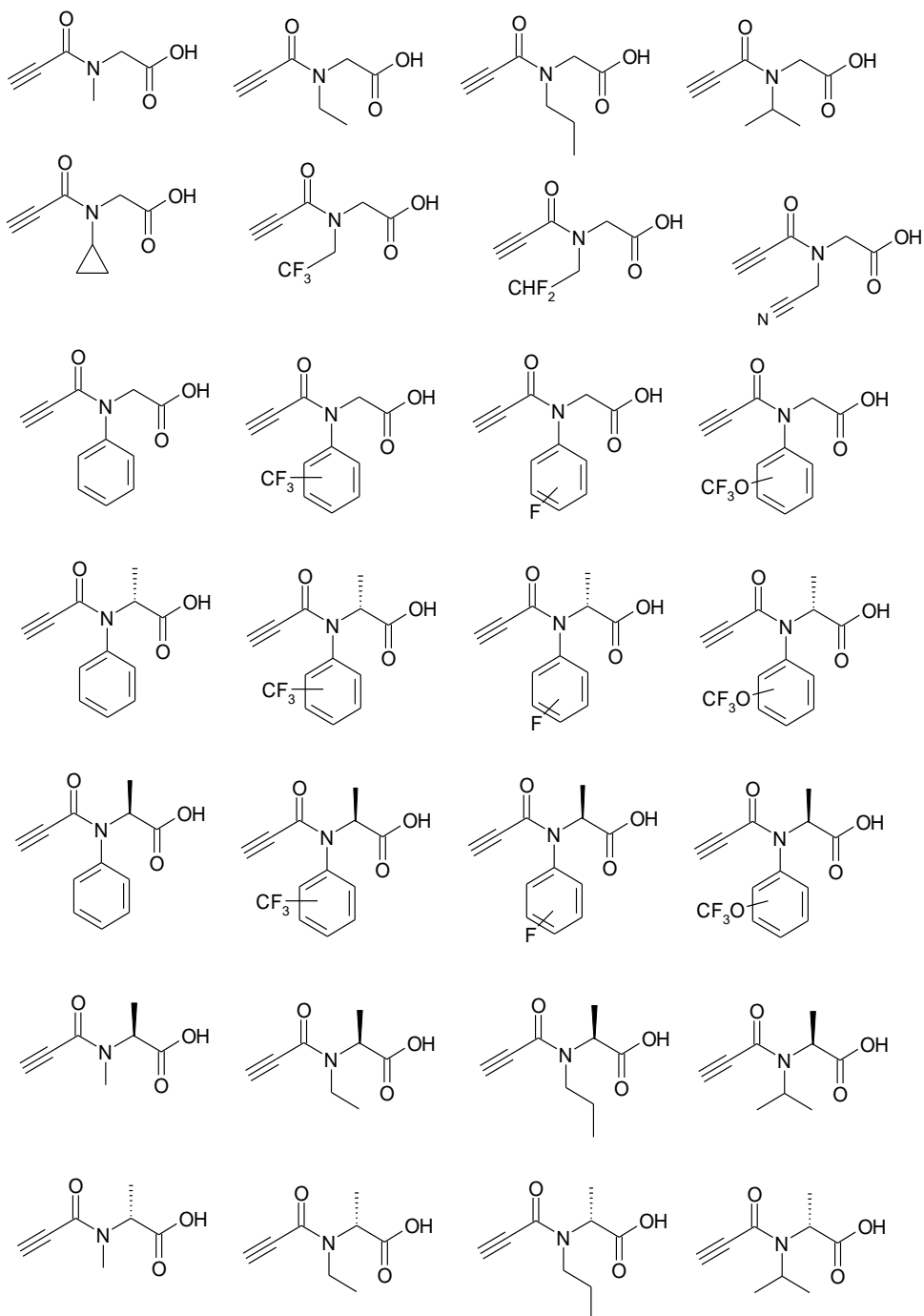
5 {{{(R)-2-(2,4-Диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-
трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етилкарбамоїл]-метил}-пропіламід бут-2-инової кислоти (0.477
ммоль; 0.322 г) розчиняли в 18 мл н-пентану і 5 мл метанолу і охолоджували до 0 °С. Потім
додавали ізобутилборонову кислоту (1.909 ммоль; 0.205 г) і 1М хлористоводневу кислоту (2.15
ммоль; 2.15 мл) і світло-жовту суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С і потім протягом
ночі при КТ. Реакційну суміш промивали пентаном (3х). Метанольно-водний шар упарювали
10 (температура бані 30 °С), залишок підлугували 1 н. розчином NaOH і екстрагували за
допомогою ДХМ (3х). Водну фазу підкислювали 1 н. HCl і знову екстрагували за допомогою ДХМ
(5х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували насуху і
ліофілізували з одержанням 136 мг (75 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім
білого порошку.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/D₂O) = 7.24 – 7.14 (m, 4H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 6.14 (dd, J=16.8,
2.0 Гц, 1H), 6.01 – 5.89 (m, 1H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.72
(dd, J=14.2, 5.9 Гц, 1H), 2.57 (dd, J=14.1, 9.2 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI⁺): 381.2
[M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 5.16 хв.

20 За аналогією з методами, описаними під 1.3 або 2.2, можна одержати наступні сполуки, без
обмеження методу цими прикладами (де R може приймати всі значення відповідно до
визначення, включеного до пункту 1 формули винаходу, але переважно означає F, CF₃, CN,
CH₂CN, OCH₃, CH₂OCH₃, OCF₃, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, CH₂CHF₂, CHF₂,
CH(CH₃)₂):

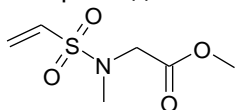






Приклад 3: [(1R)-1-[[2-[бут-2-іноіл(пропіл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 3)

Приклад 3.1: складний метиловий ефір (етенсульфонілметиламіно)-оцтової кислоти



5

Триетиламін (1.93 мл; 14.0 ммоль) і 4-(диметиламіно)піридин (0.085 г; 0.70 ммоль) додавали в атмосфері аргону до холодного розчину гідрохлориду складного метилового ефіру саркозину (0.650 г; 4.66 ммоль) в 9 мл ДХМ. Потім протягом 10 хв. по краплях додавали етенсульфонілхлорид (0.456 мл; 5.12 ммоль) при 0 °С-5 °С (екзотермічна реакція!) при перемішуванні. Жовту реакційну суспензію перемішували при 0 °С протягом 1 год. і потім протягом 1 год. при КТ, після чого при охолодженні льодом додавали воду. Органічну фазу промивали водою (2х) і сольовим розчином (1х), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (25 г силікагелю, гептан/0-100 % етилацетату за 25

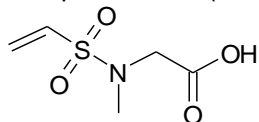
10

хв.) давала 183 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5 хв. 4 мл, 215 нм; 4 мл/хв., 215 нм, буфер А 0.05 % ТФО/Н₂О, буфер В 0.04 % ТФО/АСН, 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.5 хв. 99 %-5 % буфер В): (відсоток площі) 99.6 %; Rt 1.89 хв.

5 РХ/МС (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 мм; поляр. м., 2.4 мл/хв., 220 нм, буфер А 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В 0.04 % НСООН/АСН, 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): Rt 1.31 хв.; (М+Н) 194.1.

Приклад 3.2: (етенсульфонілметиламіно)-оцтова кислота



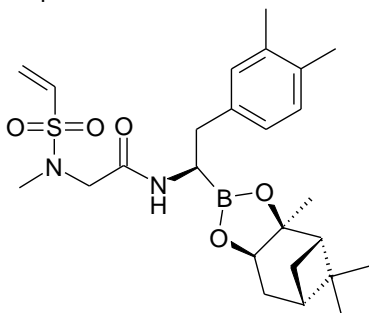
10 Гідроксид літію (0.027 г; 1.12 ммоль) в 1.7 мл води додавали до розчину складного метилового ефіру (етенсульфонілметиламіно)-оцтової кислоти (0.180 г; 0.93 ммоль) в 7.5 мл ТГФ. Безбарвний розчин перемішували протягом 1 год. при КТ і розчинник упарювали. Суміш, що залишилася, підкислювали 1 н. НСІ і екстрагували 3х ДХМ. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували насухо. Водну фазу ліофілізували, розбавляли

15 ацетонітрилом, здійснювали вакуум-фільтрування і концентрували у вакуумі. Залишки, одержані з обох фаз, об'єднували з одержанням 185 мг (кільк.) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5 хв. 4 мл, 215 нм; 4 мл/хв., 215 нм, буфер А 0.05 % ТФО/Н₂О, буфер В 0.04 % ТФО/АСН, 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.5 хв. 99 %-5 % буфер В): (відсоток площі) 94.1 %; Rt 1.04 хв.

20 РХ/МС (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 мм; РХМС Agilent 70108359; поляр. м., 2.4 мл/хв., 220 нм, буфер А 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В 0.04 % НСООН/АСН, 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): Rt 0.91 хв.; (М+Н) 180.1.

25 3.3: N-[(R)-2-(3,4-Диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етил]-2-(етенсульфонілметиламіно)-ацетамід
Хіральна



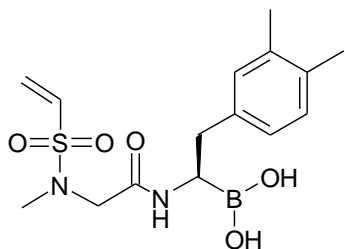
До розчину гідрохлориду (R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну (0.325 г; 0.89 ммоль) в 2.2 мл сухого ДМФА при -15 °С і в атмосфері аргону додавали (етенсульфонілметиламіно)-оцтову кислоту (0.160 г; 0.89 ммоль) в 1 мл сухого ДМФА, етилдіізопропіламін (0.456 мл; 2.68 ммоль) і ТВТУ (344 мг; 1.07 ммоль). Жовтий реакційний розчин перемішували протягом 1 год. при -10 °С і потім 1 год. при КТ. Реакційний розчин охолоджували льодом, розбавляли етилацетатом і сольовим розчином. Органічну фазу промивали 1 х сольовим розчином, 2х водою і 1х сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Очистка залишку за допомогою флеш-хроматографії (24 г силікагелю, гептан/0-100 % етилацетату за 25 хв.) давала 196 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

ВЕРХ (Chromolith Performance RP-18e 100-4.6 HPLC-elite; 5 хв. 4 мл, 215 нм; 4 мл/хв., 215 нм, буфер А 0.05 % ТФО/Н₂О, буфер В 0.04 % ТФО/АСН, 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.5 хв. 99 %-5 % буфер В): (відсоток площі) 100 %; Rt 4.40 хв.

40 РХ/МС (Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 мм; РХМС Agilent 70108359; поляр. м., 2.4 мл/хв., 220 нм, буфер А 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В 0.04 % НСООН/АСН, 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): Rt 2.79 хв.; (М+Н) 489.2.

45 3.4: [(1R)-2-(3,4-Диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]-етил]боронова кислота

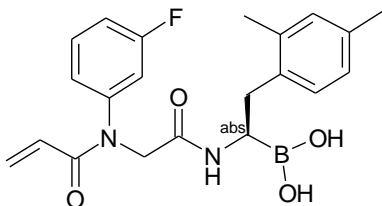
Хіральна



До двофазової системи N-[(R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етил]-2-(етенсульфонілметиламіно)-ацетаміду (0.110 г; 0.23 ммоль) в 15 мл н-пентану і 11 мл метанолу при 0 °С додавали ізобутилборонову кислоту (0.092 г; 0.90 ммоль) і 2 М хлористоводневу кислоту (1.013 мл; 2.03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Пентанову фазу відокремлювали і метанольно-водну фазу промивали 5х пентаном. Метанольну фазу концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії (преп. ВЕРХ Agilent 1100 Series; преп. Waters x-Bridge C8 5 мкм, 10 × 100 мм; вода 0,1 % ТФО, 2-50 % ацетонітрилу ТФО 0,1 % за 12 хв, потік 20 мл/хв.; 220 нм) з одержанням 57 мг (71 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) = 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 4.09 – 3.73 (m, 2H), 3.39 – 3.15 (m, 2H), 3.12 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 6H), 1.99 – 1.87 (m, 3H), 1.47 – 1.27 (m, 2H), 0.82 – 0.68 (m, 3H). МС (ESI+): 341.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.82 хв.

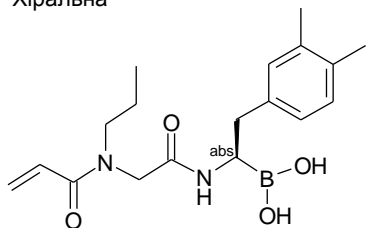
Приклад 4: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(3-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 4)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) = 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.21 – 6.11 (m, 1H), 6.09 – 5.96 (m, 1H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.17 (dd, J=9.0, 5.8 Гц, 1H), 2.73 (dd, J=14.1, 5.9 Гц, 1H), 2.58 (dd, J=14.1, 9.1 Гц, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). МС (ESI+): 381.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 5.14 хв.

Приклад 5: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 5)

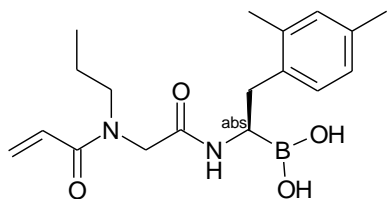
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) = 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.77 – 6.34 (m, 1H), 6.18 – 6.03 (m, 1H), 5.78 – 5.56 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.36 – 3.09 (m, 3H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.64 (dd, J=13.8, 8.7 Гц, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 6H), 1.50 – 1.34 (m, 2H), 0.84 – 0.74 (m, 3H). МС (ESI+): 329.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.58 хв.

Приклад 6: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 6)

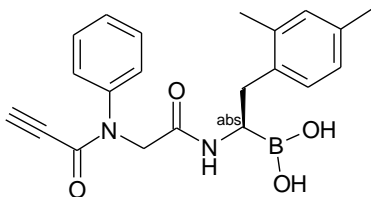
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) = 6.97 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.77 – 6.30 (m, 1H), 6.19 – 6.02 (m, 1H), 5.78 – 5.57 (m, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 3.38 – 3.05 (m, 3H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 6H), 1.51 – 1.33 (m, 2H), 0.85 – 0.74 (m, 3H).). МС (ESI⁺): 329.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.55 хв.

Приклад 7: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-іноїланіліно)ацетил]-аміно]етил]боронова кислота (сполука № 7)

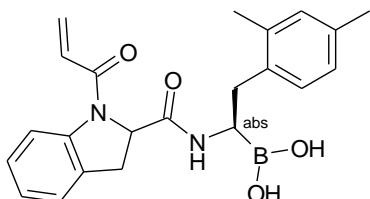
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/ D₂O) = 7.42 – 7.23 (m, 5H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 4.48 – 3.88 (m, 3H), 3.26 – 3.10 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). МС (ESI⁺): 361.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.97 хв.

