



(51) МПК
C07F 9/6584 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07F 9/6584 (2020.02); *A61K 31/675* (2020.02); *A61P 9/00* (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018129027, 13.01.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.01.2017

Дата регистрации:
 11.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 14.01.2016 FR 16/70004

(43) Дата публикации заявки: 14.02.2020 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 11.08.2020 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 14.08.2018

(86) Заявка РСТ:
 FR 2017/050075 (13.01.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2017/121969 (20.07.2017)

Адрес для переписки:
 105082, Москва, пер. Спартаковский, 2, стр. 1,
 секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

ГЛОАНЕК Филипп (FR),
 ШАФФНЕР Арно-Пьер (FR),
 САНСИЛЬВЕСТРИ-МОРЕЛЬ Патрисия
 (FR),
 РУПЕН Ален (FR),
 МАННЕСЬЕ Филипп (FR),
 ВАЛЛЕЗ Мари-Одиль (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

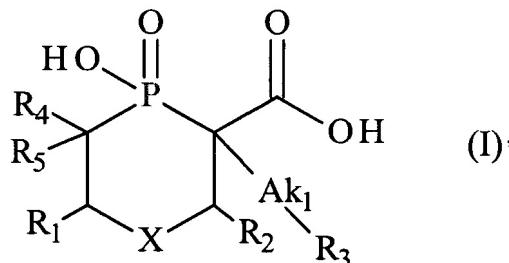
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 20050234021 A1, 20.10.2005. EA
 5532 B1, 28.04.2005. US 8367706 B2, 05.02.2013.

R U 2 7 2 9 6 4 1 C 2

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФИНАНОВ И АЗАФОСФИНАНОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применимым в медицине соединениям общей формулы (I), их оптическим изомерам и солям присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте:



где Ak_1 представляет собой $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -алкильную цепь, X представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{R}-$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{-CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R})\text{-CH}_2-$, m представляет собой 0 или целое число от 1 до 4, R представляет собой атом водорода или группу, выбранную из $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -алкила, $-\text{Ak}_2\text{-Ar}_1$, $-\text{Ak}_2\text{-Ar}_1\text{-Ar}_2$ и $-\text{Ak}_2\text{-Ar}_1\text{-O-Ar}_2$, $-\text{Ak}_2$ -циклогексила или $-\text{Ak}_2\text{-OH}$; Ak_2 представляет собой линейную или разветвленную $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -алкильную цепь; Ar_1 и Ar_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет собой арильную

или гетероарильную группу; R₁ и R₂ каждый представляет собой атом водорода, когда X представляет собой -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- или -N(R)-CH₂-; или вместе образуют связь, когда X представляет собой -CH₂-N(R)-CH₂-; R₃ представляет собой NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ или пиперидин-4-ил; Cy представляет собой группу, выбранную из циклогексила, арила и гетероарила, Ak₃ представляет собой C₁-C₃-алкильную цепь, R₄ и R₅ каждый представляет собой атом водорода, где арил означает фенил, нафтил или бифенил, при необходимости замещенный одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, гидрокси, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, метилсульфонила, метилтио, карбокси, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкокси, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-аминоалкила,

аминогруппа аминоалкильной группы при необходимости замещена одной или двумя группами линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, и гетероарил означает 5-11-членную моноциклическую ароматическую группу или бициклическую ароматическую или частично ароматическую группу, и содержащую один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, при условии, что гетероарил может быть при необходимости замещенным одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, гидрокси, амино, оксо, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкокси. Предложены новые соединения и фармацевтические композиции на их основе, эффективные для ингибиования TAFIa для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, стенокардии, артериита нижних конечностей, тромбозов, в частности венозных тромбозов, легочной эмболии, аневризм аорты или деменций. 5 н. и 15 з.п. ф-лы, 1 табл., 268 пр.

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 729 641

(13) C2

(51) Int. Cl.

C07F 9/6584 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07F 9/6584 (2020.02); A61K 31/675 (2020.02); A61P 9/00 (2020.02)

(21)(22) Application: 2018129027, 13.01.2017

(24) Effective date for property rights:
13.01.2017

Registration date:
11.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
14.01.2016 FR 16/70004

(43) Application published: 14.02.2020 Bull. № 5

(45) Date of publication: 11.08.2020 Bull. № 23

(85) Commencement of national phase: 14.08.2018

(86) PCT application:
FR 2017/050075 (13.01.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/121969 (20.07.2017)

Mail address:
105082, Moskva, per. Spartakovskij, 2, str. 1,
sektsiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT

(72) Inventor(s):

GLOANEK Filipp (FR),
SHAFFNER Arno-Per (FR),
SANSILVESTRI-MOREL Patrisiya (FR),
RUPEN Alen (FR),
MANNESE Filipp (FR),
VALLEZ Mari-Odil (FR)

(73) Proprietor(s):

Les Laboratoires Servier (FR)

R U
2 7 2 9 6 4 1
C 2
C 1
9 6 4 1
2 7 2 9 6 4 1
R U

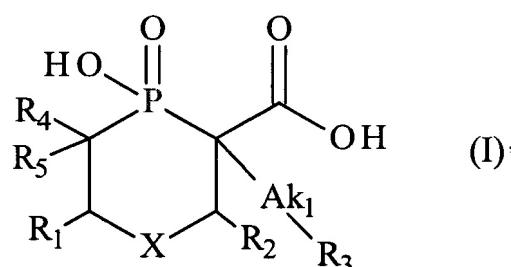
R U
2 7 2 9 6 4 1
C 2

(54) NOVEL DERIVATIVES OF PHOSPHINANES AND AZAPHOSPHINANES, A METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to compounds applicable in medicine of general formula (I), their optical isomers and salts of attachment to a pharmaceutically acceptable acid:



where Ak₁ is C₁-C₆-alkyl chain, X is -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- or -CH₂-N(R)-CH₂-, m is 0 or integer from 1 to 4, R is a hydrogen atom or a group selected from C₁-C₆-alkyl, -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ and -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-cyclohexyl or -Ak₂-OH; Ak₂ is a linear or branched C₁-C₆-alkyl chain; Ar₁ and Ar₂, which can be identical or different, each represents an aryl or heteroaryl group; R₁ and R₂ each represent a hydrogen atom when X is -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- or -N(R)-CH₂-, or together form a bond when X is -CH₂-N(R)-CH₂-; R₃

R U 2 7 2 9 6 4 1 C 2

R U 2 7 2 9 6 4 1 C 2

denotes NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ or piperidin-4-yl; Cy is a group selected from cyclohexyl, aryl and heteroaryl, Ak₃ is C₁-C₃ alkyl chain, R₄ and R₅ each represent a hydrogen atom, where aryl is phenyl, naphthyl or biphenyl, optionally substituted with one or more groups, identical or different, selected from halogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)-alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms, methylsulfonyl, methylthio, carboxy, linear or branched (C₁-C₆)-alkoxy, optionally substituted with one or more halogen atoms, linear or branched (C₁-C₆)-aminoalkyl, amino group of aminoalkyl group is optionally substituted with one or two groups of linear or branched (C₁-C₆)-alkyl, and heteroaryl means 5–11-membered monocyclic aromatic group or a bicyclic aromatic or

partially aromatic group and containing one, two or three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur, provided that heteroaryl can optionally be substituted with one or more groups identical or different, selected from halogen, hydroxy, amino, oxo, linear or branched (C₁-C₆)-alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms, linear or branched (C₁-C₆)-alkoxy.

EFFECT: novel compounds and pharmaceutical compositions based thereon, effective for TAFIa inhibition for treating and preventing cerebral circulation disorders, myocardial infarction, angina pectoris, arteritis of lower extremities, thromboses, particularly venous thromboses, pulmonary embolism, aortic aneurysm or dementia.

20 cl, 1 tbl, 268 ex

Настоящее изобретение относится к новым производным фосфинанов и азафосфинанов, к способу их получения и к содержащим их фармацевтическим композициям.

Соединения в соответствии с изобретением являются ингибиторами TAFIa

5 (активированного ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином).

TAFI (также известный как плазматическая прокарбоксипептидаза B, прокарбоксипептидаза R или прокарбоксипептидаза U) представляет собой плазматический гликопротеин 60 кДа, продуцируемый печенью, который циркулирует в виде зимогена. Во время коагуляции и фибринолиза крови, тромбин и плазмин

10 расщепляют просегмент TAFI на уровне связывания Arg92-Ala93, чтобы превратить его в активный фермент TAFIa, период полураспада которого составляет от 8 до 15 минут при 37°C. Расщепление просегмента тромбином ускоряется тромбомодулином, кофактором, присутствующим в плазме и на поверхности сосудистых эндотелиальных клеток (Bouma BN and Meijers JC, Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1: 1566-1574). TAFIa отрицательно регулирует фибринолиз,

15 расщепляя С-концевые остатки лизина волокон фибрлина, которые появляются при частичном распаде фибрлина по первым следам плазмина. Эти С-концевые остатки лизина на частично распавшемся фибрине действуют как лиганды циркулирующего плазматического плазминогена и тканевого активатора плазминогена (tPA),

20 вырабатываемого эндотелиальными клетками в случае тромботической ишемии. Таким образом, они позволяют локализовать превращение плазминогена в плазмин с помощью tPA без взаимодействия ни с циркулирующим в плазме крови ингибитором плазмина α2-антiplазмином, ни с циркулирующим в плазме крови ингибитором активатора тканевого плазминогена (PAI-1). Вследствие этого, расщепление С-терминальных сайтов

25 лизина посредством TAFIa снижает скорость образования плазмина. И поэтому ингибируется эндогенный фибринолиз и равным образом уменьшаются лизис артериальных и венозных фибринозных тромбозов, а также терапевтический тромболиз, проводимый у пациентов с острой посттромботической ишемической фазой.

Следовательно, ингибиторы TAFIa обладают потенциалом увеличения эндогенного и 30 терапевтического фибринолиза и могут действовать как антитромботические и профибринолитические средства без риска серьезного кровотечения, поскольку они не препятствуют ни активации тромбоцитов, ни коагуляции во время гомеостаза крови.

Таким образом, свойство ингибирования TAFIa позволяет предусмотреть применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и профилактики у пациентов с 35 риском тромботических событий.

Их применение будет ценным в лечении, профилактике и вторичной профилактике сосудистых осложнений, в частности сердечно-сосудистых, легочных и 40 цереброваскулярных осложнений, связанных с атеротромботическими заболеваниями, атеросклерозом, диабетом, гиперлипидемией, гипертензией, хроническими венозными заболеваниями, метаболическим синдромом, связанным с ожирением или раком.

Соединения в соответствии с изобретением являются особенно пригодными для лечения, профилактики и вторичной профилактики инфаркта миокарда, стенокардии, нарушений мозгового кровообращения, аневризм аорты, артерий нижних конечностей, фиброзных заболеваний, венозных тромбозов и легочной эмболии.

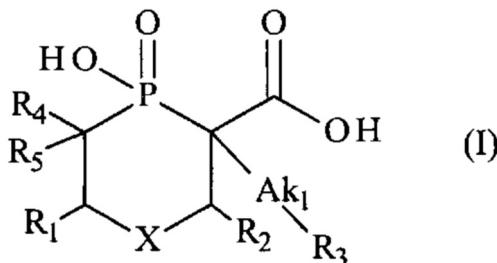
45 Факторы сосудистых рисков и сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, ожирение, диабет, болезни сердца, цереброваскулярные заболевания и гиперлипидемия, а также и атеросклероз, играют определенную роль в развитии деменции, такой как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция (Qiu C., De Ronchi D. Et Fratiglioni L., The

epidemiology of the dementias: an update, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20: 380-385). Следовательно, соединения в соответствии с изобретением будут также пригодными для лечения и/или профилактики деменций, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция.

- 5 TAFIa снижает эндогенный фибринолитический потенциал. Поэтому, будучи ингибиторами TAFIa, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются пригодными в качестве вспомогательных средств для острого лечения инъекционными фибринолитическими средствами, такими как рекомбинантный tPA (например, альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза, десмотеплаза), рекомбинантный uPA или 10 стрептокиназа, которые применяют в экстренной ситуации (например, в случае инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением усиливают активность этих инъекционных фибринолитических средств, и вследствие этого приводят к их применению с меньшим количеством геморрагических и нейротоксических рисков 15 (уменьшение их дозы и вследствие этого снижение их побочных эффектов).

Более конкретно настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



в которой:

- 25 Ak₁ представляет собой C₁-C₆-алкильную цепь,
Х представляет собой -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- или -CH₂-N(R)-CH₂-,
m представляет собой 0 или целое число от 1 до 4,
30 R представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₆-алкила, -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ и -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-циклоалкила или -Ak₂-OH,
Ak₂ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную цепь,
Ar₁ и Ar₂, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый представляет 35 собой арильную или гетероарильную группу,
R₁ и R₂ каждый представляет собой атом водорода, когда Х представляет собой -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- или -N(R)-CH₂-,
или вместе образуют связь, когда Х представляет собой -CH₂-N(R)-CH₂-,
40 R₃ представляет собой NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ или пиперидин-4-ил,
Cy представляет собой группу, выбранную из циклоалкила, арила и гетероарила,
Ak₃ представляет собой C₁-C₃-алкильную цепь,
R₄ и R₅, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый представляет собой 45 атом водорода или атом фтора,
к их оптическим изомерам, а также к их фармацевтически приемлемым солям присоединения к кислоте.

Под группой арила понимают фенил, нафтил или бифенил, при необходимости замещенный одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными

из галогена, гидрокси, амино, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, метилсульфонила, метилтио, карбокси, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкокси, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-аминоалкила, аминогруппа аминоалкильной группы при необходимости замещена одной или двумя группами линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила.

Под группой гетероарила понимают от 5- до 12-членную моноциклическую

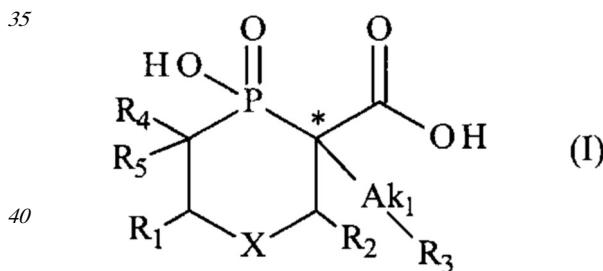
- 10* ароматическую группу или бициклическую ароматическую группу, или частично ароматическую, содержащую один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, при условии, что гетероарил может быть при необходимости замещенным одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, гидрокси, амино, оксо, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила, при
- 15* необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкокси, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-аминоалкила, аминогруппа аминоалкильной группы при необходимости замещена одной или двумя группами линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила.

20 Среди групп гетероарила могут быть упомянуты без какого-либо ограничения группы пиридила, тиенила, фурила, имидазолила, пиримидинила, пиразолили, пирролила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиразинила, пиридазинила, бензофурила, бензотиенила, бензимидазолила, имидазопиридинила, изохинолеинила, дигидробензофурила, дигидробензоксазолила, дигидроиндолила, дигидроиндазолила, бензодиоксолила.

25 Под группой циклоалкила понимают от 5 до 7-членную углеводородную моноциклическую насыщенную группу, при условии, что цикл при необходимости может быть замещенным одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила. Среди групп циклоалкила, могут быть упомянуты без какого-либо ограничения группы цикlopентила, циклогексила, циклогептила.

Под оптическими изомерами понимают диастереоизомеры и энантиомеры.

Соединения формулы (I) имеют по меньшей мере один асимметрический центр:



45 Когда конфигурация соединения формулы (I), представляющего собой один единственный асимметрический центр, не указывается, то его получают в виде смеси двух энантиомеров.

Когда конфигурация соединения формулы (I), представляющего собой два асимметрических центра, не указывается, то его получают в виде смеси диастереоизомеров.

Среди фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты без какого-либо ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, камфорная кислота.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой Ak₁ представляет собой -(CH₂)₄-.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой X представляет собой -N(R)-.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой X представляет собой -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- или -CH₂-N(R)-CH₂- , и R представляет собой группу, выбранную из -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ и -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой X представляет собой -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- или -CH₂-N(R)-CH₂- , R представляет собой группу, выбранную из -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ и -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, и Ak₂ представляет собой -CH₂-.

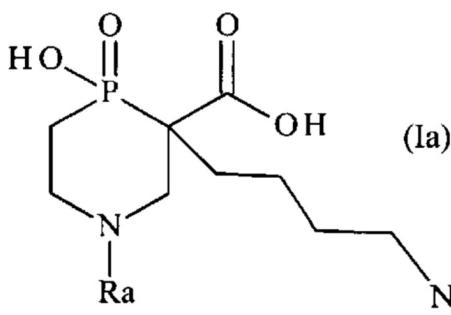
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R₁ и R₂ каждый представляет собой атом водорода.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R₃ представляет собой NH₂.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R₄ и R₅ каждый представляет собой атом водорода.

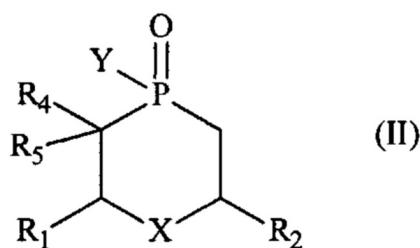
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), в которой R₁, R₂, R₄ и R₅ каждый представляет собой атом водорода, R₃ представляет собой NH₂, X представляет собой -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- или -CH₂-N(R)-CH₂- , и R представляет собой группу, выбранную из -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ и -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ia), частному случаю соединений формулы (I):



в которой Ra представляет собой группу, выбранную из -CH₂-Ar₁ и -CH₂-Ar₁-Ar₂, где Ar₁ и Ar₂ имеют определения, приведенные в формуле (I).