Приклад 8: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(1-проп-2-еноїліндолін-2-карбоніл)аміно]етил]боронова кислота (сполука № 8)

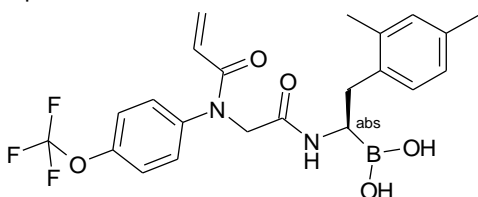
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 8.14-7.94 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.94-6.76 (m, 3H), 6.44-4.87 (m, 4H), 3.56-3.17 (m, 2H), 2.93-2.53 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 6H). МС (ESI⁺): 375.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 5.03 хв.

Приклад 9: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[N-проп-2-еноїл-4-(трифторметоксі)аніліно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 9)

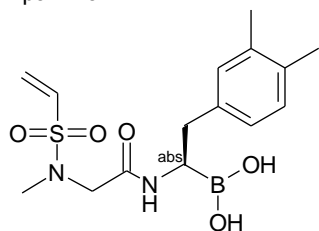
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/ D₂O) = 7.37 – 7.25 (m, 4H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 6.82 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.20 – 6.11 (m, 1H), 6.06 – 5.89 (m, 1H), 5.66 – 5.60 (m, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 2.72 (dd, J=14.2, 5.8 Гц, 1H), 2.57 (dd, J=14.2, 9.2 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). МС (ESI⁺): 447.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 5.78 хв.

Приклад 10: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 10)

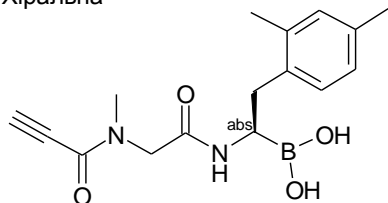
Хіральна



5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 /D $_2$ O) м.ч. = 6.96 (d, J =7.7, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.67 (dd, J =16.6, 10.0, 1H), 6.07 (d, J =4.3, 1H), 6.03 (d, J =2.4, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.27 (dd, J =8.3, 5.4, 1H), 2.75 (dd, J =13.6, 5.4, 1H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.14-2.09 (m, 6H). МС (ESI+): 337.1 [M+H-H $_2$ O]. ВЕРХ: Rt. 4.53 хв.

Приклад 11: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 11)

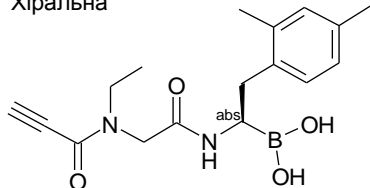
Хіральна



10 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 /D $_2$ O) м.ч. = 6.95-6.89 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.14-3.78 (m, 3H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.02-2.56 (m, 5H), 2.20-2.13 (m, 6H). МС (ESI+): 299.1 [M+H-H $_2$ O]. ВЕРХ: Rt. 4.04 хв.

Приклад 12: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 12)

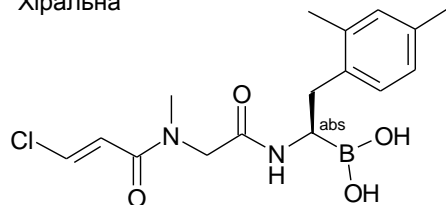
Хіральна



15 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) м.ч. = 6.92 (d, J =7.7, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.15-3.73 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 1H), 3.30-2.97 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 6H), 1.07-0.86 (m, 3H). МС (ESI+): 313.1 [M+H-H $_2$ O]. ВЕРХ: Rt. 4.31 хв.

Приклад 13: [(1R)-1-[[2-[[E]-3-хлорпроп-2-еноїл]-метиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 13)

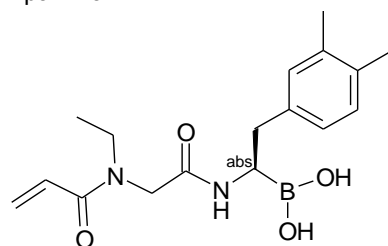
Хіральна



20 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) м.ч. = 7.23-7.13 (m, 1H), 6.98-6.65 (m, 4H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 6H). МС (ESI+): 335.1 [M+H-H $_2$ O]. ВЕРХ: Rt. 4.44 хв.

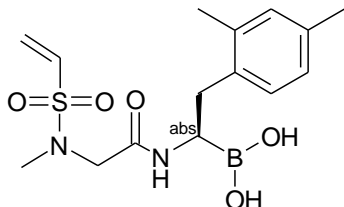
25 Приклад 14: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 14)

Хіральна



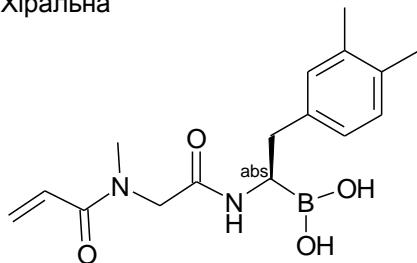
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.73-6.31 (m, 1H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.73-5.53 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=13.7, 8.6$, 1H), 2.16-2.07 (m, 6H), 1.05-0.87 (m, 3H). МС (ESI+): 315.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 2.24 хв.

- 5 Приклад 15: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 15)
Хіральна



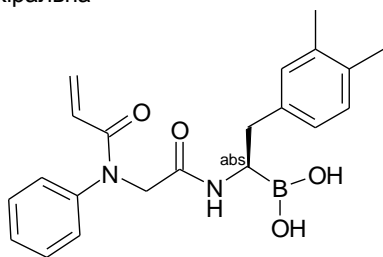
- 10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.93 (d, $J=7.7$, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.06 (d, $J=4.4$, 1H), 6.02 (d, $J=2.3$, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=9.2, 5.8$, 1H), 2.77 (dd, $J=14.1, 5.8$, 1H), 2.62 (dd, $J=14.1, 9.3$, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). МС (ESI+): 337.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 2.4 хв.

- Приклад 16: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]-ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 16)
Хіральна



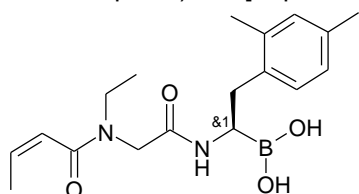
- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 7.00-6.94 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.77-6.37 (m, 1H), 6.14-5.99 (m, 1H), 5.73-5.54 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.97-2.56 (m, 5H), 2.19-2.07 (m, 6H). МС (ESI+): 301.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 3.89 хв.

- Приклад 17: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 17)
Хіральна



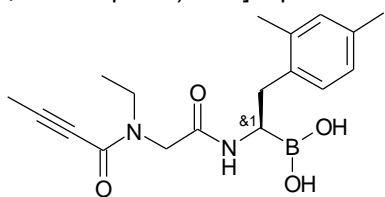
- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 7.44-7.29 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, $J=7.6$, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.15 (dd, $J=16.8, 2.2$, 1H), 6.06-5.91 (m, 1H), 5.60 (dd, $J=10.2, 2.3$, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.20 (dd, $J=8.0, 5.5$, 1H), 2.72 (dd, $J=13.7, 5.6$, 1H), 2.59 (dd, $J=13.6, 8.1$, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). МС (ESI+): 363.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 5.05 хв.

- 25 Приклад 18: [(1R)-1-[[2-[[Z]-бут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 18)



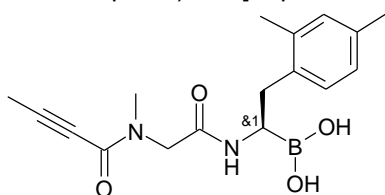
- 30 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.96-6.85 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.74-5.67 (m, 2H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 6H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.02-0.85 (m, 3H). МС (ESI+): 329.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 4.43 хв.

Приклад 19: [(1R)-1-[[2-[бут-2-иноїл(етил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 19)



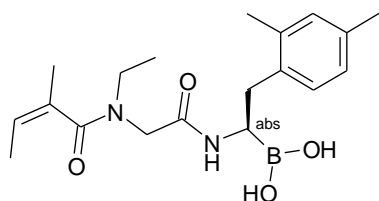
5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.95-6.90 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.12-3.72 (m, 2H), 3.49-2.96 (m, 3H), 2.81-2.54 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 6H), 2.01-1.84 (m, 3H), 1.04-0.83 (m, 3H). МС (ESI+): 327.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 4.45 хв.

Приклад 20: [(1R)-1-[[2-[бут-2-иноїл(метил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 20)



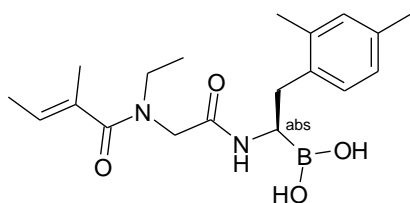
10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.95-6.90 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 1H), 3.00-2.64 (m, 4H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 6H), 2.01-1.87 (m, 3H). МС (ESI+): 313.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 4.2 хв.

Приклад 21: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(Z)-2-метилбут-2-еноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 21)
Хіральна



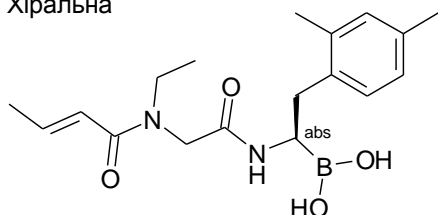
15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.96-6.79 (m, 3H), 5.42-5.25 (m, 1H), 3.96-3.71 (m, 2H), 3.30-2.92 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 6H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 3H), 0.99-0.88 (m, 3H). МС (ESI+): 343.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 4.61 хв.

Приклад 22: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(E)-2-метилбут-2-еноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 22)
Хіральна



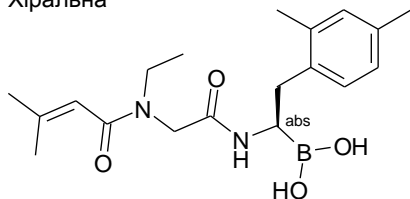
25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) м.ч. = 6.97 (d, $J=7.7$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.36-3.00 (m, 3H), 2.81 (dd, $J=14.2$, 5.9, 1H), 2.66 (dd, $J=14.1$, 9.3, 1H), 2.26-2.18 (m, 6H), 1.74-1.54 (m, 6H), 0.97 (t, $J=7.1$, 3H). МС (ESI+): 343.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: Rt. 4.63 хв.

Приклад 23: [(1R)-1-[[2-[[E]-бут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 23)
Хіральна



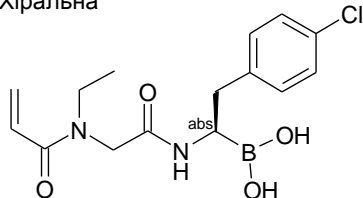
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.01-6.83 (m, 3H), 6.79-6.59 (m, 1H), 6.46-6.04 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.07-0.91 (m, 3H). МС (ESI⁺): 329.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.46 хв.

Приклад 24: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(3-метилбут-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 24)
Хіральна



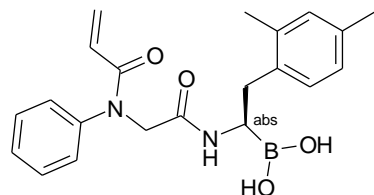
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.97 (d, J=7.7, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.1, 1H), 5.94-5.61 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.36-3.04 (m, 3H), 2.80 (dt, J=14.0, 5.3, 1H), 2.65 (dd, J=14.2, 9.0, 1H), 2.25-2.19 (m, 6H), 1.86-1.81 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 3H). МС (ESI⁺): 342.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.68 хв.

Приклад 25: [(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 25)
Хіральна



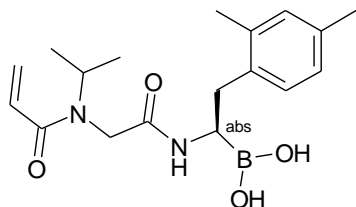
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.27-7.10 (m, 4H), 6.79-6.34 (m, 1H), 6.20-5.99 (m, 1H), 5.74-5.50 (m, 1H), 4.26-3.83 (m, 2H), 3.46-3.18 (m, 2H), 2.87-2.61 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.12-0.90 (m, 3H). МС (ESI⁺): 321.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.14 хв.

Приклад 26: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 26)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.45-7.27 (m, 3H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.92-6.72 (m, 3H), 6.20-6.09 (m, 1H), 6.03-5.86 (m, 1H), 5.65-5.54 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 6H). МС (ESI⁺): 361.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 5.02 хв.

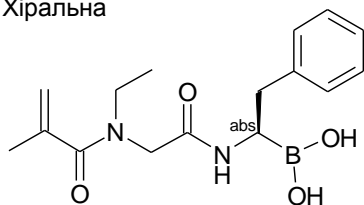
Приклад 27: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 27)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.99-6.79 (m, 3H), 6.78-6.14 (m, 1H), 6.10-5.96 (m, 1H), 5.73-5.48 (m, 1H), 4.57-4.10 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.34-3.09 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 6H). МС (ESI⁺): 329.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.38 хв.

Приклад 28: [(1R)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота (сполука № 28)

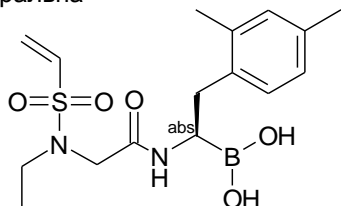
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 5.16-4.81 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.37-2.98 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 3H), 1.00-0.86 (m, 3H). МС (ESI⁺): 301.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.83 хв.

5 Приклад 29: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]-аміно]етил]боронова кислота (сполука № 29)

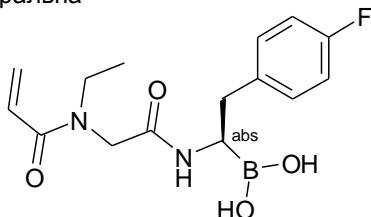
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.98 (d, J=7.7, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.71 (dd, J=16.6, 10.0, 1H), 6.12-5.99 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.30 (dd, J=9.2, 5.9, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.82 (dd, J=14.1, 5.8, 1H), 2.66 (dd, J=14.1, 9.3, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.1, 3H). МС (ESI⁺): 351.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.71 хв.

10 Приклад 30: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(4-фторфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 30)

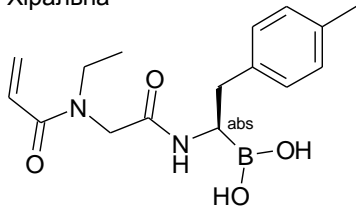
Хіральна



15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.20-7.09 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.72-6.20 (m, 1H), 6.15-5.97 (m, 1H), 5.75-5.53 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.37-3.13 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.04-0.86 (m, 3H). МС (ESI⁺): 305.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.73 хв.