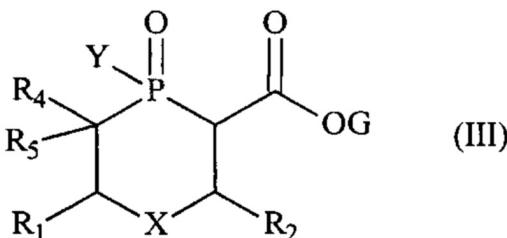
Равным образом объектом настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (I) исходя из соединения формулы (II):



в которой X, R₁, R₂, R₄ и R₅ имеют значения, определенные в формуле (I), Y представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу или
10 диалкиламино, в которой алкильные группы представляют собой линейные или разветвленные C₁-C₄,

которое подвергают взаимодействию с CO(OG)₂, где G представляет собой защитную группу для кислотной функции, такую как алкил или бензил, предпочтительно трет-
15 бутил или бензил,

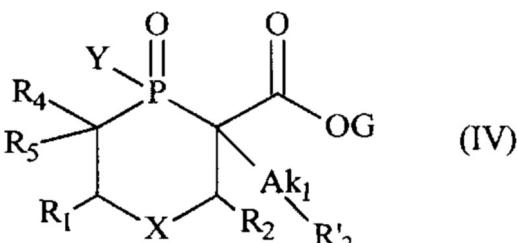
в присутствии основания, с получением соединения формулы (III):



где X, Y, R₁, R₂ и G имеют определенные выше значения,

которое подвергают взаимодействию, в присутствии основания, с соединением Br-Ak₁-R'₃, где Ak₁ имеет значение, определенное в формуле (I), и R'₃ представляет собой N(Boc)₂, Cy-N(Boc)₂, Cy-Ak₃-N(Boc)₂ или N-Boc-пиперидин-4-ил,
25

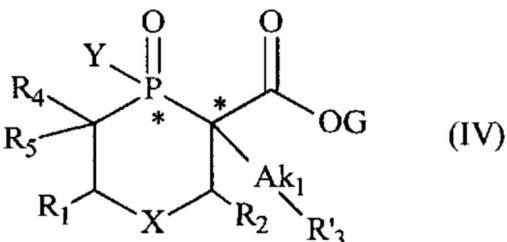
чтобы получить соединение формулы (IV):



где X, Y, R₁, R₂, G, Ak₁ и R'₃ имеют определенные выше значения,

с функциональных амино-, карбокси- и фосфино-групп которого снимают защиту, чтобы получить соединение формулы (I) или одну из его солей присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

40 Соединение формулы (IV) имеет по меньшей мере два асимметрических центра:

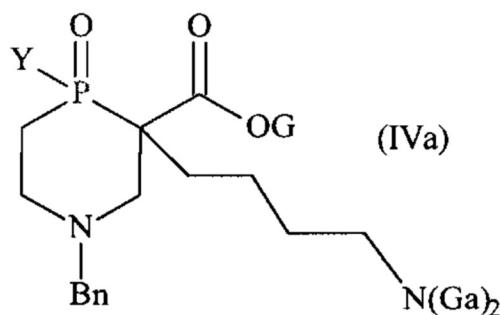


Диастереоизомеры соединения формулы (IV) могут быть разделены с использованием

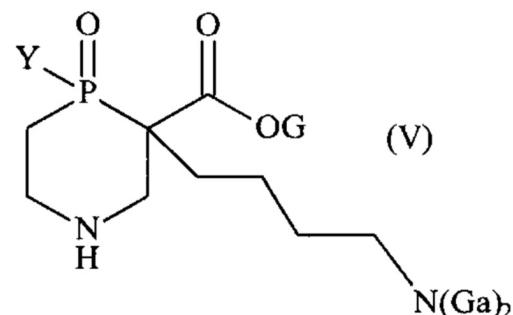
хиральной колонки для получения оптически чистых соединений формулы (I) описанным выше способом.

Номенклатура (3aR*, 4S*, 6aS*), используемая для производных октагидрофосфоло [3,4-с]пирролов, указывает относительную конфигурацию. Она означает, что соединение 5 находится в виде смеси соединений абсолютных конфигураций (3aR, 4S, 6aS) и (3aS, 4R, 6aR).

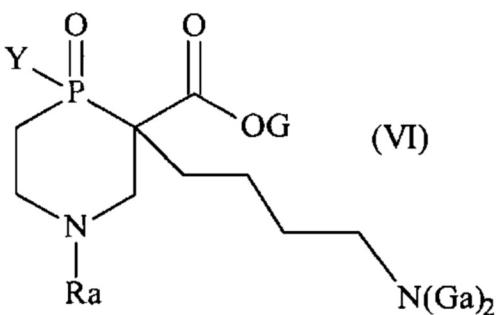
Объектом настоящего изобретения является также способ получения соединений формулы (Ia), частный случай соединений формулы (I), исходя из соединения формулы (IVa), частного случая соединений формулы (IV):



где Y и G имеют определения, приведенные в формуле (II), и Ga представляет собой 20 защитную группу аминофункции, такую как Boc, которое дебензилируют, чтобы получить соединение формулы (V):

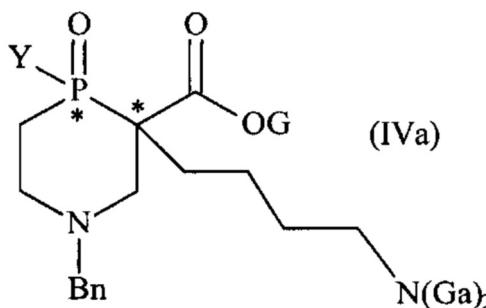


30 где Y, G и Ga имеют определенные выше значения, которое подвергают реакции восстановительного аминирования с альдегидом формулы R6-CHO, где R6 представляет собой -Ar1 или -Ar1-Ar2, где Ar1 и Ar2 имеют определения, приведенные в формуле (I), чтобы получить соединение формулы (VI):



где Y, G, Ga и Ra имеют определенные выше значения, с функциональных амино-, карбокси- и фосфино-групп которого снимают защиту, 45 чтобы получить соединение формулы (Ia) или одну из его солей присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

Соединение формулы (IVa) имеет два асимметричных центра:



10 Диастереоизомеры соединения формулы (IVa) могут быть легко разделены с использованием хиральной колонки, что позволяет получать оптически чистые соединения формулы (Ia) описанным выше способом.

Соединения в соответствии с изобретением представляют собой ингибиторы TAFIa.

На основании этого, они пригодны для профилактики или лечения тромботических событий у пациентов, входящих в группу риска. Их применение будет представлять интерес для лечения и профилактики сосудистых осложнений, особенно сердечно-сосудистых, легочных и цереброваскулярных осложнений, связанных с атеротромботическими заболеваниями, атеросклерозом, диабетом, гиперлипидемией, гипертонией, хроническими венозными заболеваниями, метаболического синдрома, связанного с ожирением или раком.

20 Соединения согласно изобретению особенно пригодны для лечения, профилактики и вторичной профилактики инфаркта миокарда, стенокардии, нарушений мозгового кровообращения, независимо от их происхождения (особенно атеротромботических, кардиоэмболических или вызванных фибрилляцией предсердий), аневризм аорты или артерита нижних конечностей, венозных тромбозов (особенно у онкологических больных с катетеризацией) и легочной эмболии.

30 Факторы сосудистых рисков и сосудистых заболеваний, таких как гипертония, ожирение, диабет, сердечные заболевания, цереброваскулярные заболевания и гиперлипидемия и, следовательно, атеросклероз играют определенную роль в генезе деменций, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция (Qiu C., De Ronchi D. and Fratiglioni L., The epidemiology of the dementias: an update, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20: 380-385). Вследствие этого соединения в соответствии с изобретением будут также пригодны для лечения и/или профилактики деменций, таких как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция.

35 TAFIa уменьшает эндогенный фибринолитический потенциал. Поэтому соединения в соответствии с настоящим изобретением в качестве ингибиторов TAFIa пригодны как вспомогательные средства для острого лечения инъецируемыми фибринолитическими средствами, такими как рекомбинантный tPA (например, альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза, десмотеплаза), рекомбинантный uPA или стрептокиназа, которые используют в экстренных случаях (например, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения).

40 Соединения в соответствии с настоящим изобретением усиливают активность этих инъекционных фибринолитических средств, и тем самым приводят к их применению с меньшими геморрагическими и нейротоксическими рисками (снижение их дозы и, следовательно, уменьшение их побочных эффектов).

45 Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксическими, фармацевтически приемлемыми наполнителями или носителями.

Приемлемая дозировка варьируется в зависимости от возраста и веса пациента, способа введения, природы и тяжести расстройства, а также от любого ассоциированного вида лечения и колеблется в интервале от 0,5 до 1000 мг за один или несколько приемов в сутки.

- 5 Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением, в частности, могут быть упомянуты такие, которые являются приемлемыми для перорального, парентерального (внутривенного, внутримышечного или подкожного), чрескожного или транскутанного, назального, ректального, подъязычного, окулярного или респираторного введения, а именно таблетки или драже, подъязычные таблетки, 10 капсулы, твердые желатиновые капсулы, суппозитории, кремы, мази, дермальные гели, инъецируемые или пригодные для питья препараты, аэрозоли, глазные капли и ушные капли.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, фармацевтическая композиция представляет собой инъекционный препарат для внутривенного введения.

- 15 В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для перорального введения.

Помимо соединения формулы (I), таблетки в соответствии с изобретением содержат один или несколько наполнителей или носителей, таких как разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, средства, способствующие распаду, абсорбирующие 20 вещества, красители, подсластители.

В качестве примера наполнителей или носителей можно привести:

- в качестве разбавителей: лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,
- в качестве смазывающих веществ: двуокись кремния, тальк, стеариновая кислота 25 и ее соли кальция и магния, полиэтиленгликоль,
- в качестве связующих веществ: силикат алюминия и магния, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и поливинилпирролидон,
- в качестве средств, способствующих распаду: агар, альгиновая кислота и ее 30 натриевые соли, шипучие смеси.

Процентное содержание активного вещества формулы (I) в таблетке предпочтительно составляет от 5 до 50 вес. %

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в сочетании с фибринолитическим средством,

- 35 в частности инъекционным фибринолитическим средством, таким как рекомбинантный tPA (например альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза или десмотеплаза), рекомбинантный uPA или стрептокиназа, или с антикоагулирующим средством, таким как, например, варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан.

Введение в комбинации может быть осуществлено в форме одновременного или

- 40 последовательного совместного введения двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит одно из активных веществ (свободная комбинация), или в виде введения фиксированной комбинации из двух активных веществ в пределах одной и той же фармацевтической композиции.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения, соединение формулы (I) вводят

- 45 в форме инъекционного препарата, в свободной комбинации с инъекционным препаратом альтеплаза.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения соединение формулы (I) вводят в форме инъекционного препарата, в свободной комбинации с инъекционным

препаратором тенектеплаза.