Приклад 31: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(п-толіл)етил]-боронова кислота (сполука № 31)

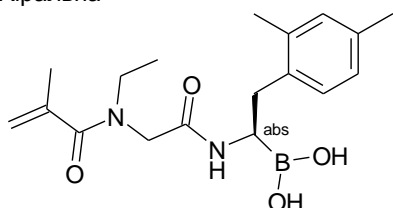
Хіральна



20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.06-6.97 (m, 4H), 6.73-6.27 (m, 1H), 6.15-5.98 (m, 1H), 5.75-5.52 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.34-3.14 (m, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63 (dd, J=13.8, 8.6, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.04-0.88 (m, 3H). МС (ESI⁺): 301.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.93 хв.

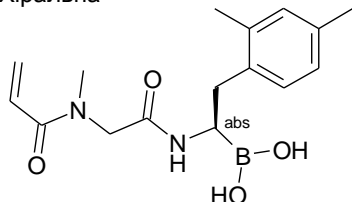
25 Приклад 32: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-еноїл)-аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 32)

Хіральна



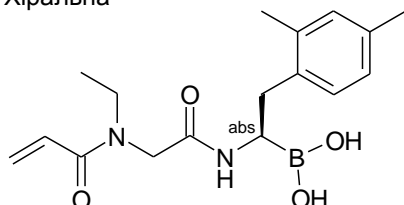
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.96-6.90 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.37-2.95 (m, 3H), 2.76 (dd, J=14.1, 5.9, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.03-0.85 (m, 3H). МС (ESI⁺): 329.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.43 хв.

- 5 Приклад 33: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 33)
Хіральна



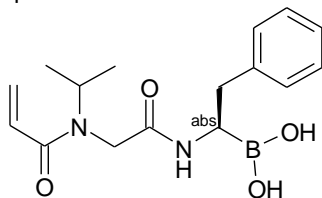
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.93 (dd, J=7.6, 3.2, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.75-6.30 (m, 1H), 6.12-5.98 (m, 1H), 5.73-5.54 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 6H). МС (ESI⁺): 301.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.93 хв.

- Приклад 34: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 34)
Хіральна



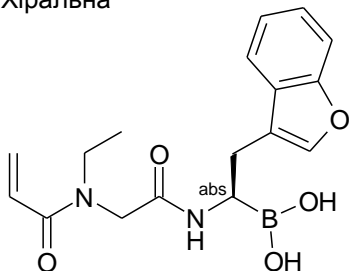
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 6.97 (d, J=7.7, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.77-6.28 (m, 1H), 6.20-6.02 (m, 1H), 5.79-5.56 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.39-3.15 (m, 3H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.65 (dd, J=14.1, 9.4, 1H), 2.28-2.17 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 3H). МС (ESI⁺): 315.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.21 хв.

- 20 Приклад 35: [(1R)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота (сполука № 35)
Хіральна



- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.29-7.21 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.85-6.22 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.76-5.53 (m, 1H), 4.60-4.17 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.44-3.24 (m, 1H), 2.86 (td, J=13.0, 12.4, 5.3, 1H), 2.72 (dd, J=13.8, 8.7, 1H), 1.09-1.00 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 3H). МС (ESI⁺): 301.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.76 хв.

- Приклад 36: [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 36)
Хіральна

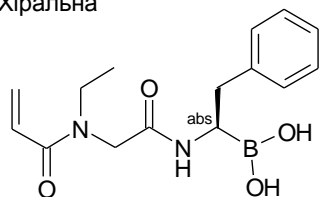


- 30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.69-7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.9, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 6.77-6.30 (m, 1H), 6.18-6.00 (m, 1H), 5.76-5.52 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.45-3.17 (m, 3H), 2.99-2.78 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 3H). МС (ESI⁺): 327.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 4.04 хв.

- Приклад 37: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова

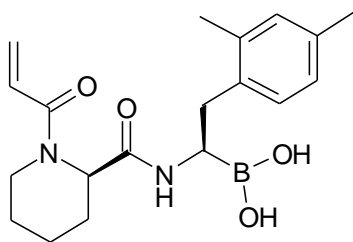
кислота (сполука № 37)

Хіральна



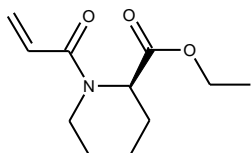
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. = 7.25-7.17 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.72-6.25 (m, 1H), 6.14-5.97 (m, 1H), 5.74-5.54 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.66 (dd, J=13.8, 8.9, 1H), 1.03-0.86 (m, 3H). МС (ESI⁺): 287.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: Rt. 3.52 хв.

Приклад 38: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2R)-1-проп-2-еноїлпиперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 38)
Хіральна



38.1: Складний етиловий ефір (R)-1-акрилоїлпиперидин-2-карбонової кислоти

Хіральна



10

В атмосфері азоту гідроклід (R)-етилпиперидин-2-карбоксилату (3.61 ммоль; 0.700 г) розчиняли в 25 мл сухого ДХМ, потім додавали триетиламін (14.46 ммоль; 2004 мкл). Розчин охолоджували до 0 °С і по краплях додавали акрилоїлхлорид (3.98 ммоль; 321 мкл) при 0 °С. Жовтий розчин перемішували при КТ протягом 2.5 год. Реакційну суміш охолоджували в льодяній воді, обробляли водою, розбавляли ДХМ і екстрагували. Органічну фазу двічі промивали лимонною кислотою (5 %), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо.

15

Залишок очищали за допомогою хроматографії (сілікагель, гептан/етилацетат; градієнт 0-70 % етилацетату) з одержанням 911 мг (45 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

20

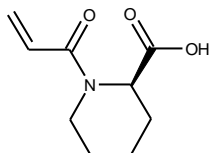
ВЕРХ (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 99.9 %; Rt 2.82 хв.

25

ВЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/АСН; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 112.2; Rt 1.77 хв.

38.2: (R)-1-Акрилоїлпиперидин-2-карбонова кислота

Хіральна



30

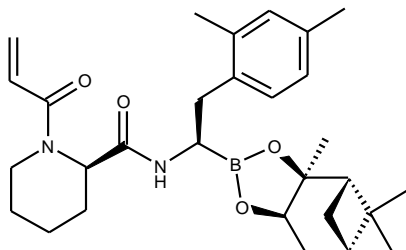
Гідроксид літію (4.27 ммоль; 0.040 мл) додавали до розчину складного етилового ефіру (R)-1-акрилоїлпиперидин-2-карбонової кислоти (4.27 ммоль; 0.911 г) в 20 мл ТГФ і 8 мл води. Жовтий розчин перемішували протягом 4 год. при КТ. ТГФ видаляли і залишок екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Водн. фазу підкислювали 1 М НСІ і знову екстрагували за допомогою ДХМ (5х). Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували

насухо з одержанням 329 мг (40 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки.

5 BEPX (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 95.8 %; Rt 2.06 хв.

БЕРХ МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/ACN; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 184.1; Rt 1.29 хв.

10 38.3: [(R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етил]-амід (R)-1-акрилоїлпіперидин-2-карбонової кислоти
Хіральна

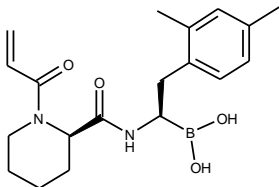


15 До розчину гідрохлориду (R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етиламіну (0.804 ммоль; 0.370 г) в 10 мл ДМФА в атмосфері аргону при 0 °С додавали (R)-1-акрилоїлпіперидин-2-карбонову кислоту (0.964 ммоль; 0.192 г). Потім додавали N-етилдіізопропіламін (2.41 ммоль; 0.410 мл) і тетрафторборат [(бензотриазол-1-ілокси)-диметиламінометиле]-диметиламонію (TBTU) (2.41 ммоль; 0.774 г). Жовтогогарячий розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С, потім 2 год. при КТ. Суміш охолоджували льодом, розбавляли етилацетатом і сольовим розчином (обережно: екзотермічна реакція!). Органічну фазу промивали 2х сольовим розчином, 2х водою і 3 × 5 %-

25 BEPX (EliteLa Chrom 70173815; Chromolith Performance RP 18e 100 × 4.6 мм - 5 хв.; 4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-5.0 хв. 5 %-100 % буфер В; 5.0-5.2 хв. 100 % буфер В; 5.2-5.9 хв. 100 %-5 % буфер В; 5.9-6.0 хв. 5 % буфер В): (відсоток площі) 99.2 %; Rt 4.65 хв.

30 BEPX МС (Agilent 70108359-Chromolith Speed Rod RP18e 50-4.6 мм; поляр. м.; 2.4 мл/хв.; 220 нм; буфер А: 0.05 % НСООН/Н₂О, буфер В: 0.04 % НСООН/ACN; 0.0-2.8 хв. 4 %-100 % буфер В; 2.8-3.3 хв. 100 % буфер В; 3.3-3.4 хв. 100 %-4 % буфер В): (М+Н) 493.3; Rt 2.84 хв.

8.4: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота
Хіральна



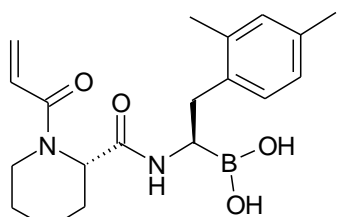
35 [(R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-((1S, 2S, 6R, 8S)-2,9,9-триметил-3,5-діокса-4-бора-трицикло[6.1.1.0^{2,6}]дец-4-ил)-етил]-амід (R)-1-акрилоїлпіперидин-2-карбонової кислоти (0.273 ммоль; 0.136 г) розчиняли в 12 мл н-пентану і 4 мл метанолу і охолоджували до 0 °С. Потім додавали ізобутилборонову кислоту (1.09 ммоль; 0.117 г) і 1 М хлористоводневу кислоту (1.23 ммоль; 1.23 мл) і світло-жовту суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С, потім протягом

40 ночі при КТ. Реакційну суміш промивали пентаном (3х). Метанольно-водний шар упарювали (температура бані 30 °С), залишок підлугували 1 н. розчином NaOH і екстрагували за допомогою ДХМ (3х). Водн. фазу підлугували 1 н. HCl і знову екстрагували за допомогою ДХМ (5х). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували насухо і ліофілізували з одержанням 54.3 мг (68 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім

45 білого порошку.

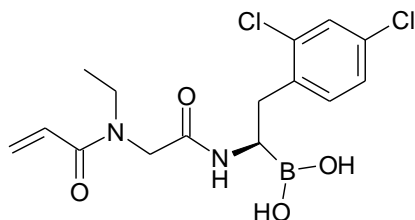
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 6.93-6.89 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.77-6.42 (m, 1H), 6.10-5.93 (m, 1H), 5.73-5.56 (m, 1H), 4.97-4.44 (m, 1H), 4.22-3.76 (m, 1H), 3.34-3.17 (m, 1H), 3.12-2.53 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 6H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.55-1.06 (m, 5H). Ротамери. МС (ESI⁺): 341.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.50 хв.

Приклад 39: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-1-проп-2-еноїлпиперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 39)
Хіральна



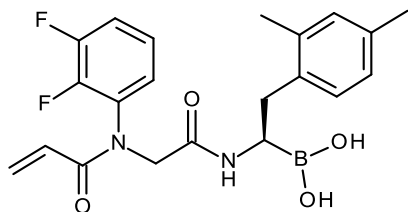
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O)? 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 6.07 – 5.92 (m, 1H), 5.72 – 5.63 (m, 1H), 4.56 – 3.02 (m, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Ротамери. МС (ESI⁺): 341.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.50 хв.

Приклад 40: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 40)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O)? 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.74 – 6.25 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.73 – 5.53 (m, 1H), 3.94 – 3.63 (m, 2H), 3.39 – 3.13 (m, 3H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.74 (dd, J=14.0, 10.4 Гц, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 3H). МС (ESI⁺): 355.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.46 хв.

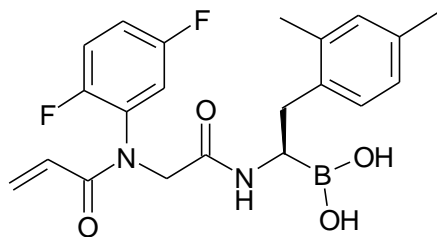
Приклад 41: [(1R)-1-[[2-(2,3-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 41)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 6.07 – 5.92 (m, 1H), 5.72 – 5.63 (m, 1H), 4.56 – 3.02 (m, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Ротамери. МС (ESI⁺): 399.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.24 хв.

Приклад 42: [(1R)-1-[[2-(2,5-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 42:)

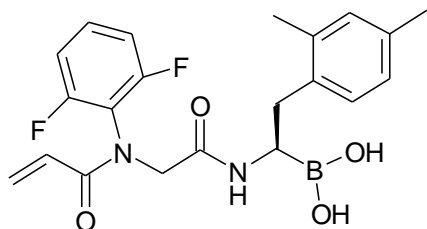
Хіральна



5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.40 – 6.59 (m, 6H), 6.23 – 5.93 (m, 2H), 5.72 – 5.62 (m, 1H), 4.74 – 2.95 (m, 3H), 2.78 – 2.44 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 6H). Ротамери. МС (ESI+): 399.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В Rt. 5.24 хв.

Приклад 43: [(1R)-1-[[2-(2,6-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 43)

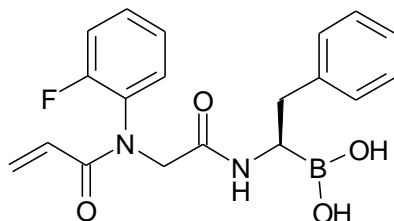
Хіральна



10 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.54 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 2H), 6.91 – 6.64 (m, 3H), 6.29 – 5.96 (m, 2H), 5.76 – 5.65 (m, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 3.14 – 2.51 (m, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 6H). МС (ESI+): 399.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.05 хв.

15 Приклад 44: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронова кислота (сполука № 44)

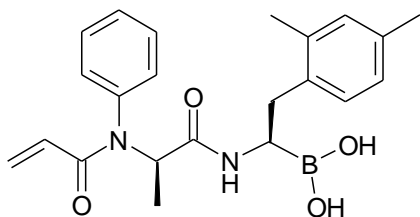
Хіральна



20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.47 – 6.97 (m, 9H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 5.95 (dd, $J=16.8$, 10.3 Гц, 1H), 5.69 – 5.59 (m, 1H), 4.70 – 4.52 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.32 – 3.11 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=13.8$, 5.4 Гц, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H). МС (ESI+): 353.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.46 хв.

25 Приклад 45: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 45)

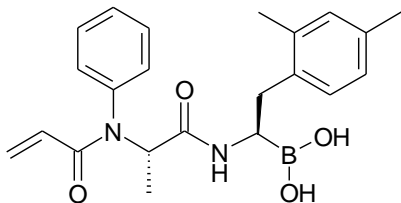
Хіральна



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.46 – 7.16 (m, 5H), 7.01 – 6.69 (m, 3H), 6.18 – 6.05 (m,

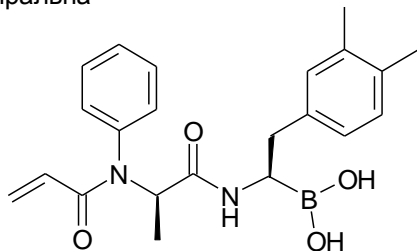
- 1H), 5.84 – 5.65 (m, 1H), 5.57 – 5.48 (m, 1H), 5.05 – 4.83 (m, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14.3, 5.4 Гц, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 6H), 1.05 – 0.69 (m, 3H). Ротамери. МС (ESI+): 377.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.26 хв.

Приклад 46: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 46)
Хіральна



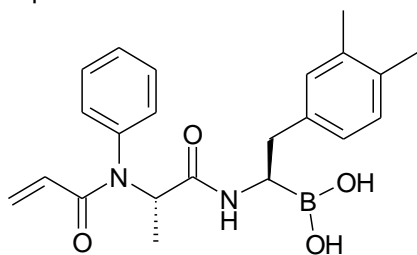
- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 7.46 – 7.16 (m, 5H), 7.01 – 6.69 (m, 3H), 6.18 – 6.05 (m, 1H), 5.84 – 5.65 (m, 1H), 5.57 – 5.48 (m, 1H), 5.05 – 4.83 (m, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14.3, 5.4 Гц, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 6H), 1.05 – 0.69 (m, 3H). Ротамери. МС (ESI+): 377.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.26 хв.

- Приклад 47: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 47)
Хіральна



- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 7.47 – 7.15 (m, 4H), 7.00 – 6.67 (m, 4H), 6.19 – 6.06 (m, 1H), 5.74 – 5.49 (m, 2H), 5.09 – 4.84 (m, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.78 (dd, J=14.3, 4.8 Гц, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 6H), 1.04 – 0.72 (m, 3H). Ротамери. МС (ESI+): 377.3 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.32 хв.

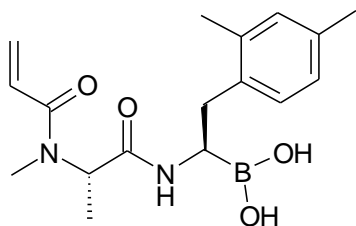
- Приклад 48: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 48)
Хіральна



- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7.45 – 7.20 (m, 5H), 6.96 – 6.79 (m, 3H), 6.10 (dd, J=16.8, 2.2 Гц, 1H), 5.83 – 5.70 (m, 1H), 5.55 – 5.49 (m, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 2.75 (dd, J=13.8, 5.1 Гц, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 6H), 0.92 (d, J=7.4 Гц, 3H). Ротамери. МС (ESI+): 377.3 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.29 хв.

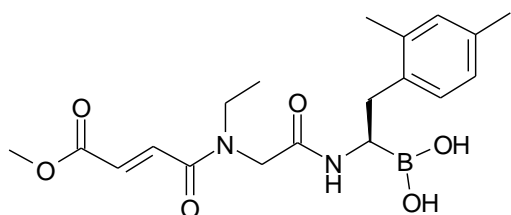
Приклад 49: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 49)

Хіральна



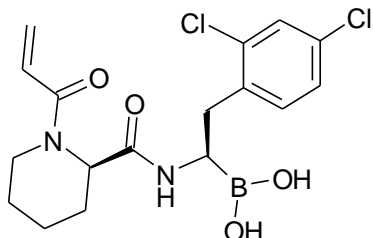
5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 6.93 – 6.74 (m, 3H), 6.67 – 6.48 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.76 – 5.55 (m, 1H), 4.94 – 4.42 (m, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 2.80 – 2.53 (m, 5H), 2.15 (s, 6H), 1.22 – 1.04 (m, 3H). Ротамери. МС (ESI+): 315.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.16 хв.

Приклад 50: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-(Е)-4-метоксі-4-оксобут-2-еноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 50)
Хіральна



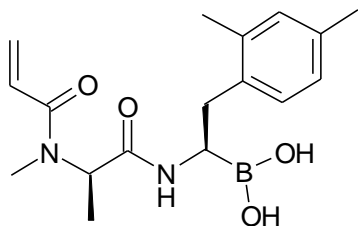
10 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.39 – 6.45 (m, 5H), 4.03 – 3.79 (m, 2H), 3.75 – 3.34 (m, 3H), 3.34 – 2.99 (m, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 6H), 1.05 – 0.77 (m, 3H). МС (ESI+): 373.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.43 хв.

15 Приклад 51: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 51)
Хіральна



20 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) м.ч. = 7.51-7.03 (m, 3H), 6.78-6.34 (m, 1H), 6.09-5.83 (m, 1H), 5.73-5.39 (m, 1H), 4.96-4.40 (m, 1H), 4.23-3.70 (m, 1H), 3.37-2.51 (m, 4H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.54-1.00 (m, 5H). МС (ESI+): 381.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.77 хв.

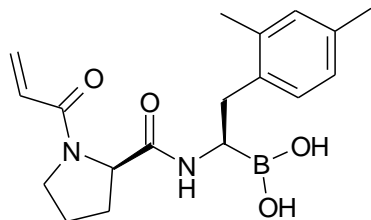
25 Приклад 52: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 52)
Хіральна



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) м.ч. = 6.99-6.83 (m, 3H), 6.76-6.55 (m, 1H), 6.16-6.01 (m,

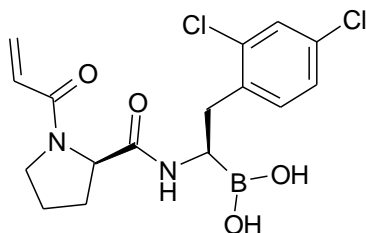
1H), 5.79-5.63 (m, 1H), 4.95-4.49 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 5H), 2.26-2.17 (m, 6H), 1.27-1.14 (m, 3H). MC (ESI+): 315.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.15 хв.

Приклад 53: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіролідін-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 53)
Хіральна



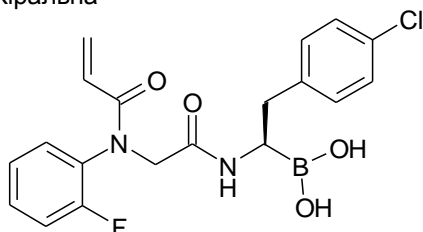
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 7.00-6.83 (m, 3H), 6.65-6.12 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 1H), 5.79-5.49 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 3.65-3.36 (m, 2H), 3.32-3.07 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 6H), 2.18-1.63 (m, 4H). MC (ESI+): 327.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.09 хв.

Приклад 54: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[(2R)-1-проп-2-еноїлпіролідін-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 54)
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 7.45 (dd, J=9.8, 2.1 Гц, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.58 – 5.95 (m, 2H), 5.73 – 5.48 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 3.62 – 3.32 (m, 2H), 3.30 – 3.06 (m, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.13 – 1.88 (m, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 3H). MC (ESI+): 369.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.40 хв.

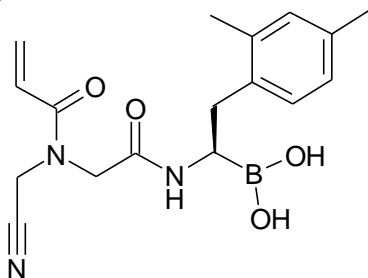
Приклад 55: [(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 55)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 7.48 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.18 (d, J=16.2 Гц, 1H), 5.96 (dd, J=16.8, 10.3 Гц, 1H), 5.64 (d, J=10.7 Гц, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.77 (dd, J=13.7, 5.4 Гц, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H). MC (ESI+): 387.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.07 хв.

Приклад 56: [(1R)-1-[[2-[(ціанометил(проп-2-еноїл)аміно)ацетил]-аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 56)

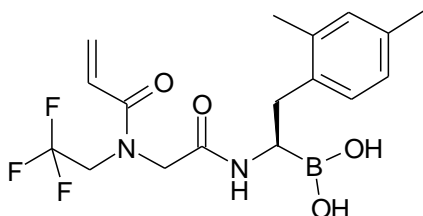
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 6.93 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 1H), 6.29 (dd, J=16.7, 10.3 Гц, 1H), 6.13 (dd, J=16.7, 2.0 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=10.3, 2.1 Гц, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.27 (dd, J=9.6, 5.6 Гц, 1H), 2.78 (dd, J=14.1, 5.7 Гц, 1H), 2.60 (dd, J=14.1, 9.9 Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). МС (ESI⁺): 326.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.21 хв.

Приклад 57: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 57)

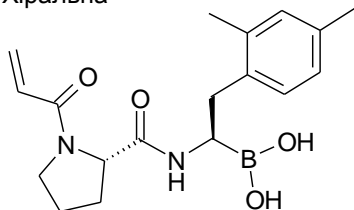
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/H₂O, 90 °C) 6.95 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.60 – 6.27 (m, 1H), 6.10 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.72 – 5.63 (m, 1H), 4.15 – 3.86 (m, 4H), 3.36 – 3.26 (m, 1H), 2.81 (dd, J=14.2, 5.9 Гц, 1H), 2.64 (dd, J=14.1, 9.4 Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). МС (ESI⁺): 369.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.82 хв.

Приклад 58: [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[(2S)-1-проп-2-еноїлпіролідин-2-карбоніл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 58)

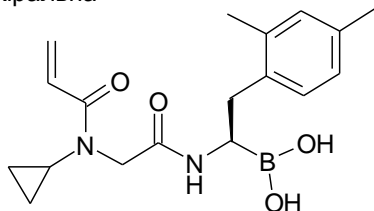
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.58 – 5.94 (m, 2H), 5.74 – 5.46 (m, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 1H), 3.60 – 3.32 (m, 2H), 3.24 – 3.01 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 6H), 2.12 – 1.88 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H). МС (ESI⁺): 327.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.13 хв.

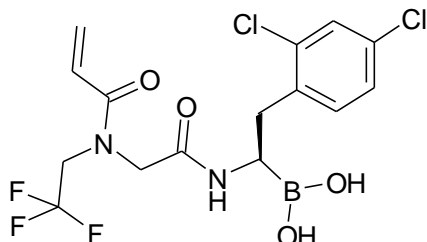
Приклад 59: [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 59)

Хіральна



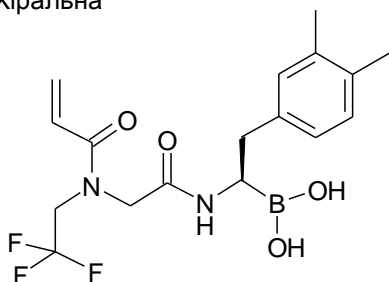
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 6.11 (dd, J=16.9, 2.3 Гц, 1H), 5.71 (dd, J=10.4, 2.2 Гц, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.16 (dd, J=8.8, 6.0 Гц, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.61 (dd, J=14.0, 9.0 Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.79 – 0.73 (m, 2H), 0.62 – 0.56 (m, 2H). МС (ESI+): 327.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.44 хв.

Приклад 60: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 60)
Хіральна



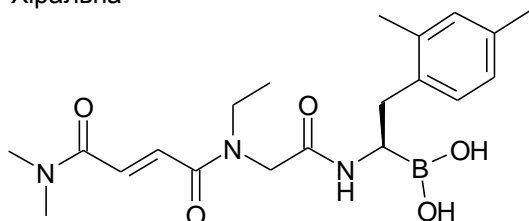
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.80 – 6.24 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.82 – 5.65 (m, 1H), 4.06 – 3.85 (m, 4H), 3.38 – 3.13 (m, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H). МС (ESI+): 409.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.04 хв.

Приклад 61: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 61)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.81 – 6.32 (m, 1H), 6.22 – 6.08 (m, 1H), 5.82 – 5.62 (m, 1H), 4.13 – 3.92 (m, 4H), 3.31 – 3.15 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). МС (ESI+): 369.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.82 хв.

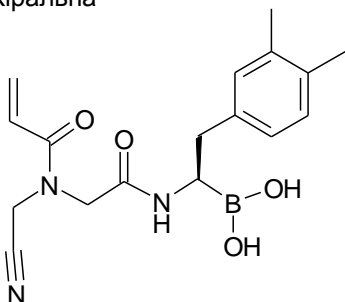
Приклад 62: [(1R)-1-[[2-[(E)-4-(диметиламіно)-4-оксобут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 62)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) м.ч. = 7.22 – 6.79 (m, 5H), 4.02 – 3.82 (m, 2H), 3.36 – 3.06 (m, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 3H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.59 (dd, J=14.1, 9.6 Гц, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 3H). МС (ESI+): 386.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.00 хв.

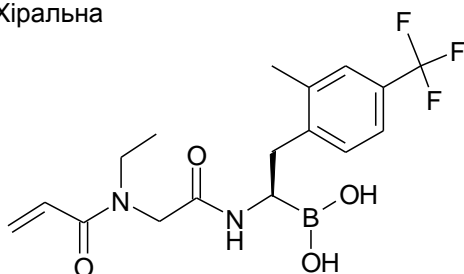
Приклад 63: [(1R)-1-[[2-[[ціанометил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-

диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 63)
Хіральна



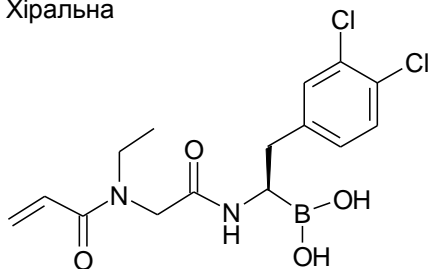
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆/D₂O) м.ч. = 6.97 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 1H), 6.79 – 6.28 (m, 1H), 6.24 – 6.10 (m, 1H), 5.88 – 5.66 (m, 1H), 4.58 – 4.15 (m, 2H), 4.10 – 3.61 (m, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). МС (ESI⁺): 326.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.96 хв.

Приклад 64: [(1R)-1-[[2-етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил]боронова кислота (сполука № 64)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/D₂O) 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.68 – 6.17 (m, 1H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 2H), 3.39 – 3.02 (m, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.71 (dd, J=14.1, 10.3 Гц, 1H), 2.31 – 2.27 (m, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 3H). МС (ESI⁺): 369.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.50 хв.

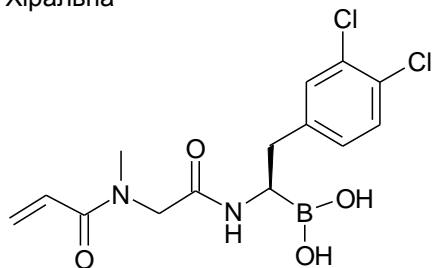
Приклад 65: [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 65)
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/D₂O) 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.71 – 6.20 (m, 1H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.74 – 5.53 (m, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 2H), 3.36 – 3.11 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 1.03 – 0.86 (m, 3H). МС (ESI⁺): 355.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.30 хв.

Приклад 66: [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 66)

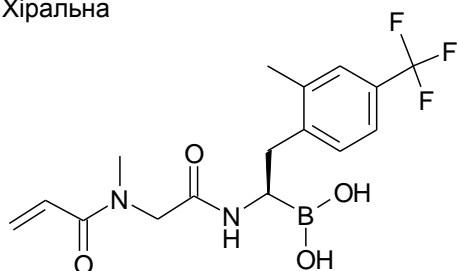
Хіральна



5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.74 – 6.28 (m, 1H), 6.12 – 5.98 (m, 1H), 5.73 – 5.55 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.34 – 3.17 (m, 1H), 2.95 – 2.72 (m, 4H), 2.69 – 2.60 (m, 1H). МС (ESI+): 341.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.00 хв.