Приведенные ниже примеры поясняют настоящее изобретение. Структуры описанных в примерах соединений были определены в соответствии с обычными спектрофотометрическими методиками (инфракрасное излучение, ядерно-магнитный резонанс, масс-спектрометрия).

Сокращения

AcOEt: этилацетат

AIBN: азобisisобутиронитрил

ДХМ: дихлорметан

ДЭА: диэтиламин

DIBAH: гидрид дизобутилалюминия

DMAP: диметиламинопиридин

DMF: диметилформамид

ДМСО или ДМСО: диметилсульфоксид

ОП: оптическая плотность

EDTA: этилендиаминетрауксусная кислота

экв.: молярный эквивалент

НМРА: гексаметилфосфор-амид

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ИК: инфракрасное излучение

LDA: дизопропиламид лития

LiHMDS: гексаметилдисилазан лития или бис(trimetilsилил)амид лития

МТВЕ: метил-трет-бутиловый эфир

ВС: вращательная способность

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

ТАФIа: активированный ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином

TEA: триэтиламин

ТФУ: трифтормуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

ТМС: trimetilsiliл

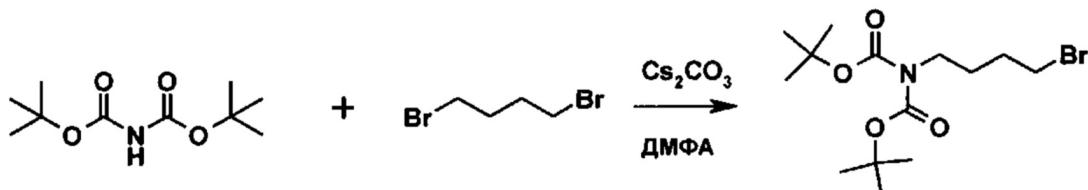
tPA: тканевый активатор плазминогена

uPa: урокиназный активатор плазминогена или таковой урокиназного типа

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Способ осуществления синтеза боковых цепей - Методики I, J, K (промежуточные

соединения 204-212)



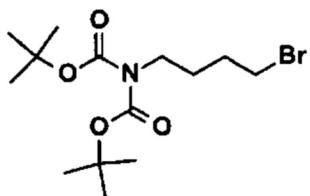
Промежуточное соединение 204

Методика I:

К раствору ди-трет-бутила иминодикарбоксилата (20 г, 92 ммолей) в 1 л ДМФА под атмосферой аргона и при температуре окружающей среды добавляют порционно карбонат цезия (60 г, 184 ммолей, 2 экв.). Интенсивное перемешивание продолжают в течение 1 ч. перед добавлением 1,4-дибромобутан (99.2 г, 459 ммолей, 5 экв.). Через 24 ч. при температуре окружающей среды, реакционную смесь фильтруют через целит и

концентрируют под сниженным давлением. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент гептан/AcOEt (100% при 90:10). Промежуточное соединение 204 (26.1 г, 74.1 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 81%.

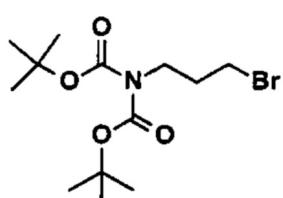
5 Промежуточное соединение 204



10 ЯМР ^1H : (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3.60 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 1.87 (квинт., 2H), 1.73 (квинт., 2H), 1.51 (s, 18H).

15 ИК: 1790-1744-1693 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O).

Промежуточное соединение 205



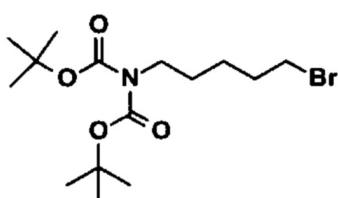
20 Промежуточное соединение 205 получают исходя из 1,3-дибромпропана в соответствии с описанной выше методикой I.

Продукт выделяют в виде бесцветного масла (24.7 г, 73.0 ммолей) с выходом 79%.

25 ЯМР ^1H : (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3.6 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.05 (квинт., 2H), 1.51 (s, 18H).

ИК: 1791-1744-1693 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O).

Промежуточное соединение 206



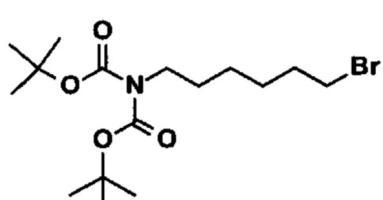
35 Промежуточное соединение 206 получают исходя из 1,5-дибромпентана в соответствии с описанной выше методикой I.

Продукт получают в виде бесцветного масла (27.9 г, 76.2 ммолей) с выходом 83%.

ЯМР ^1H : (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3.60 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 18H) част. на млн.

40 ИК: 1740, 1693 (C=O), 1787 cm^{-1} (C=O слабая).

Промежуточное соединение 207



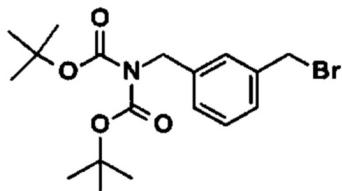
45 Промежуточное соединение 207 получают исходя из 1,6-дибромгексана в соответствии

с описанной выше методикой I.

⁵ ЯМР ¹H: (CDCl₃, 400 МГц) δ 3.58 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65-1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 1.51 (s, 18H) част. на млн.

Методика J

Промежуточное соединение 208



К 60%-ой суспензии NaH (0.682 г, 17 ммолей, 1.5 экв.) в смеси из ТГФ (25 мл) и ДМФА (3 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды, порционно добавляют трет-бутил иминодикарбоксилат (2.47 г, 11.37 ммолей, 1 экв.). Реакционную среду

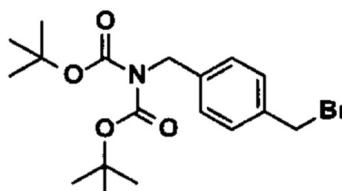
¹⁵ перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 минут, затем охлаждают до 45°C в течение 45 минут. Эту суспензию затем добавляют к раствору 1,3-дибромметилбензола (3 г, 11.37 ммолей, 1 экв.) в ТГФ (100 мл). Перемешивание осуществляют при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Смесь гидролизуют по каплям с 10%-ым раствором NH₄Cl (100 мл). Органическую фазу экстрагируют ²⁰ посредством AcOEt (2×50 мл), промывают насыщенным раствором NaCl (50 мл) и сушат над MgSO₄. Растворитель выпаривают под сниженным давлением, и неочищенный продукт очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент гептан/ДХМ (50:50 до 100%). Промежуточное соединение 208 (2.07 г, 5.17 ²⁵ ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 45%.

ЯМР ¹H: (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7.33 (d, 2H), 7.3 (sl, 1H), δ 3.15 (t, 1H), 4.70 /4.68 (2s, 4H), 1.40 (s, 18H).

ИК: 1790-1747-1699 см⁻¹ (C=O), 1224-1143-1110 см⁻¹ (C-O-C), 854-781-699 см⁻¹ (CH-Ar).

MC: m/z 422 [M+Na].

Промежуточное соединение 209



Промежуточное соединение 209 получают исходя из 1,4-дибромметилбензола в соответствии с описанной выше методикой J.

⁴⁰ Получают твердое вещество белого цвета (2.02 г, 5.05 ммолей) с выходом 44%.

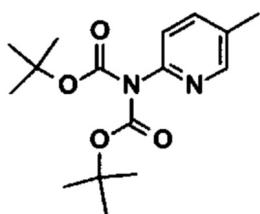
ЯМР ¹H: (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7.40 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.69 (2s, 4H), 1.39 (s, 18H).

ИК: 1767-1693 см⁻¹ (C=O).

MC: m/z 343 [M-C₄H₈].

Методика K

Промежуточное соединение 210



К раствору 2-амино-5-метилпиридина (25 г, 230 ммолей) в ДХМ (450 мл) при 0°C под атмосферой аргона добавляют по каплям дизопропилэтиламин (59.34 г, 462 ммолей, 2 экв.). Затем добавляют по каплям раствор (Boc_2O (125.5 г, 575 ммолей, 2.5 экв.), за которым следует N,N-диметиламинопиридин (28.1 г, 230 ммолей, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают 15 ч. при температуре окружающей среды. Водную фазу экстрагируют посредством AcOEt (2×400 мл). Органические фазы объединяют, промывают 10%-ым раствором NH_4Cl (400 мл), насыщенным раствором NaCl (400 мл), 10%-ым раствором NaHCO_3 (400 мл) и в заключение насыщенным раствором NaCl (400 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 , и растворитель выпаривают под сниженным давлением. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент гептан/AcOEt (90:10 при 75:25). Промежуточное соединение 210 (32.78 г, 106.3 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 46%.

10

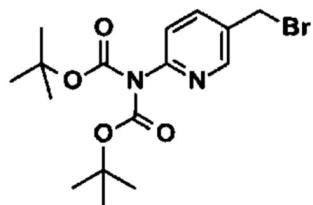
15

20

ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 8.3 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.45 (s, 18H)

ИК: 1742-1707 cm^{-1} (C=O).

Промежуточное соединение 211



К раствору промежуточного соединения 210 (3.08 г, 10 ммолей) и N-бромсукцинимид (1.87 г, 10.5 ммолей, 1.05 экв.) в CCl_4 (50 мл) добавляют AIBN (0.164 г, 1 ммолей).