Приклад 67: $[(1R)-1-[[2-[\text{метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил]боронова кислота (сполука № 67)$

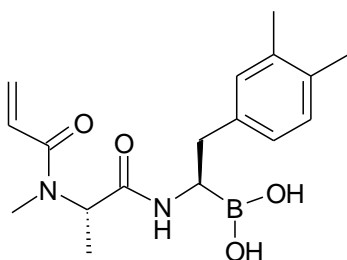
Хіральна



10 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.71 – 6.22 (m, 1H), 6.13 – 5.93 (m, 1H), 5.74 – 5.50 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 3.37 – 3.15 (m, 1H), 2.94 – 2.64 (m, 5H), 2.34 – 2.26 (m, 3H). МС (ESI+): 355.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.20 хв.

15 Приклад 68: $[(1R)-2-(3,4\text{-диметилфеніл})-1-[[2S)-2-[\text{метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 68)$

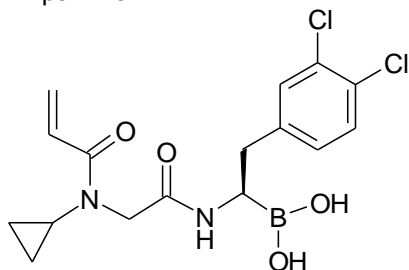
Хіральна



20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 7.34 (t, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.06 – 6.88 (m, 1H), 6.52 – 6.34 (m, 1H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.35 – 4.84 (m, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 3.23 – 2.85 (m, 8H), 2.57 – 2.49 (m, 3H), 1.63 – 1.47 (m, 3H). МС (ESI+): 315.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.79 хв.

25 Приклад 69: $[(1R)-1-[[2-[\text{циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4\text{-дихлорфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 69)$

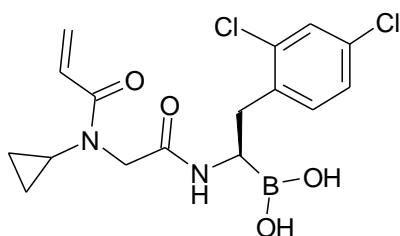
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.44 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.35 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=16.9, 10.4 Гц, 1H), 6.11 (dd, J=17.0, 2.2 Гц, 1H), 5.71 (dd, J=10.2, 2.2 Гц, 1H), 3.97 – 3.77 (m, 2H), 3.21 (dd, J=9.0, 5.3 Гц, 1H), 2.80 (dd, J=13.8, 5.3 Гц, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.65 (dd, J=13.8, 9.0 Гц, 1H), 0.81 – 0.70 (m, 2H), 0.63 – 0.52 (m, 2H). МС (ESI⁺): 367.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.42 хв.

Приклад 70: [(1R)-1-[[2-(4,4-дихлорфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 70)

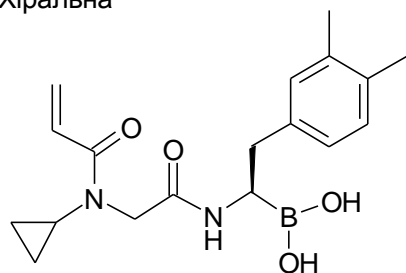
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.44 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.26 (dd, J=8.2, 2.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=17.0, 10.4 Гц, 1H), 6.10 (dd, J=17.0, 2.3 Гц, 1H), 5.71 (dd, J=10.3, 2.3 Гц, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 2H), 3.19 (dd, J=10.0, 5.0 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=14.0, 5.1 Гц, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 0.81 – 0.72 (m, 2H), 0.65 – 0.55 (m, 2H). МС (ESI⁺): 367.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.32 хв.

Приклад 71: [(1R)-1-[[2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 71)

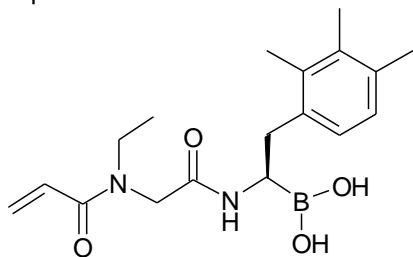
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.02 – 6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.11 (d, J=16.4 Гц, 1H), 5.72 (d, J=10.4 Гц, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.18 (t, J=7.0 Гц, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.59 (dd, J=13.7, 8.3 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.80 – 0.70 (m, 2H), 0.62 – 0.51 (m, 2H). МС (ESI⁺): 327.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.09 хв.

Приклад 72: [(1R)-1-[[2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 72)

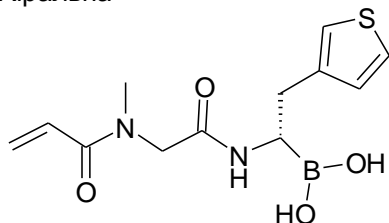
Хіральна



5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) м.ч. = 6.88-6.73 (m, 2H), 6.72-6.26 (m, 1H), 6.15-5.97 (m, 1H), 5.73-5.52 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.35-3.08 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 6H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 3H). МС (ESI+): 329.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.90 хв.

Приклад 73: [(1S)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 73)

Хіральна

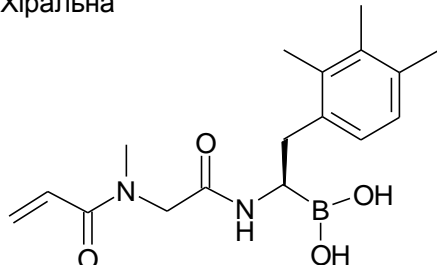


10

МС (ESI+): 279.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 2.12 хв.

15 Приклад 74: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 74)

Хіральна

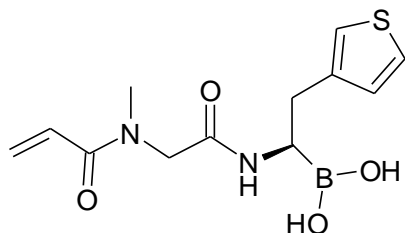


20 ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 6.81, 6.79 – 6.74, 6.74 – 6.64, 6.34 (1x d, $J=7.8$ Гц, 2x m, 1x dd, $J=16.7$, 10.5 Гц, 3H, суміш ротамерів, співвідношення 1:1), 6.08, 6.01 (2x dd, $J=16.7$, 1.8 Гц, $J=16.7$, 1.9 Гц, 1H, суміш ротамерів, співвідношення 1:1), 5.71, 5.58 (2x dd, $J=10.5$, 1.8 Гц, $J=10.5$, 1.6 Гц, 1H, суміш ротамерів, співвідношення 1:1), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.19, 3.09 (2x dd, $J=9.5$, 5.8 Гц, $J=8.7$, 6.3 Гц, 1H, суміш ротамерів, співвідношення 1:1), 2.96 – 2.57 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). МС (ESI+): 315.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ ACN ; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.58 хв.

25

Приклад 75: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 75)

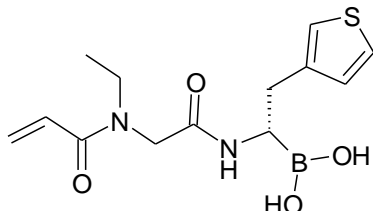
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.76 – 6.41 (m, 1H), 6.13 – 6.00 (m, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.70 (m, 5H). МС (ESI+): 279.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 2.17 хв.

Приклад 76: [(1S)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 76)

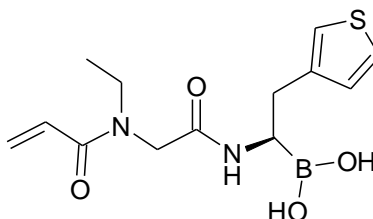
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.92 (dd, J=4.9, 1.3 Гц, 1H), 6.73 – 6.33 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.73 – 5.56 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.35 – 3.17 (m, 3H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 1.04 – 0.90 (m, 3H). МС (ESI+): 293.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 1.41 хв.

Приклад 77: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 77)

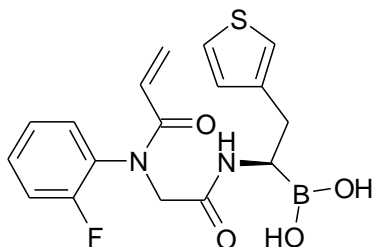
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.35 (ddd, J=6.5, 4.9, 2.9 Гц, 0H), 7.08 – 7.04 (m, 0H), 6.93 (dd, J=5.0, 1.2 Гц, 0H), 6.70 (dd, J=16.6, 10.5 Гц, 0H), 6.37 (dd, J=16.7, 10.5 Гц, 0H), 6.13 (dd, J=16.7, 2.2 Гц, 0H), 6.04 (dd, J=16.7, 2.2 Гц, 0H), 5.72 (dd, J=10.5, 2.2 Гц, 0H), 5.59 (dd, J=10.4, 2.2 Гц, 0H), 3.94 (d, J=8.7 Гц, 0H), 3.32 (dq, J=9.4, 6.1, 5.4 Гц, 0H), 3.27 – 3.18 (m, 0H), 3.21 (s, 0H), 3.06 (q, J=7.3 Гц, 1H), 2.84 (ddd, J=14.5, 9.0, 5.4 Гц, 0H), 2.78 – 2.66 (m, 0H), 2.19 (s, 0H), 1.16 (t, J=7.3 Гц, 1H), 1.03 (t, J=7.1 Гц, 0H), 0.94 (t, J=7.1 Гц, 0H). МС (ESI+): 293.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 2.78 хв.

Приклад 78: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїл)аніліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 78)

Хіральна

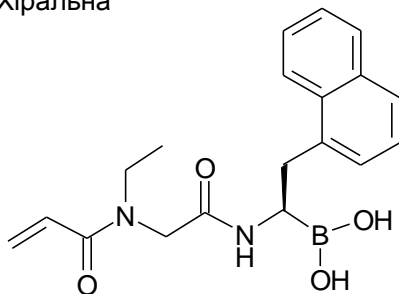


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.01 – 6.81 (m, 2H), 6.18 (dd, J=16.8, 2.0 Гц, 1H), 5.97 (dd, J=16.7, 10.4 Гц, 1H), 5.64 (d, J=10.6 Гц, 1H), 4.71 – 4.51 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.80 (dd, J=14.7, 5.2 Гц, 1H), 2.70 (dd, J=14.4, 8.3 Гц, 1H). МС (ESI+): 337.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв.

100 %-5 % буфер В. Rt. 4.10 хв.

Приклад 79: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронова кислота (сполука № 79)

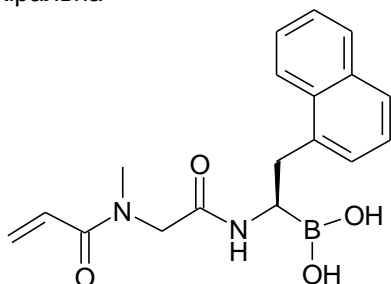
Хіральна



5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8.09 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=6.9$ Гц, 1H), 6.71 – 6.17 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 3.27 – 3.04 (m, 3H), 1.00 – 0.84 (m, 3H). МС (ESI+): 337.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 \times 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.10 хв.

Приклад 80: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронова кислота (сполука № 80)

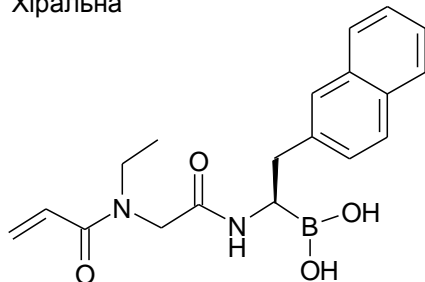
Хіральна



15 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8.09 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.72 – 6.22 (m, 1H), 6.12 – 5.94 (m, 1H), 5.72 – 5.53 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.89 – 2.64 (m, 3H). МС (ESI+): 323.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 \times 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.30 хв.

Приклад 81: [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронова кислота (сполука № 81)

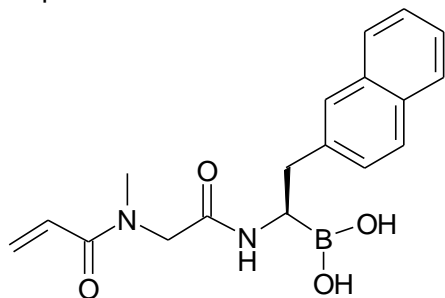
Хіральна



25 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 7.84 – 7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 6.65 – 6.11 (m, 1H), 6.11 – 5.88 (m, 1H), 5.70 – 5.31 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.49 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 0.96 – 0.77 (m, 3H). МС (ESI+): 337.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 \times 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/ H_2O ; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.10 хв.

Приклад 82: [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронова кислота (сполука № 82)

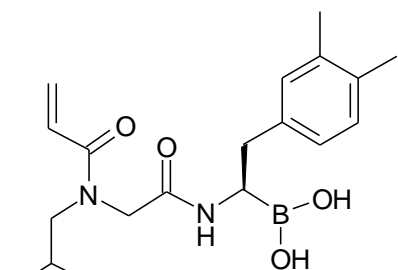
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.84 – 7.74 (m, 3H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.71 – 6.18 (m, 1H), 6.11 – 5.88 (m, 1H), 5.71 – 5.34 (m, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.49 – 3.29 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.91 – 2.65 (m, 4H). МС (ESI⁺): 323.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.90 хв.

Приклад 83: [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]-аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 83)

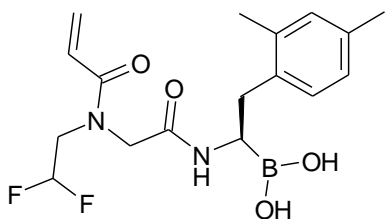
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆ / D₂O) δ 6.96 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.68, 6.32 (2x dd, J=16.6, 10.4 Гц, J=16.7, 10.5 Гц, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 6.20 – 5.81 (m, 2H), 5.75, 5.63 (2x dd, J=10.5, 1.9 Гц, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 3.88 – 3.37 (m, 4H), 3.26, 3.16 (2x dd, J=9.3, 5.3 Гц, J=8.4, 5.8 Гц, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). МС (ESI⁺): 351.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.42 хв.

Приклад 84: [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]-аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 84)

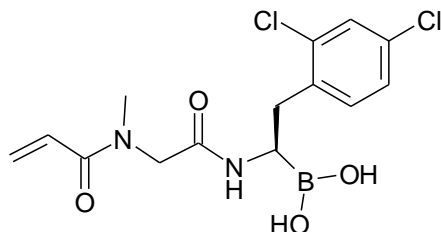
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ / D₂O) δ 6.92 (dd, J=7.6, 3.3 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.69, 6.30 (2x dd, J=16.6, 10.5 Гц, J=16.8, 10.5 Гц, 1H, співвідношення 2:3, суміш ротамерів), 6.23 – 5.79 (m, 2H), 5.74, 5.63 (2x dd, J=10.4, 1.9 Гц, 1H, співвідношення 2:3, суміш ротамерів), 4.09 – 3.39 (m, 4H+H₂O), 3.28, 3.15 (2x dd, J=10.1, 5.5 Гц, J=9.1, 5.9 Гц, 1H, співвідношення 3:2, суміш ротамерів), 2.86 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). МС (ESI⁺): 351.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.08 хв.

Приклад 85: [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 85)

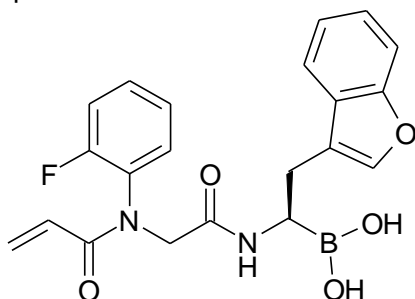
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.44 (d, J=2.1 Гц, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 6.69 (dd, J=16.8, 10.5 Гц, 1H), 6.31 (dd, J=16.8, 10.5 Гц, 1H), 6.05 (ddd, J=38.7, 16.8, 2.1 Гц, 2H), 5.72 (dd, J=10.5, 2.1 Гц, 1H), 5.60 (dd, J=10.5, 2.0 Гц, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 3H), 3.83 (d, J=16.1 Гц, 1H), 3.33 (dd, J=10.7, 4.7 Гц, 1H), 3.15 (dd, J=10.1, 5.0 Гц, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.73 (s, 3H). МС (ESI⁺): 341.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.12 хв.

10 Приклад 86: [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 86)

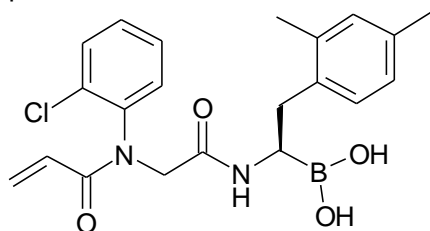
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.28 – 6.18 (m, 1H), 6.00 (dd, J=16.8, 10.3 Гц, 1H), 5.68 (dd, J=10.3, 2.0 Гц, 1H), 4.75 – 4.55 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.93 (dd, J=14.9, 5.4 Гц, 1H), 2.81 (dd, J=15.0, 8.2 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 393.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.84 хв.

20 Приклад 87: [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 87)

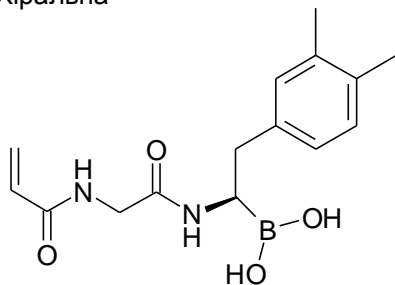
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)+D₂O) δ 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.29, 7.29 – 7.19 (2x m, 3H, суміш ротамерів), 6.92 – 6.67 (m, 3H), 6.24 – 6.10 (m, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 1H), 4.82 – 4.64 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.23 – 3.13, 3.13 – 3.03 (2x m, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 2.82 – 2.65 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.15, 2.14, 2.13, 2.10 (4x s, 6H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів). МС (ESI⁺): 397.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.17 хв.

30 Приклад 88: [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(проп-2-еноїламіно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 88)

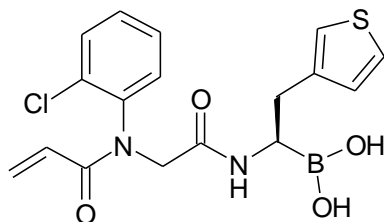
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 6.95 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.23 (dd, J=17.1, 10.1 Гц, 1H), 6.09 (dd, J=17.1, 1.9 Гц, 1H), 5.64 (dd, J=10.1, 2.0 Гц, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.18 (dd, J=7.8, 5.6 Гц, 1H), 2.71 (dd, J=13.7, 5.7 Гц, 1H), 2.60 (dd, J=13.7, 7.9 Гц, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). МС (ESI⁺): 287.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.70 хв.

Приклад 89: [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїл)аніліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 89)

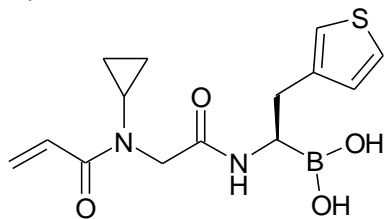
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.59 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.33, 7.28 (2x dd, J=4.8, 2.9 Гц, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 7.02 – 6.96, 6.96 – 6.90 (2x m, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 6.90, 6.83 (2x d, J=4.8 Гц, J=4.2 Гц, 1H, співвідношення 1:1, суміш ротамерів), 6.19 (dd, J=16.8, 1.6 Гц, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 5.62 (dd, J=10.4, 1.6 Гц, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 2.88 – 2.63 (m, 2H). МС (ESI⁺): 375.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: HPLC A19/533 EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.59 хв.

Приклад 90: [(1R)-1-[[2-(циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 90)

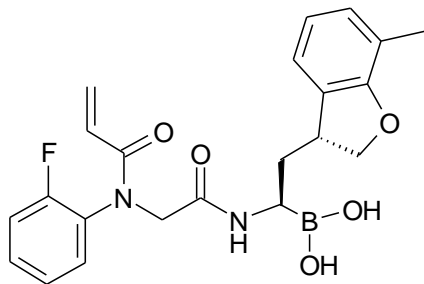
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+4-5 крапель D₂O) δ 7.35 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, J=16.9, 10.4 Гц, 1H), 6.93 (dd, J=4.9, 1.2 Гц, 1H), 6.13 (dd, J=16.8, 1.8 Гц, 1H), 5.73 (dd, J=10.4, 1.9 Гц, 1H), 3.95 (d, J=16.1 Гц, 1H), 3.88 (d, J=9.1 Гц, 1H), 3.22 (dd, J=7.9, 5.8 Гц, 1H), 2.92 – 2.67 (m, 3H), 0.85 – 0.71 (m, 2H), 0.71 – 0.58 (m, 2H). МС (ESI⁺): 305.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСН; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.59 хв.

Приклад 91: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїл)аніліно]ацетил]аміно]-2-[(3R)-7-метил-2,3-дигідробензофуран-3-іл]етил]боронова кислота (сполука № 91)

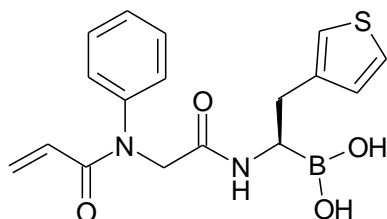
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ /D₂O) δ 7.60 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.51 (m, 3H), 6.26 – 5.31 (m, 2H), 4.74 – 3.65 (m, 3H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 3.24 – 3.06 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89 – 1.73 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 1H). МС (ESI⁺): 409.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.90 хв.

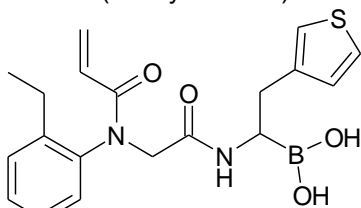
Приклад 92: [(1R)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 92)

Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.45 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.40 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.90 (dd, J=4.9, 1.2 Гц, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 1.8 Гц, 1H), 6.11 – 5.96 (m, 1H), 5.69 – 5.63 (m, 1H), 4.33 (d, J=16.2 Гц, 1H), 4.26 (d, J=16.2 Гц, 1H), 3.26 (dd, J=7.8, 5.6 Гц, 1H), 2.86 (dd, J=14.5, 5.4 Гц, 1H), 2.75 (dd, J=14.5, 8.2 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 341.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.32 хв.

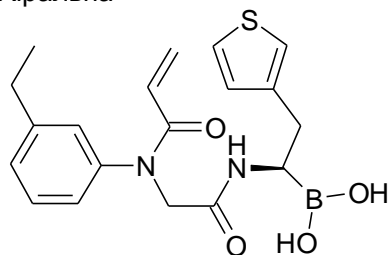
Приклад 93: [1-[[2-(2-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 93)



¹H ЯМР (400 МГц, T=363K, ДМСО-d₆) δ 7.38 – 7.09 (m, 5H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.14 (dd, J=16.9, 1.7 Гц, 1H), 5.89 – 5.73 (m, 1H), 5.53 (d, J=10.5 Гц, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 3.6 Гц, 1H), 3.64 (d, J=15.4 Гц, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 2H), 1.09 (t, J=7.5 Гц, 3H). МС (ESI⁺): 369.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.87 хв.

Приклад 94: [(1R)-1-[[2-(3-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 94)

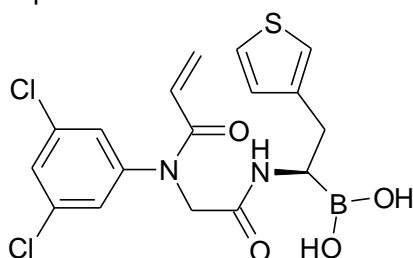
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.86 (dd, J=4.9, 1.2 Гц, 1H), 6.17 (dd, J=16.9, 2.0 Гц, 1H), 6.08 – 5.93 (m, 1H), 5.64 – 5.58 (m, 1H), 4.29 (d, J=16.1 Гц, 1H), 4.20 (d, J=16.1 Гц, 1H), 3.23 (dd, J=7.7, 5.4 Гц, 1H), 2.82 (dd, J=14.5, 5.3 Гц, 1H), 2.72 (dd, J=14.4, 7.8 Гц, 1H), 2.58 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.14 (t, J=7.6 Гц, 3H). МС (ESI⁺): 369.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.96 хв.

10 Приклад 95 [(1R)-1-[[2-(3,5-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 95)

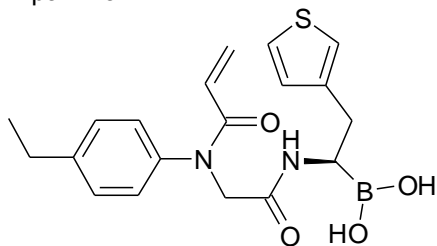
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+4-5 крапель D₂O) δ 7.56 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.33 (d, J=1.9 Гц, 2H), 7.30 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 6.95 (dd, J=2.7, 1.0 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=4.9, 1.2 Гц, 1H), 6.29 – 6.16 (m, 1H), 6.15 – 6.01 (m, 1H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 4.39 – 4.15 (m, 2H), 3.23 (dd, J=8.3, 5.3 Гц, 1H), 2.81 (dd, J=14.4, 5.3 Гц, 1H), 2.70 (dd, J=14.6, 8.5 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 409.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.15 хв.

20 Приклад 96: [(1R)-1-[[2-(4-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 96)

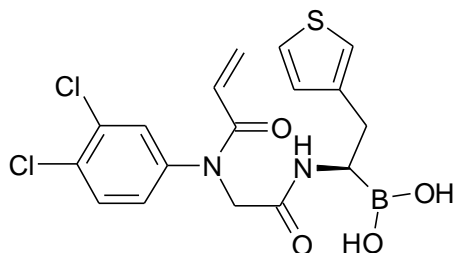
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.32 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.12 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.91 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.85 (dd, J=4.9, 1.1 Гц, 1H), 6.15 (dd, J=16.9, 1.9 Гц, 1H), 6.06 – 5.93 (m, 1H), 5.60 (d, J=11.5 Гц, 1H), 4.27 (d, J=16.1 Гц, 1H), 4.19 (d, J=16.1 Гц, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 2.81 (dd, J=14.5, 5.4 Гц, 1H), 2.71 (dd, J=14.5, 8.1 Гц, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Гц, 2H), 1.16 (t, J=7.6 Гц, 3H). МС (ESI⁺): 369.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.98 хв.

30 Приклад 97: [(1R)-1-[[2-(3,4-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 97)

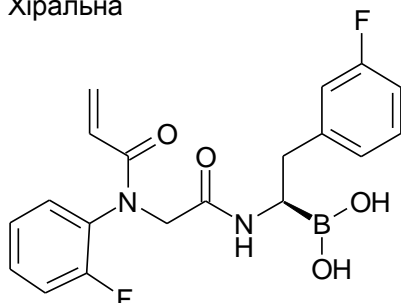
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+4-5 крапель D₂O) δ 7.67 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.34 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 7.27 (dd, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, J=4.9, 1.1 Гц, 1H), 6.27 – 5.99 (m, 2H), 5.75 – 5.63 (m, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 2H), 3.26 (dd, J=8.2, 5.2 Гц, 1H), 2.84 (dd, J=14.6, 5.6 Гц, 1H), 2.73 (dd, J=14.4, 8.5 Гц, 1H). МС (ESI+): 409.0 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/H₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 5.10 хв.

Приклад 98: [(1R)-2-(3-фторфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 98)

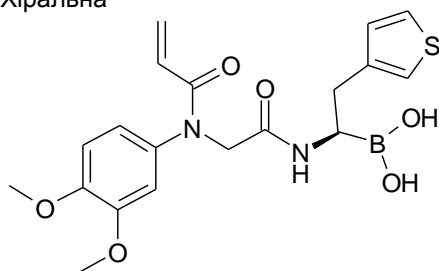
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, м.ч.) 7.520-7.506(d, J=5.6, 2H), 7.346-7.301(t, 3H), 7.197-7.141(d, J=22.4, 2H), 7.039-6.923(m, 3H), 6.382-6.340(t, 1H), 6.153-6.085(m, 1H), 5.717-4.163(m, 1H), 3.337-3.321(m, 1H), 3.096-2.824(m, 2H), 2.727-2.526(m, 1H). МС (ESI+): 371.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/H₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.62 хв.

Приклад 99: [(1R)-1-[[2-(3,4-диметокси-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]-аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 99)

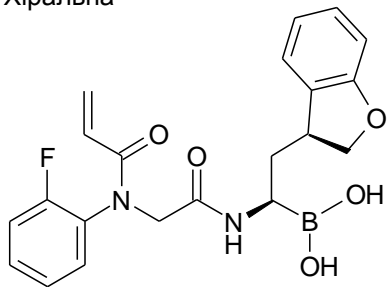
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+4-5 крапель D₂O) δ 7.33 (dd, J=4.9, 3.0 Гц, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.79 (dd, J=8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.20 (dd, J=16.9, 2.0 Гц, 1H), 6.07 (dd, J=16.8, 10.4 Гц, 1H), 5.65 (dd, J=10.4, 1.4 Гц, 1H), 4.33 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.22 (d, J=16.0 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 – 3.17 (m, 1H), 2.86 (dd, J=14.4, 5.3 Гц, 1H), 2.76 (dd, J=14.5, 8.0 Гц, 1H). МС (ESI+): 401.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/H₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/ACN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.03 хв.