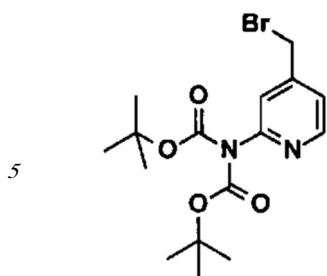
Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После достижения температуры окружающей среды, нерастворимые вещества отфильтровывают и фильтрат концентрируют под сниженным давлением. Осадок очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/AcOEt (от 99:1 до 95:5). Промежуточное соединение 211 (2.15 г, 5.56 ммолей) получают в виде твердого вещества белого цвета с выходом 56%.

35

ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 8.55 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.45 (s, 18H)

ИК: 1753-1743-1710 cm^{-1} (C=O).

Промежуточное соединение 212



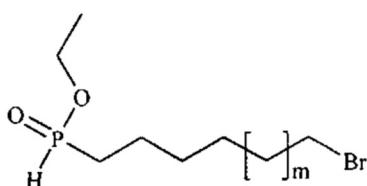
Промежуточное соединение 212 получают исходя из 2-амино-4-метилпиридинина в соответствии с описанной выше методикой К.

10 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 8.48 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.4 (s, 2H), 1.45 (s, 18H)

ИК: 1788-1755-1724 cm^{-1} (C=O).

Методика А - синтез примеров 1-19.

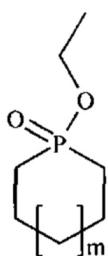
15 Стадия А1



$m = \text{от } 0 \text{ до } 4$

К раствору фосфорноватистой кислоты (7.42 г, 112 ммолей, 1.0 экв.) в ацетонитриле (160 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды добавляют тетраэтилортосиликат (25 мл, 112 ммолей, 1.0 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. 30 мин., затем охлаждают до температуры окружающей среды. Затем добавляют бромалкен $\text{CH}_2=\text{CH-(CH}_2\text{)}_{m+2}\text{-Br}$ (0.5 экв.), Pd_2dba_3 (0.769 г, 0.84 ммолей) и Xantphos (0.356 г, 0.62 ммолей), и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем раствор фильтруют на фильтровальной бумаге при температуре окружающей среды, и концентрируют под сниженным давлением. Неочищенный продукт очищают фланш-хроматографией на колонке с силикагелем с применением градиента гептан/ AcOEt в качестве элюента. Соединение из стадии А1 получают в виде масла.

Стадия А2

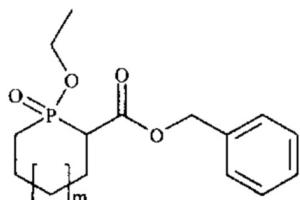


$m = \text{от } 0 \text{ до } 4$

К раствору, дегазированному аргоном в течение 30 мин., соединения из стадии А1 (233 ммолей, 1 экв.) в ТГФ (870 мл) при -78°C добавляют по каплям раствор LiHMDS при 1,06М/ТГФ (220 мл, 1.0 экв.). После добавления, реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. 30 мин. Затем реакцию гасят при 0°C посредством добавления водного насыщенного раствора NaCl (870 мл). После экстрагирования этилацетатом (3×800 мл), органические фазы объединяют, промывают

насыщенным раствором NaCl, сушат над MgSO₄ перед концентрированием под сниженным давлением. Неочищенный продукт затем очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента смесь ДХМ/EtOH 95:5. Соединение из стадии А2 получают в виде масла.

⁵ Стадия А3

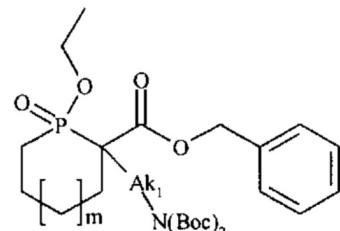


¹⁰ $m = 0 - 4$

К раствору соединения из стадии А2 (8.5 ммолей, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) при -70°C и в потоке аргона, добавляют LDA (6.4 мл, 12.8 ммолей, 1.5 экв.). Перемешивание продолжают в течение 20 мин. Затем добавляют по каплям раствор дibenзилкарбоната (2.88 г, 11.9 ммолей, 1.4 экв.) в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивают 45 мин., затем осуществляют второе добавление LDA (6.4 мл, 12.8 ммолей, 1.5 экв.). Раствор перемешивают в течение 2 ч. при -70°C. Затем добавляют по каплям раствор NH₄Cl при 10% (60 мл), поддерживая температуру реакционной смеси при -70°C. После этого добавляют AcOEt (20 мл), и реакционную среду постепенно доводят до температуры окружающей среды. Реакционную смесь затем экстрагируют при помощи AcOEt (2×80 мл). Органические фазы объединяют и сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под снижением давлением. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/EtOH.

²⁰ Соединение из стадии А3 получают в виде масла.

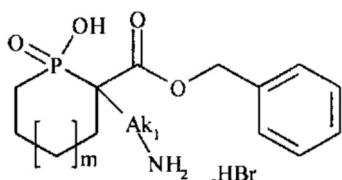
Стадия А4



³⁵ m, Ak_1 определены как в формуле (I)

К 60%-ой суспензии NaH (0.448 г, 11.14 ммолей) в 5 мл ДМСО при 10°C и под аргоном, последовательно добавляют раствор промежуточного соединения 204-212 (7.65 ммолей, 1.1 экв.) в 8 мл ДМСО, затем, по каплям, раствор соединения из стадии А3 (6.96 ммолей, 1 экв.) в 5 мл ДМСО. В конце добавления, реакционную смесь доводят до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 3 ч. Обработку осуществляют при 0°C, добавляя 10%-й NH₄Cl (100 мл) затем AcOEt (100 мл). После отстаивания, водную fazу экстрагируют повторно при помощи AcOEt (2×80 мл). Органические фазы объединяют, промывают посредством насыщенного раствора NaCl (2×80 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под снижением давлением. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/EtOH. Соединение из стадии А4, смесь диастереоизомеров, получают в виде бесцветного масла.

Стадия А5



m, Ak₁ определены как в формуле (I)

К раствору соединения из стадии А4 (0.683 ммолей, 1.0 экв.) в ДХМ (30 мл) при 0°C и под аргоном, добавляют по каплям бромтриметилсилан (0.721 мл, 5.47 ммолей, 8 экв.). Смесь перемешивают 20 ч. при температуре окружающей среды. Выпаривание осуществляют под сниженным давлением, затем смесь выпаривают досуха на лопастном насосе в течение 30 мин. Смесь ресуспендируют в MeOH (30 мл), перемешивают в течение 30 мин, затем выпаривают под сниженным давлением и досуха на лопастном насосе в течение 30 мин. Смесь снова ресуспендируют в MeOH, перемешивают, и выпаривают. Эту операцию выполняют в третий раз. Соединение из стадии А5 получают 10 в виде соли бромгидрата и используют непосредственно в следующей реакции гидрирования.

Стадия А6 - Примеры 1-19

К раствору соединения из стадии А5 в MeOH (15 мл), добавляют 10%-ый Pd/C (10 моль. %). Смесь перемешивают в течение 18 ч. под атмосферой H₂ при температуре окружающей среды. Катализатор отфильтровывают на фитте от Whatman. Фильтрат выпаривают досуха. К сырому продукту добавляют 12 экв. ТФУ. Продукт очищают фланш-хроматографией на обращенной фазе с колонкой RP18, используя градиент H₂O/MeCN/TФУ в качестве элюента. После лиофилизации, целевой продукт (примеры 1-19), соль ТФУ, получают в виде гигроскопичного твердого вещества белого цвета.

ПРИМЕР 1: 2-(3-Аминопропил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфолан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 1 получают исходя из промежуточного соединения 205 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12-11 (sl, 1H), 8.3-7.3 (sl, 3H), 2.8 (q, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 8H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI+/-: экстракт: [M+H]⁺=222.1

Элементарный анализ: C=35.39(35.83); H=5.44(5.11); N=4.60(4.18)

ПРИМЕР 2: 2-(4-Аминобутил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфолан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 2 получают исходя из промежуточного соединения 204 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.5 (sl, 1H), 7.75 (sl, 3H), 2.8 (q, 2H), 2.21-1.6 (m, 2H), 1.9-1.35 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.6-1.2 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=236.1041 (236.1051)

Элементарный анализ: C=38.94(37.83); H=5.81(5.48); N=4.50(4.01)

ПРИМЕР 3: 2-[(6-Аминопиридин-3-ил)метил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфолан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 3 получают исходя из промежуточного соединения 211 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13 (sl, 2H), 7.9 (sl, 3H), 7.7 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85-1.5 (m, 5H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=271.0842 (271.0847)

Элементарный анализ: C=41.20(40.64); H=4.52(4.20); N=8.06(7.29)

ПРИМЕР 4: 2-(5-Аминопентил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфолан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

⁵ Пример 4 получают исходя из промежуточного соединения 206 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.5 (sl, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.8 до 1.4 (m, 4H), 7.68 (sl, 3H), 2.22/1.65 (m, 2H), 1.98/1.3 (m, 2H), 1.52 (t, 2H), 1.4 до 1 (m, 4H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=250.1209 (250.1208)

¹⁰ Элементарный анализ: C=39.69(39.68); H=5.91(5.83); N=4.37(3.86)

ПРИМЕР 5: 2-(3-Аминопропил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 5 получают исходя из промежуточного соединения 205 в соответствии с описанной выше методикой А.