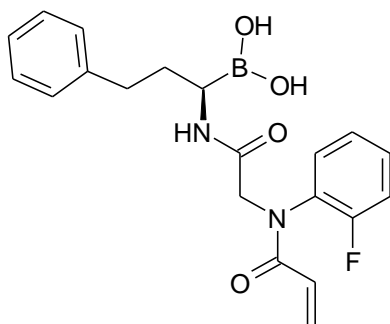
Приклад 100: [(1R)-2-[(3S)-2,3-дигідробензофуран-3-іл]-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронова кислота (сполука № 100)

Хіральна



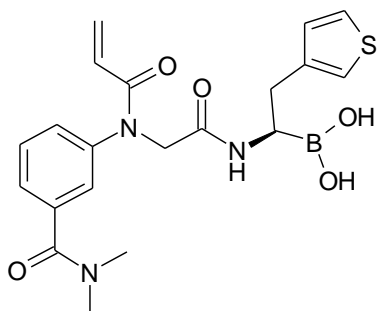
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.01 (m, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 6.24 – 6.12 (m, 1H), 6.03 – 5.92 (m, 1H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 4.69 – 4.49 (m, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 1H). МС (ESI⁺): 395.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.70 хв.

Приклад 101: Сполука № 101: [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-3-фенілпропіл]боронова кислота
Хіральна



¹H ЯМР 400 МГц, ДМСО-d₆: 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.19 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 5.65 (t, J=10.4 Гц, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H). МС (ESI⁺): 367.2 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: XBridge C8(50 × 4.6)мм, 3.5 мкм; А:0.1 %ТФО в Н₂О, В:0.1 %ТФО в АСN, швидкість потоку: 2.0 мл/хв. Rt. 3.69 хв.

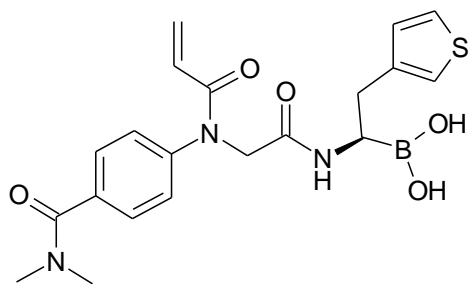
Приклад 102: [(1R)-1-[[2-[3-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 102)
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.49 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 (t, J=1.7 Гц, 1H), 6.98 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.87 (dd, J=4.9, 1.1 Гц, 1H), 6.17 (dd, J=16.8, 1.9 Гц, 1H), 6.11 – 5.96 (m, 1H), 5.64 (d, J=12.0 Гц, 1H), 4.30 (d, J=16.2 Гц, 1H), 4.25 (d, J=16.3 Гц, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.97 (s, br, 3H), 2.86 (s, br, 3H), 2.81 (dd, J=14.5, 5.4 Гц, 1H), 2.71 (dd, J=14.4, 8.1 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 412.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂О; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.25 хв.

Приклад 103: [(1R)-1-[[2-[4-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 103)

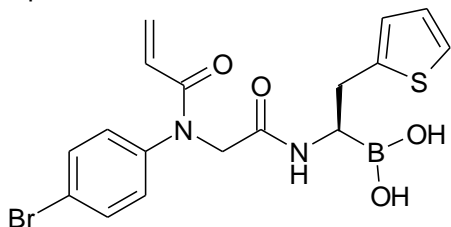
Хіральна



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 7.42 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.33 (dd, J=4.9, 2.9 Гц, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.00 (d, J=1.9 Гц, 1H), 6.88 (dd, J=4.9, 1.2 Гц, 1H), 6.19 (dd, J=16.8, 2.0 Гц, 1H), 6.14 – 6.01 (m, 1H), 5.68 – 5.61 (m, 1H), 4.31 (d, J=16.3 Гц, 1H), 4.24 (d, J=16.3 Гц, 1H), 3.24 (dd, J=8.0, 5.6 Гц, 1H), 2.97 (s, br, 3H), 2.90 (s, br, 3H), 2.82 (dd, J=14.5, 5.4 Гц, 1H), 2.72 (dd, J=14.4, 8.2 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 412.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.06 хв.

Приклад 104: [(1R)-1-[[2-(4-бром-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2-тієніл)етил]боронова кислота (сполука № 104)

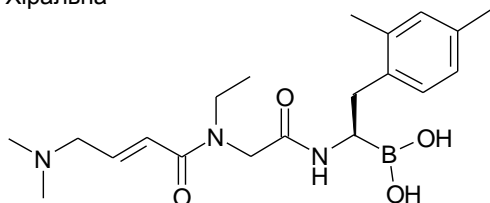
Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+4 крапель D₂O) δ 7.68 – 7.49 (m, 2H), 7.27 – 7.11 (m, 3H), 6.85 (dd, J=5.1, 3.4 Гц, 1H), 6.72 – 6.63 (m, 1H), 6.17 (dd, J=16.8, 1.9 Гц, 1H), 6.12 – 5.87 (m, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 4.32 (d, J=16.3 Гц, 1H), 4.23 (d, J=16.3 Гц, 1H), 3.20 (dd, J=7.8, 5.3 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=15.0, 5.1 Гц, 1H), 2.89 (dd, J=15.0, 7.9 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 421.1 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 4.85 хв.

Приклад 105: [(1R)-1-[[2-[(E)-4-(диметиламіно)бут-2-еноїл]-етиламіно]-ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронова кислота (сполука № 105)

Хіральна



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 6.98 – 6.80 (m, 3H), 6.64 – 6.45 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, J=6.9 Гц, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.36 – 3.06 (m, 2H), 2.77 (dt, J=12.8, 6.1 Гц, 1H), 2.57 (d, J=17.2 Гц, 7H), 2.23 – 2.15 (m, 6H), 1.01 (t, J=7.1 Гц, 2H), 0.92 (t, J=7.1 Гц, 1H). МС (ESI⁺): 372.3 [M+H-H₂O]. ВЕРХ: EliteLa Chrom 70173815; Waters XBridge C8 3.5 мкм 4.6 × 50 мм - 8.1 хв.; 2 мл/хв.; 215 нм; буфер А: 0.05 % ТФО/Н₂O; буфер В: 0.04 % ТФО/АСN; 0.0-0.2 хв. 5 % буфер В; 0.2-8.1 хв. 5 %-100 % буфер В; 8.1-10.0 хв. 100 %-5 % буфер В. Rt. 3.75 хв.

Приклад 106: Біологічна активність

Визначення активності LMP7:

Вимірювання інгібування LMP7 здійснюють в 384 лунковому форматі на основі аналізу інтенсивності флуоресценції.

Очищену імунопротеасому людини (0.25 нМ) і серійно розведені сполуки в ДМСО (діапазон концентрацій від 30 мкМ до 15 пМ) або контролю інкубували протягом 20 хвилин або 120 хвилин (тривала інкубація) при 25 °С в буфері для аналізу, що містить 50 мМ Трис рН 7.4, 0.03 % SDS, 1 мМ EDTA і 1 % ДМСО. Реакцію ініціювали додаванням флуорогенного пептидного субстрату, Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395), при концентрації 40 мкМ. Після інкубування протягом 60 хвилин

при 37 °С, вимірювали інтенсивність флуоресценції на $\lambda_{ex}=350$ нм і $\lambda_{em}=450$ нм за допомогою ридера флуоресценції (ридер Perkin Elmer Envision або еквівалент).

LMP7 активність сполук узагальнена в таблиці 1. Якщо не зазначено інакше, результати отримували після інкубації протягом 20 хвилин.

5 Визначення активності Beta5:

Вимірювання інгібування Beta5 здійснюють в 384 лунковому форматі на основі аналізу інтенсивності флуоресценції.

10 Очищену конститутивну протеасому людини (1.25 нМ) і серійно розведені сполуки в ДМСО (діапазон концентрацій від 30 мкМ до 15 пМ) або контролю інкубували протягом 20 хвилин або 120 хвилин (тривала інкубація) при 25 °С в буфері для аналізу, що містить 50 мМ Трис рН 7.4, 0.03 % SDS, 1 мМ EDTA і 1 % ДМСО. Реакцію ініціювали додаванням флуорогенного пептидного субстрату, Suc-LLVY-AMC (Bachem I-1395), при концентрації 40 мкМ. Після інкубування протягом 60 хвилин при 37 °С, вимірювали інтенсивність флуоресценції на $\lambda_{ex}=350$ нм і $\lambda_{em}=450$ нм за допомогою ридера флуоресценції (ридер Perkin Elmer Envision або еквівалент).

15 Таблиця 1 демонструє Beta5 активність сполук відповідно до винаходу і їх селективність щодо LMP7 у порівнянні з Beta5. Якщо не зазначено інакше, результати отримували після інкубації протягом 20 хвилин.

Таблиця 1

Сполука №	LMP7 IC50 (М)	Beta5 IC50 (М)	Селективність LMP7 у порівнянні з Beta5
1	****	*	+++++
2	****	**	++++
3	***	*	+++
4	****	**	+++++
5	***	*	++++
6	***	*	+++++
7	****	**	++++
8	****	**	+++
9	****	**	+++
10	****	**	+++++
11	****	**	+++
12	****	**	++++
13	****	**	+++++
14	***	*	+++++
15	****	**	+++
16	****	*	+++++
17	****	**	+++
18	***	**	+++
19	****	**	+++
20	****	**	+
21	***	*	++
22	***	*	++
23	****	**	+++
24	***	**	++
25	***	**	+
26	****	**	+++++
27	***	*	+++
28	**	*	+
29	****	**	+++
30	***	*	+++
31	****	**	++++
32	***	*	+++
33	****	*	+++++
34	***	*	++++
35	***	*	+

Таблиця 1 (продовження)

Сполука №	LMP7 IC50 (M)	Beta5 IC50 (M)	Селективність LMP7 у порівнянні з Beta5
36	****	***	+++
37	***	*	+++
38	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++++ (тривала інкубація)
39	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
40	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
41	**** (тривала інкубація)	* тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
42	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
43	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
44	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
45	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
46	**	*	++
47	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
48	**	*	++
49	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++++ (тривала інкубація)
50	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
51	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++++ (тривала інкубація)
52	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
53	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
54	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
55	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
56	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
57	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
58	**	*	++
59	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
60	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
61	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
62	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
63	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
64	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)

Таблиця 1 (продовження)

Сполука №	LMP7 IC50 (M)	Beta5 IC50 (M)	Селективність LMP7 у порівнянні з Beta5
65	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
66	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
67	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
68	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
69	***** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
70	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
71	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
72	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
73	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
74	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
75	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
76	** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+ (тривала інкубація)
77	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
78	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
79	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
80	*** (тривала інкубація)	* тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
81	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
82	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
83	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
84	*** (тривала інкубація)	* тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
85	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
86	**** (тривала інкубація)	*** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
87	****	* 	+++++
88	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
89	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
90	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
91	***	* 	+++++
92	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)

Таблиця 1 (продовження)

Сполука №	LMP7 IC50 (M)	Beta5 IC50 (M)	Селективність LMP7 у порівнянні з Beta5
93	*** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
94	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
95	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
96	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
97	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
98	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
99	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
100	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
101	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
102	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	++ (тривала інкубація)
103	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
104	**** (тривала інкубація)	** (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)
105	**** (тривала інкубація)	* (тривала інкубація)	+++++ (тривала інкубація)

*: IC₅₀ > 5 мкМ, **: 0.5 мкМ < IC₅₀ < 5 мкМ, ***: 0.05 мкМ < IC₅₀ < 0.5 мкМ, ****: IC₅₀ < 0.05 мкМ, +: селективність < 50, ++: 50 ≤ селективність < 70, +++: 70 ≤ селективність < 100, ++++: 100 ≤ селективність < 150, +++++: селективність ≥ 150, н.в.: не визначено; відповідно до методу, описаного вище, "тривала інкубація" означає, що зразок інкубували протягом 120 хв.

Наступні приклади відносяться до лікарських засобів:

Приклад А: Ін'єкційні флакони

- 5 Розчин 100 г активного компонента формули I і 5 г гідрофосфату динатрію в 3 л бідистильованої води доводять до рН 6.5, використовуючи 2 н. хлористоводневу кислоту, стерильно фільтрують, переносять в ін'єкційні флакони, ліофілізують в стерильних умовах і запечатують в стерильних умовах. Кожний ін'єкційний флакон містить 5 мг активного компонента.

- 10 Приклад В: Супозиторії

Суміш 20 г активного компонента формули I з 100 г соєвого лецитину і 1400 г масла какао розплавляють, виливають у форми і дають охолонути. Кожний супозиторій містить 20 мг активного компонента.

Приклад С: Розчин

- 15 Розчин одержують з 1 г активного компонента формули I, 9.38 г NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 г Na₂HPO₄ · 12H₂O і 0.1 г хлориду бензалконію в 940 мл бідистильованої води. Значення рН встановлюють на 6.8, об'єм розчину доводять до 1 л і стерилізують опроміненням. Цей розчин можна застосовувати у формі крапель для очей.

Приклад D: Мазь

- 20 500 мг активного компонента формули I змішують з 99.5 г вазеліну в асептичних умовах.

Приклад E: Таблетки

Суміш 1 кг активного компонента формули I, 4 кг лактози, 1.2 кг картопляного крохмалю, 0.2 кг тальку і 0.1 кг стеарату магнію пресують загальноприйнятим способом з одержанням таблеток таким чином, щоби кожна таблетка містила 10 мг активного компонента.

- 25 Приклад F: Драже

Таблетки пресують аналогічно прикладу Е і потім покривають загальноприйнятим способом покриттям з сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагакантової камеді і барвника.

Приклад G: Капсули

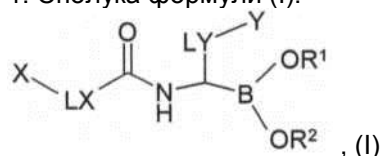
2 кг активного компонента формули I вводять в тверді желатинові капсули загальноприйнятим способом таким чином, щоби кожна капсула містила 20 мг активного компонента.