¹⁵ **ЯМР** ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13.0 (sl, 1H), 7.73 (sl, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.93-1.66-1.44 (3*(m, 2+10H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=236.1051 (236.1051)

Элементарный анализ: C=38.07(37.83); H=5.85(5.48); N=4.11(4.01)

²⁰ **ПРИМЕР 6:** 2-(5-Аминопентил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 6 получают исходя из промежуточного соединения 206 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65 (sl, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.0-1.85 (m, 14H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI+/-: экстракт: [M+H]⁺=264.1

Элементарный анализ: C=40.84(41.39); H=5.66(6.14); N=3.76(3.71)

ПРИМЕР 7: 2-(4-Аминобутил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

³⁰ Пример 7 получают исходя из промежуточного соединения 204 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.68 (sl, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.02 до 1.16 (m, 14H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI+/-: экстракт: [M+H]⁺=250.1

³⁵ Элементарный анализ: C=39.61(39.68); H=5.71(5.83); N=3.86(3.86)

ПРИМЕР 8: 2-(4-Аминобутил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфепан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 8 получают исходя из промежуточного соединения 204 в соответствии с описанной выше методикой А.

⁴⁰ **ЯМР** ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13 до 11.5 (sl, 1H), 7.75 (sl, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.1 до 1.85 (m, 2H), 1.85 до 1.2 (m, 14H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI+/-: экстракт: [M+H]⁺=264.1

⁴⁵ **ПРИМЕР 9:** 2-[[4-(Аминометил)фенил]метил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфолан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 9 получают исходя из промежуточного соединения 209 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13-12 (sl, 1H), 7.39 (d, 2H), 2.1 до 1.5

(m, 6H), 7.22 (d, 2H), 8.3 (sl, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.39/2.75 (2dd, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=284.1048 (284.1051)

Элементарный анализ: C=48.29(48.84); H=5.45(5.99); N=4.64(4.38)

ПРИМЕР 10: 2-(5-Аминопентил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота,

5 трифторацетат

Пример 10 получают исходя из промежуточного соединения 206 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12 (sl, 1H), 7.68 (sl, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.12-1.9 (m, 2H), 1.87 до 1.11 (m, 16H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=278.1518 (278.1521)

Элементарный анализ: C=41.99(42.97); H=6.38(6.44); N=3.53(3.58)

ПРИМЕР 11: 1-Гидрокси-1-оксо-2-(2-пиперидин-4-илэтил)-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 11 получают исходя из N-Вос-4-бромэтилпиперидин в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12 (sl, 1H), 8.49-8.2 (2*(m, 2H), 3.24 (dl, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.94-1.65-1.45-1.2 (4*(m, 12H), 1.79 (tl, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.2 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=290.1526 (290.1521)

Элементарный анализ: C=44.65(44.67); H=5.93(6.25); N=3.41(3.47)

ПРИМЕР 12: 2-[[3-(Аминометил)фенил]метил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 12 получают исходя из промежуточного соединения 208 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.19 (sl, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.32/2.97 (2dd, 2H), 1.9-1.4 (m, 8H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=298.12 (298.120821)

Элементарный анализ: C=47.00(46.72); H=4.82(5.15); N=3.39(3.41)

ПРИМЕР 13: 2-(6-Аминогексил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 13 получают исходя из промежуточного соединения 207 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65 (sl, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.8-1.14 (m, 16H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=278.1522 (278.15212)

Элементарный анализ: C=42.69(42.97); H=6.26(6.44); N=3.79(3.58)

ПРИМЕР 14: 2-(4-аминобутил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфонан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 14 получают исходя из промежуточного соединения 204 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.72 (sl, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.11-1.32 (m, 18H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=278.1522 (278.1521)

Элементарный анализ: C=43.34(42.97); H=6.35(6.44); N=2.91 (3.58)

ПРИМЕР 15: 2-[(2-Аминопиридин-4-ил)метил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 15 получают исходя из промежуточного соединения 212 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13.5-12 (sl, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.87 (sl, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.25/3 (m, 2H), 2-1.35 (m, 8H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=285.1012$ (285.1004)

ПРИМЕР 16: 2-[2-(транс-4-Аминоциклогексил)этил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 16 получают исходя из трет-бутил [транс-А-(2-бромэтил)циклогексил]карбамата, в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ^1H : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (sl, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.91-1.74 (2m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.29-0.95 (m, 4H), 1.11 (m, 4H), 1.09 (m, 1H)

ЯМР ^{13}C : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 49.8, 36.8, 31.6, 30.8, 30.5, 30.5, 30.5, 23.6, 22.9

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=304.1648$ (304.1677)

ПРИМЕР 17: 2-[2-(цис-4-Аминоциклогексил)этил]-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 17 получают исходя из трет-бутил[цис-4-(2-бромэтил)циклогексил]карбамата, в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (sl, 3H), 3.15 (m, 1H), 1.96-1.62 (2m, 2H), 1.94-1.73 (2m, 2H), 1.71-1.65 (2m, 2H), 1.68-1.65 (2m, 2H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.49-1.36 (2m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.23-1.16 (2m, 2H)

ЯМР ^{13}C : (400/500 МГц МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

ЯМР ^{13}C : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=304.1671$ (304.1677)

Элементарный анализ: C=45.47(46.05); H=6.68(6.52); N=3.58(3.36)

ПРИМЕР 18: 2-(5-Аминопентил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфонан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 18 получают исходя из промежуточного соединения 206 в соответствии с описанной выше методикой А.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.0-11.0 (sl, 1H), 7.7 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 18H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=292.1656$ (292.1677)

Элементарный анализ: C=44.17(44.45); H=6.69(6.71); N=3.42(3.46)

ПРИМЕР 19: 2-(5-Аминопентил)-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфонан-2-карбоновая кислота, трифторацетат

Пример 19 получают исходя из промежуточного соединения 206 в соответствии с описанной выше методикой А.

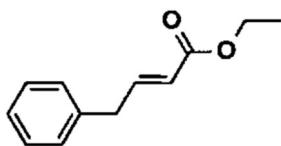
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.4-11 (sl, 1H), 7.7 (sl, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.9-1.2 (m, 20H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=306.1834$ (306.1834)

Элементарный анализ: C=45.54(45.82); H=6.98(6.97); N=3.26(3.34)

Методика В - Синтез фосфинанов

Стадия В1 (Промежуточное соединение 6)

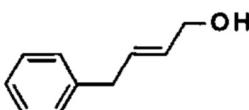


5 К раствору фенилацетальдегида (28.74 г, 239 ммолей) в ДХМ (380 мл) и при температуре окружающей среды добавляют порционно этил-(трифенилfosфорилиден) ацетат (100 г, 287 ммолей, 1.2 экв.). Реакционную среду перемешивают 20 ч. при температуре окружающей среды, затем смесь концентрируют под вакуумом. Осадок 10 ресуспендируют в гептане (400 мл), перемешивают 1 ч., затем нерастворимое вещество отфильтровывают. Гептан выпаривают под вакуумом и полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь гептан/ДХМ (60:40). Промежуточное соединение 6 (27.25 г, 143 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 60%.

15 ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.3 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.1 (dt, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.2 (квадр, 2H), 3.5 (d, 2H), 1.3 (t, 3H)

ИК (см⁻¹): 1716, 1653

Стадия В2 (Промежуточное соединение 7)

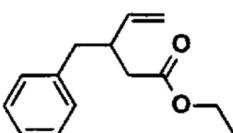


20 К раствору промежуточного соединения 6 (28.35 г, 149 ммолей) в ДХМ (375 мл) при температуре окружающей среды и под атмосферой аргона добавляют раствор 1M DIBA1H в ТГФ (355 мл, 355 ммолей). Через 45 минут при 0°C, реакционную среду 25 перемешивают 16 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем охлаждают до 0°C и обрабатывают посредством 3 н. HCl (300 мл). Смесь экстрагируют при помощи ДХМ (350 мл), органическую фазу промывают при помощи H₂O (2×100 мл), сушат над Na₂SO₄, затем выпаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают 30 флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь гептан/AcOEt (75:25). Промежуточное соединение 7 (16.05 г, 108 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 72%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.1-7.4 (m, 5H), 5.65-5.9 (2m, 2H), 4.1 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 1.5 (m, 1H)

35 ИК (см⁻¹): 3600-3200, 1716, 1650

Стадия В3 (Промежуточное соединение 8)



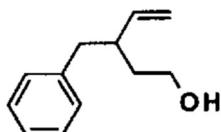
40 Смесь промежуточного соединения 7 (3.7 г, 25 ммолей), с триэтилортоницетатом (16.2 г, 100 ммолей, 4 экв.) и пропионовой кислотой (5 капель) перемешивают 1 ч. 20 мин. в микроволновом реакторе (250 W) при 140°C. Смесь экстрагируют при помощи Et₂O (300 мл) и H₂O (100 мл). Органическую фазу затем промывают при помощи H₂O (100 45 мл), сушат над MgSO₄, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь гептан/AcOEt (80:20). Промежуточное соединение 8 (4.53 г, 20.7 ммолей) получают в

виде масла с выходом 83%.

ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 7.15-7.3 (m, 5H), 5.7 (m, 1H), 5 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.25-2.4 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)

ИК (см^{-1}): 1732, 699-747

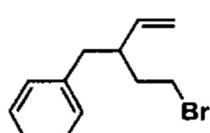
Стадия В4 (Промежуточное соединение 9)



К раствору промежуточного соединения 8 (17.58 г, 80.5 ммолей) в ТГФ (275 мл) при 0°C и под аргоном, добавляют порционно LiAlH_4 (6.12 г, 161 ммолей, 2 экв.).

Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Избыток LiAlH_4 гидролизуют добавлением H_2O (4.2 мл), затем посредством 20%-го раствора NaOH (3.4 мл) и H_2O (15.4 мл). Осадок отфильтровывают, и фильтрат выпаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента смесь гептан/AcOEt (70:30). Промежуточное соединение 9 (8.09 г, 45.9 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 57%.

Стадия В5 (Промежуточное соединение 10):

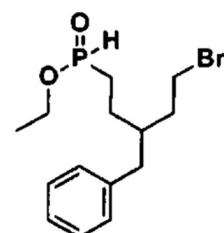


К раствору промежуточного соединения 9 (8.09 г, 45.9 ммолей) и CBr_4 (30.4 г, 91.8 ммолей) при температуре окружающей среды в Et_2O (325 мл) добавляют порционно трифенилfosфин (24.07 г, 91.8 ммолей, 2 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч. Реакционную среду отфильтровывают и фильтрат выпаривают под вакуумом. Осадок ресуспензируют в гептане (250 мл), перемешивают 30 минут затем фильтруют. Фильтрат выпаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя гептан в качестве элюента. Промежуточное соединение 10 (8.64 г, 36 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 78%.

ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 7.28 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.53 (ddd, 1H), 5.02 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.65 (d, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H)

ИК (см^{-1}): 916, 739-698

Стадия В6 (Промежуточное соединение 11)



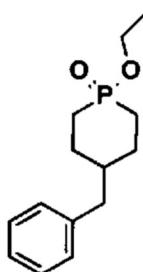
К раствору фосфорноватистой кислоты (1.1 г, 16.7 ммолей) в ацетонитриле (25 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды добавляют тетраэтилортосиликат (3.48 г, 16.7 ммолей, 1 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. 30 мин., затем охлаждают при температуре окружающей среды. Реакционную

среду дегазируют под аргоном, затем добавляют последовательно промежуточное соединение 10 (2 г, 8.36 ммолей), растворенное в MeCN (5 мл), Xantphos (0.048 г, 0.0836 ммолей) затем Pd₂dba₃ (0.038 г, 0.0418 ммолей). Смесь кипятят с обратным 5 холодильником в течение 16 ч. После выпаривания под вакуумом, полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя AcOEt в качестве элюента. Промежуточное соединение 11 (1.61 г, 4.85 ммолей) получают в виде масла с выходом 58%.

10 ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. центрированный при 6.95 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.2 (m, 3H), 4 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.59 (d, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)

ИК (см⁻¹): 2343

Стадия В7 (Промежуточное соединение 12)



15

20

25

30

35

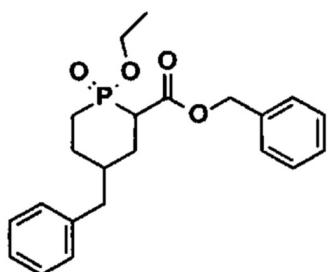
40

К раствору промежуточного соединения 11 (1.6 г, 4.8 ммолей) в 50 мл ТГФ и под атмосферой аргона, добавляют по каплям при -78°C 1.06 М раствор LiHMDS в ТГФ (4.53 мл, 4.8 ммолей, 1 экв.). Реакционную среду перемешивают в течение 30 минут при -78°C затем 4 ч. 30 мин. при температуре окружающей среды перед обработкой насыщенным раствором NaCl (50 мл). После добавления AcOEt (150 мл), органическую фазу сушат над MgSO₄, затем выпаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя смесь ДХМ/EtOH (95:5) в качестве элюента. Промежуточное соединение 12 (0.889 г, 3.52 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 73%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.3 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.6/2.51 (2d, 2H), 2.1-1.8 (m, 4H), 1.8-1.55 (m, 3H), 1.5-1.3 (m+t, 5H)

ИК (см⁻¹): 3433

Стадия В8 (Промежуточное соединение 13)



35

40

45

К раствору промежуточного соединения 12 (0.875 г, 3.47 ммолей) в ТГФ (10 мл) при -78°C и под аргоном, добавляют раствор LDA 2M в ТГФ (2.6 мл, 5.2 ммолей, 1.5 экв.). Через 40 минут добавляют по каплям раствор дibenзилкарбоната (1.18 г, 4.85 ммолей) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч., затем добавляют 1.5 экв. LDA 2M в ТГФ (2.6 мл, 5.2 ммолей). Через 4 ч. при -78°C, реакционную среду гидролизуют до охлаждения посредством 10%-го водного раствора NH₄Cl (9 мл). Затем

добавляют AcOEt (18 мл) и 10%-ый водный раствор NH₄Cl (18 мл). После достижения температуры окружающей среды, реакционную среду экстрагируют при помощи AcOEt (2×50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄, затем концентрируют под вакуумом.

Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя смесь 5 ДХМ/EtOH (97.5:2.5) в качестве элюента. Промежуточное соединение 13(0.996 г, 2.58 ммолей) получают в виде масла с выходом 74%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.4-7 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 4.15-3.9 (m, 2H), 3.2-2.8 (1dd, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.3-1.4 (m, 7H), 1.25 (t, 3H) ИК (см⁻¹): 1726

10 Стадия В9 (Промежуточное соединение 14)

К суспензии гидрида натрия (0.150 г, 3.75 ммолей, 1.6 экв.) в ДМСО (5 мл) последовательно добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 206 (1.11 г, 3.03 ммолей, 1.3 экв.) в ДМСО (5 мл) и раствор промежуточного соединения 13 (0.9 г, 2.33 ммолей) в ДМСО (4 мл). Через 4 ч. взбалтывания при температуре окружающей 15 среды, реакционную среду добавляют при 0°C к смеси (1:1) 10%-го раствора NH₄Cl (100 мл) и AcOEt (100 мл). Водную фазу экстрагируют повторно при помощи AcOEt (2×50 мл). Органические фазы объединяют, сушат над MgSO₄, затем концентрируют под вакуумом. Полученное таким образом промежуточное соединение 14 применяют 20 непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия В10 (Промежуточные соединения 15 и 16)

К раствору промежуточного соединения 14 (1.56 г, 2.33 ммолей) в ДХМ (125 мл) при температуре окружающей среды и под аргоном, добавляют TMSBr (3.68 мл, 28 ммолей, 12 экв.). Реакционную среду перемешивают 16 ч. при температуре окружающей среды перед концентрированием под вакуумом. Полученное масло ресусцидируют 25 посредством MeOH (60 мл), взбалтывают в течение 30 мин. и концентрируют под вакуумом. Ту же самую операцию повторяют 2 раза. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент H₂O/MeCN/TФУ. Промежуточные соединения 15 (0.423 г, 0.95 ммолей) затем 16 (0.155 г, 0.35 ммолей) (в порядке элюирования) получают в виде твердых веществ белого цвета 30 после лиофилизации с соответствующими выходами в 41% и в 15%. Абсолютная конфигурация промежуточных соединений 15 и 16 не была проверена.

Промежуточное соединение 15: Бензил 2-(5-аминопентил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоксилат, трифторацетат - диа 1 рацемический

35 **ЯМР ¹H:** (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. 12 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.35-7.05 (m, 10H), 5.18/5 (2d, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9-1.5 (m, 8H), 1.4 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.8/0.52 (2m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. -74

40 ИК (см⁻¹): 3300-2500, 1716, 1678

Промежуточное соединение 16: Бензил 2-(5-Аминопентил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоксилат, трифторацетат - диа 2 рацемический

45 **ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. 7.4 (m, 5H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7 (d, 2H), центрированный при 5.11 (AB, 2H), 7.65 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.4 (d, 2H), 1.95-1.1 (m, 15H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. -74

ИК (см⁻¹): 3300-2500, 1774, 1716, 1676

ПРИМЕР 20: 2-(5-Аминопентил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, диа 1 рацемический

Промежуточное соединение 15 (0.413 г, 0.74 ммолей) в растворе в 60 мл смеси (3:1) H₂O/МeОН перемешивают при температуре окружающей среды под атмосферой H₂, 5 в присутствии 10%-ого Pd/C (41 мг) в течение 4 ч. Реакционную среду отфильтровывают, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент H₂O/МeCN. Пример 20 (0.209 г, 0.591 ммолей) получают в виде твердого вещества белого цвета 10 после лиофилизации с выходом 80%.

ЯМР ¹H: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.3 (t, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 2.59/2.37 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.91/1.55 (m, 2H), 1.77/1.6 (m, 2H), 1.77/1.35 (m, 2H), 1.64/1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.16/1.1 (m, 2H), 0.7 (m, 2H)

ЯМР ¹³C: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 129.2, 128.2, 125.7, 42.5, 40, 35.5, 35.4, 31.3, 15 31.1, 30.2, 26, 25.9, 22.8

ИК (см⁻¹): 3300-2100, 1691, 1631, 1605

Элементарный анализ: С=60.65(61.18); Н=7.58(7.99); N=3.91(3.96)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=354.1831 (354.1834)

ПРИМЕР 21: 2-(5-Аминопентил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, диа 2 рацемический

Промежуточное соединение 16 (0.148 г, 0.265 ммолей) в растворе в 20 мл смеси (3:1) H₂O/МeОН перемешивают при температуре окружающей среды под атмосферой H₂, в присутствии Pd 10%/C (15 мг) в течение 2 ч. 30 мин. Реакционную среду 20 отфильтровывают, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент H₂O/МeCN. Пример 21 (0.053 г, 0.15 ммолей) получают в виде твердого вещества белого цвета 25 после лиофилизации с выходом 56%.