Приклад H: Ампули

Розчин 1 кг активного компонента формули I в 60 л бідистильованої води стерильно фільтрують, переносять в ампули, ліофілізують в стерильних умовах і запечатують в стерильних умовах. Кожна ампула містить 10 мг активного компонента.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):

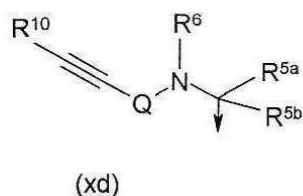
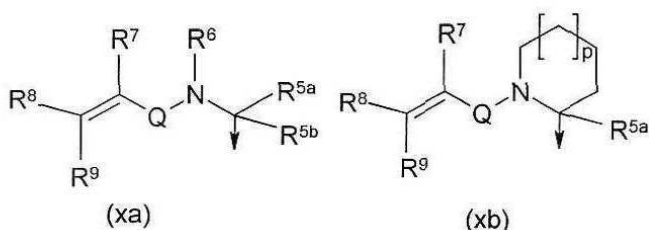


де

LX означає (CH₂);

LY означає (CH₂);

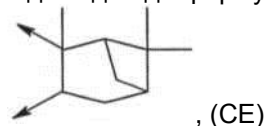
X означає α,β-ненасичену амідну або сульфонамідну групу формули (xa), (xb) або (xd):



Q означає C=O або SO₂;

Y означає Cус;

R¹, R² означають, кожний незалежно один від одного, H або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE):



R^{3a} означають лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на Hal;

R^{4a}, R^{4b} означають, кожний незалежно один від одного, R^{3a};

R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H або Al;

R⁶ означає H, Arl або Al;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, H, Hal, (CH₂)_p-Al, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a} або (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b};

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal або CN;

Arl означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal, R^{3a}, OR^{4a} і/або CONR^{4a}R^{4b};

Сус означає моно- або біциклічний 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний вуглеводень або гетероцикл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a}, де моноциклічна вуглеводнева система є ароматичною і принаймні одне кільце біциклічного вуглеводню або гетероциклу є ароматичним, і де гетероциклічна

5 система містить 1 атом O або S;

n означає 0;

m означає 0, 1, 2, 3 або 4;

p означає 0, 1 або 2;

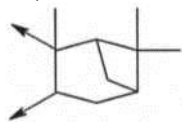
Hal означає F, Cl, Br або I;

10 і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

2. Сполука за п. 1, де R⁶ означає ArI або Al.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де:

R¹, R² означають H або R¹ і R² разом утворюють залишок відповідно до формули (CE):



, (CE)

15 і

LX відсутній;

LY означає CH₂ або CH₂CH₂;

Y означає Сус;

і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

20 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де

R^{5a}, R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CN;

R⁶ означає ArI або Al;

25 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, (CH₂)_p-NR^{4a}R^{4b}, (CH₂)_p-COOR^{4a}, (CH₂)_p-CONR^{4a}R^{4b} або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-3 атомів H алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, кожний незалежно один від одного незаміщений або моно- або дизаміщений за допомогою Hal або CN;

p означає 0 або 1;

30 і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де:

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a}; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,3-, 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 4- або 5-інданіл, 1-, 2-, 4-, 5- або 6-азуленіл, 1- або 2-тетрагідронафталін-5- або -6-іл, 2- або 3-фурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіофеніл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a};

40 Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal або CN;

p означає 0 або 1;

і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

45 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де:

LX відсутній;

Сус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a}; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,3-, 2,4-, 2,5- або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

1- або 2-нафтил, 2- або 3-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a};

55 Al означає лінійний або розгалужений C1-C6-алкіл або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal або CN;

p означає 0 або 1;

і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де:

R^1 , R^2 означають H або R^1 і R^2 разом утворюють залишок відповідно до формули (CE);

LX відсутній;

5 LY означає CH_2 або CH_2CH_2 ;

Y означає Cус;

R^{5a} , R^{5b} означають, кожний незалежно один від одного, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CN ;

10 R^6 означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, циклобутил, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CN ; або феніл, який не заміщений, моно- або дизаміщений за допомогою F, Cl, Br, Alk, OAlk, $CONR^{4a}R^{4b}$;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} означають, кожний незалежно один від одного, C3-C6-циклоалкіл, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $COOR^{4a}$; або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-3 атомів H алкільної групи можуть бути замінені на Hal;

15 Cус означає феніл, який не заміщений, моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a} ; де у випадку монозаміщення фенільного залишку замісники знаходяться в 3- або 4-положенні, у випадку дизаміщення замісники знаходяться в 2,4-, або 3,4-положеннях і у випадку тризаміщення замісники знаходяться в 2,3,4-положеннях;

або

20 1- або 2-нафтил, 2- або 3-бензофурил, 2,3-дигідробензофуран-2- або -3-іл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-бензотієніл кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal і/або R^{3a} ;

Al означає R^{3a} або C3-C6-циклоалкіл, який не заміщений або моно-, ди- або тризаміщений за допомогою Hal або CN;

25 p означає 0 або 1;

і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R^7 і R^9 означають, кожний незалежно один від одного, H, C_2H_5 , CF_3 , Cl або F; і R^8 означає H, F, Cl, $(CH_2)_{1-2}-CN$, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $(CH_2)_{1-2}-COOR^{4a}$, $(CH_2)_p-CONR^{4a}R^{4b}$ або лінійний або розгалужений C1-C4-алкіл, де 1-3 атомів H алкільної групи можуть

30 бути замінені на Hal.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де

X означає залишок формули ха);

R^{5a} , R^{5b} кожний означає H або R^{5a} означає H і R^{5b} означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CN ; і

35 LX відсутній.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R^7 і R^9 означають, кожний незалежно один від одного, H, Cl, F; і R^8 означає C3-C6-циклоалкіл, $COOR^{4a}$.

40 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R^7 і R^9 означають H; і R^8 означає H, CH_3 , C3-C6-циклоалкіл, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $COOR^{4a}$ (краще CH_3 , CF_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, $COOCH_3$ або $COOC_2H_5$, COO -ізопропіл).

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R^7 , R^8 і R^9 означають H.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R^7 і R^9 означають H; і R^8 означає C3-C6-циклоалкіл, $(CH_2)_{1-2}-NR^{4a}R^{4b}$, $COOR^{4a}$ (переважно CH_3 , CF_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, $COOCH_3$ або $COOC_2H_5$).

45 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R^6 означає циклопропіл, Arl, кожний незалежно один від одного незаміщений, моно-, дизаміщений або тризаміщений за допомогою Hal, CN, $OSCH_3$, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, CH_2-CF_3 , CH_2-CHF_2 .

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де

X означає залишок формули ха);

50 R^{5a} , R^{5b} кожний означає H або R^{5a} означає H і R^{5b} означає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, CH_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CN ; і

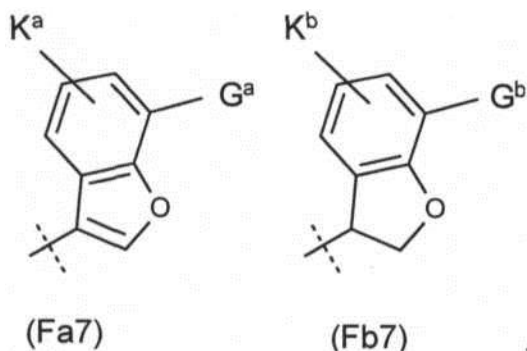
LX відсутній;

Cус означає незаміщений або моно- або дизаміщений 2- або 3-тієніл; незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл; або незаміщений або моно- або дизаміщений 1- або 2-нафтил, де у кожному випадку замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з

55 групи, що складається з Hal і/або R^{3a} ;

або

Cус означає залишок відповідно до формули (Fa7) або (Fb7):



де

G^a означає F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

G^b означає H, F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

5 K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

R^{3a} означає лінійний або розгалужений C1-C3-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl;

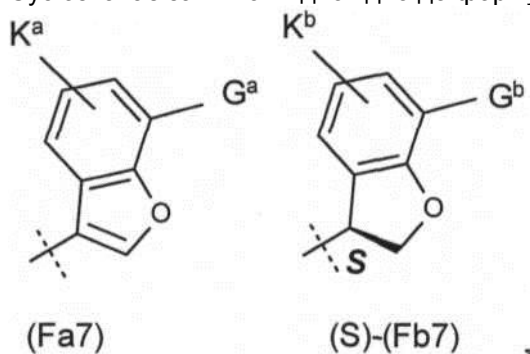
і її стереоізмери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

16. Сполука за п. 15, де:

10 Сус означає незаміщений або моно- або дизаміщений 2- або 3-тієніл; незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл; або незаміщений або моно- або дизаміщений 1- або 2-нафтил, де у кожному випадку замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal і/або R^{3a} ;

або

15 Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7) або (S)-(Fb7):



де

G^a означає F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

G^b означає H, F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

20 K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, Br і/або R^{3a} ;

R^{3a} означає лінійний або розгалужений C1-C3-алкіл, де 1-5 атомів H можуть бути замінені на F, Cl;

і її стереоізмери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

25 17. Сполука за п. 15 або 16, де Сус означає незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл, де замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal і/або R^{3a} ;

або

Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7), (Fb7) або (S)-(Fb7), де

G^a означає F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 ;

30 G^b означає H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 ;

K^a , K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 ;

і її стереоізмери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де залишок боронової кислоти демонструє (R)-конфігурацію;

35 Сус означає незаміщений або 3-, 4-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,4- або 2,3,4-заміщений феніл, де замісники, кожний незалежно один від одного, вибирають з групи, що складається з Hal і/або R^{3a} ;

або

Сус означає залишок відповідно до формули (Fa7), (Fb7) або (S)-(Fb7), де

G^a означає F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃;

G^b означає H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃;

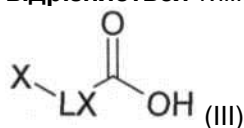
K^a, K^b означають, кожний незалежно один від одного, H, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃;

і її стереоізмери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.

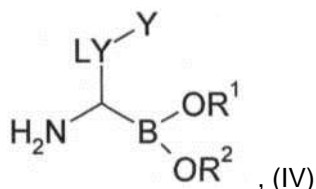
- 5 19. Сполуки за пунктом 1, які вибрані з групи, що складається з:
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(4-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 10 [(1R)-1-[[2-[бут-2-іноіл(пропіл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(3-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 15 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(пропіл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-іноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[1-проп-2-еноїлндолін-2-карбоніл]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[N-проп-2-еноїл-4-
- 20 (трифторметоксі)аніліно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 25 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[[2-(E)-3-хлорпроп-2-еноїл]метиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової
- 30 кислоти;
[(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-іноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[[2-(Z)-бут-2-іноїл]етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової
- 35 кислоти;
[(1R)-1-[[2-[бут-2-іноїл(етил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[бут-2-іноїл(метил)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(2)-2-метилбут-2-іноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 40 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(E)-2-метилбут-2-іноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[[2-(E)-бут-2-іноїл]етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(3-метилбут-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової
- 45 кислоти;
[(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-(N-проп-2-іноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 50 [(1R)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(вінілсульфоніл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(4-фторфеніл)етил]боронової кислоти;
[(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(n-толіл)етил]боронової кислоти;
- 55 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(2-метилпроп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
[(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
- 60 [(1R)-1-[[2-[ізопропіл(проп-2-іноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронової кислоти;

- [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 5 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(2,3-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-
 10 диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(2,5-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-
 диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(2,6-дифтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-
 диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-фенілетил]боронової кислоти;
 15 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(R)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2(R)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронової
 20 кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-2-(N-проп-2-еноїланіліно)пропаноїл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 25 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[етил-[(E)-4-метоксі-4-оксобут-2-
 еноїл]аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2(R)-1-проп-2-еноїлпіперидин-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(R)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронової
 30 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(R)-1-проп-2-еноїлпіролідін-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2(R)-1-проп-2-еноїлпіролідін-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 35 [(1R)-2-(4-хлорфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[ціанометил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-
 трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 40 [(1R)-2-(2,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-1-проп-2-еноїлпіролідін-2-карбоніл]аміно]етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-
 45 трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-[проп-2-еноїл(2,2,2-
 трифторетил)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[[E)-4-(диметиламіно)-4-оксобут-2-еноїл]етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-
 диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 50 [(1R)-1-[[2-[ціанометил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронової
 кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-
 (трифторметил)феніл]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 55 [(1R)-2-(3,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-[2-метил-4-
 (трифторметил)феніл]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2(S)-2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]пропаноїл]аміно]етил]боронової
 кислоти;

- [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-дихлорфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-дихлорфеніл)етил]боронової кислоти;
 5 [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 10 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,3,4-триметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 15 [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(1-нафтил)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[етил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2-нафтил)етил]боронової кислоти;
 20 [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[2,2-дифторетил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-[[2-[метил(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 25 [(1R)-2-(бензофуран-3-іл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-(3,4-диметилфеніл)-1-[[2-(проп-2-еноїламіно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 30 [(1R)-1-[[2-(2-хлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[циклопропіл(проп-2-еноїл)аміно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-[(3R)-7-метил-2,3-дигідробензофуран-3-іл]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 35 [1-[[2-(2-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(3-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(3,5-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(4-етил-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(3,4-дихлор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 40 [(1R)-2-(3-фторфеніл)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-(3,4-диметокси-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-2-[(3S)-2,3-дигідробензофуран-3-іл]-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]етил]боронової кислоти;
 45 [(1R)-1-[[2-(2-фтор-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-3-фенілпропіл]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[3-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[4-(диметилкарбамоїл)-N-проп-2-еноїланіліно]ацетил]аміно]-2-(3-тієніл)етил]боронової кислоти;
 50 [(1R)-1-[[2-(4-бром-N-проп-2-еноїланіліно)ацетил]аміно]-2-(2-тієніл)етил]боронової кислоти;
 [(1R)-1-[[2-[[E]-4-(диметиламіно)бут-2-еноїл]-етиламіно]ацетил]аміно]-2-(2,4-диметилфеніл)етил]боронової кислоти;
 і її стереоізмери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях.
 20. Спосіб одержання сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-7 і їх стереоізомерів, який
 55 **відрізняється** тим, що сполуку формули (III)



сполучають зі сполукою формули (VI)



де всі залишки формули (III) і формули (IV) є такими, як визначено у будь-якому з пунктів 1-12, і де одержану сполуку формули (Ib) потім перетворюють на сполуку формули (Ia) шляхом обробки HCl, HBr, HI і/або ТФО за присутності або відсутності надлишку боронової кислоти з низькою молекулярною масою:



21. Фармацевтична композиція, яка інгібує активність імунопротеасоми (LMP7), яка містить ефективну кількість принаймні однієї сполуки формули (I) і її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, за будь-яким з пп. 1-19, як активний компонент, разом з фармацевтично прийнятним носієм.

22. Лікарські засоби, які інгібують активність імунопротеасоми (LMP7), які містять принаймні одну сполуку формули (I) і/або її стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, за будь-яким з пп. 1-19, і необов'язково фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або середовище для лікарського засобу.

23. Сполуки формули (I) і їх стереоізомери, включаючи їх суміші у всіх співвідношеннях, за будь-яким з пп. 1-19, для застосування для попередження і/або лікування медичних станів, які викликані інгібуванням LMP7.

24. Сполуки за п. 23 для застосування для лікування і/або попередження аномалії імунорегуляції або гематологічних злоякісних пухлин.

25. Сполуки за п. 24, де аномалія імунорегуляції являє собою аутоімунне або хронічне запальне захворювання, яке вибрано з групи, що складається з системного червоного вовчака, хронічного ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), атеросклерозу, склеродермії, аутоімунного гепатиту, синдрому Шегрена, вовчакового нефриту, гломерулонефриту, ревматоїдного артриту, псоріазу, міастенії гравіс, IgA-нефропатії, васкуліту, відторгнення трансплантата, міозиту, хвороби Шенлейн-Геноха і астми; і де гематологічна злоякісна пухлина являє собою захворювання, вибрано з групи, що складається з множинної мієломи, хронічної лімфоїдної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, мантийноклітинної лімфоми.