ЯМР ¹H: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.29 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 2.57 (t, 2H), 30 2.45 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.81/1.33 (m)+(m, 1+1H), 1.78/1.29 (m)+(m, 1+1H), 1.69/1.31 (m)+(m, 1+1H), 1.68/1.27 (m)+(m, 1+1H), 1.41/1.19 (m)+(m, 1+1H), 1.38 (m, 2H), 1.2 (m, 2H)

ЯМР ¹³C: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 129.3, 128.2, 125.7, 43, 42.4, 40, 35.9, 34.6, 30.4, 29.4, 27, 26.7, 25

ИК (см⁻¹): 3250-1800, 1694+1661, 1618

Элементарный анализ: С=61.18(61.18); Н=7.90(7.99); N=3.96(3.96)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=354.1837 (354.1834)

Таким же образом получают примеры 22 и 23 в соответствии с описанной выше методикой В, заменив промежуточное соединение 206 на промежуточное соединение 40 204.

ПРИМЕР 22: 2-(4-Аминобутил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, диа 1 рацемический

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7 (sl, 3H), 7.3 (dd, 2H), 7.2 (dd+t, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.55-2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8-1.13 (m, 10H), 1.1-0.85 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=340.1677 (340.1677)

Элементарный анализ: С=51.00(50.33); Н=5.90(6.00); N=3.22(3.09)

ПРИМЕР 23: 2-(4-Аминобутил)-4-бензил-1-гидрокси-1-оксо-1-фосфинан-2-карбоновая кислота, диа 2 рацемический

ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 15.8 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.6-2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.75-1 (m, 12H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 340.1683 (340.1677)

Элементарный анализ: C=60.20(60.17); H=7.34(7.72); N=3.96(4.13)

⁵ Синтез азафосфинанов

Промежуточное соединение 17



¹⁰

Промежуточное соединение 17 было синтезировано с применением методики, описанной в литературном источнике у V. Gouverneur u al., J. Org. Chem. 2005, 70, 10803.

¹⁵ К раствору этил-дихлорфосфината (10 мл, 84.26 ммолей) в 100 мл ТГФ при -78°C и под аргоном, добавляют 1М раствор в ТГФ бромида винилмагния (170 мл, 170 ммолей, 2 экв.). Перемешивание продолжают в течение 1 ч. при -78°C. Затем добавляют по каплям EtOH (30 мл) и реакционную смесь доводят до температуры окружающей среды. Реакционную среду после этого концентрируют под сниженным давлением, и полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя смесь ²⁰ ДХМ/EtOH (96:4) в качестве элюента. Промежуточное соединение 17 (6.37 г, 43.6 ммолей) получают в виде бесцветного масла с выходом 52%.

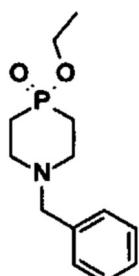
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО - d6) δ 6.1-6.4 (m, 6H), 5 3.90 (q, 2H), 5 1.25 (t, 3H).

ИК (см $^{-1}$): 3500 (OH(H₂O)), 1609 (C=C), 1210 (P=O), 1032 и 935 см $^{-1}$ (P-O).

²⁵

ГХ: t_r 5.83 мин.

Промежуточное соединение 18



³⁰

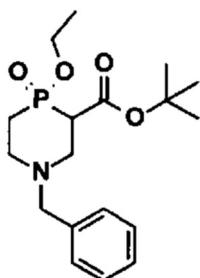
³⁵ К раствору промежуточного соединения 17 (6.37 г, 43.6 ммолей) в автоклаве и под аргоном, добавляют за один раз N-бензиламин (4.79 мл, 43.6 ммолей, 1 экв.) Реакционную смесь нагревают до 100°C, перемешивают в течение 16 ч. и концентрируют под сниженным давлением. Осадок экстрагируют при помощи AcOEt (100 мл), органическую фазу промывают при помощи насыщенного раствора NaCl (3×100 мл) и сушат над ⁴⁰ MgSO₄. Растворитель выпаривают, и полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя смесь ДХМ/EtOH (95:5) в качестве элюента. Промежуточное соединение 18 (8.68 г, 34.3 ммолей) получают в виде масла желтоватого цвета с выходом 79%.

⁴⁰

ЯМР ^1H : (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.31 (m, 5H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (t, 3H).

ГХ: t_r 12.29 мин.

Промежуточное соединение 19



К раствору промежуточного соединения 18 (6.38 г, 25.19 ммолей) в ТГФ (30 мл) при -70°C и под аргоном, добавляют раствор LDA (75.6 мл, 37.8 ммолей, 1.5 экв.) при 2М в ТГФ. Через 15 мин. при -70°C, раствор Boc_2O (7.68 г, 35.3 ммолей, 1.4 экв.) в 30 мл ТГФ затем добавляют по каплям. Перемешивание продолжают в течение 90 мин и затем добавляют по каплям 1.5 экв. LDA (75.6 мл, 37.8 ммолей). В конце добавления, реакционную среду поддерживают при -70°C в течение 90 мин. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл), а также AcOEt (60 мл), и реакционную среду медленно доводят до температуры окружающей среды. Затем продукт экстрагируют при помощи AcOEt (2×150 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (2×150 мл), сушат над MgSO_4 и концентрируют под сниженным давлением. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/ТГФ (95:5 к 40:60) в качестве элюента. Промежуточное соединение 19 (6.73 г, 19.04 ммолей) получают в виде масла желтоватого цвета с выходом 76%.

10

15

20

$\text{ЯМР } ^1\text{H}$: (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7.35 до 7.2 (m, 5H), δ 4.3 до 4.05 (m, 2H), δ 3.60 (dd, 2H), δ 3.3 до 2.5 (m, 5H), δ 2.1 до 1.8 (m, 2H), δ 1.50 (s, 9H), δ 1.35 (t, 3H).

ИК (см^{-1}): 3500 (OH), 1721 (C=O), 1150 (P=O), 1032 и 935 (P-O).

MC: m/z 355 [M+1].

Методика С: Способ осуществления алкилирования промежуточного соединения 19

К раствору промежуточного соединения 204-212 (5 ммолей, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) под аргоном, добавляют порционно 60%-ый NaN (8 ммолей, 1.6 экв.) при 10°C. Затем промежуточное соединение 19 (5 ммолей) в растворе в ДМСО (5 мл) добавляют к суспензии, и смесь перемешивают в течение 4 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем гидролизуют посредством водного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют при помощи AcOEt (2×100 мл). Органическую фазу промывают при помощи H_2O (2×100 мл), сушат над MgSO_4 и концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/AcOEt (90:10 к 50:50). Промежуточное соединение 20a-f получают в виде смеси из 4 диастереоизомеров.

30

35

Методика D: Снятие защиты с амино- и фосфиновых функциональных групп

К раствору промежуточного соединения 20a-f (5 ммолей) в ДХМ (40 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды, добавляют по каплям TMSBr (7.92 мл, 60 ммолей, 12 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч. при температуре окружающей среды затем концентрируют под вакуумом. Остаток ресуспензируют в MeOH (40 мл) и перемешивают 20 мин при температуре окружающей среды перед выпариванием досуха. Сухой остаток растворяют в ДХМ (20 мл) и трифторуксусной кислоте (44.6 мл, 60 ммолей, 12 экв.) добавляют. Реакционную среду перемешивают 10 ч. при температуре окружающей среды затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают

40

45

с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$. Конечный продукт (примеры 24-30) (цвиттерион или соль ТФУ), смесь из 2 энантиомеров, получают в виде твердого вещества белого цвета после лиофилизации.

⁵ Промежуточное соединение 20а: трет-Бутил 3-[3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]-1-бензил-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20а получают исходя из промежуточных соединений 19 и 205 в соответствии с описанной выше методикой С.

¹⁰ ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.35-7.2 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), центрированный при 3.52 (AB, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.45/1.35 (2s, 27H), 1.2 (t, 3H), 1.2 (m, 2H)

¹⁵ ПРИМЕР 24: 3-(3-Аминопропил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 24 получают исходя из промежуточного соединения 20а в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.5 (m, 5H), центрированный при 4.35 (AB, 2H), 3.75/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.15 (2dd, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.3/1.8 (2m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 327.1478 (327.1473)

Элементарный анализ: C=55.38(55.21); H=6.85(7.10); N=8.41(8.58)

Промежуточное соединение 20b: трет-Бутил 3-[4[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил]-1-бензил-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20b получают исходя из промежуточных соединений 19 и 204 в соответствии с описанной выше методикой С.

²⁵ ЯМР ^1H : (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7.30 (m, 5H), 3.97 (m, 2H), 3.63-3.43 (dd, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.93-2.33 (m, 2H), 2.79 до 2.47 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.36 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 0.83 (m, 2H).

ИК (cm^{-1}): 1744, 1711 cm^{-1} (C=O), 1276 cm^{-1} (P=O).

³⁰ ПРИМЕР 25: 3-(4-Аминобутил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 25 получают в соответствии с описанной выше методикой D исходя из промежуточного соединения 20b.

³⁵ ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.2 (sl, 3H), 7.3 (m, 5H), 3.7/3.5 (2*(d, 1+1H), 3.05/2.4 (2*(m, 1+1H), 2.75/2.55 (2*(m, 1+1H), 2.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6-1.1 (m, 7H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 341.1628 (341.1630)

Элементарный анализ: C=55.99(56.46); H=7.14(7.40); N=8.13(8.23)

⁴⁰ Промежуточное соединение 20c: трет-Бутил 3-[5-бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пентил]-1-бензил-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20c получают исходя из промежуточных соединений 19 и 206 в соответствии с описанной выше методикой С.

⁴⁵ ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.32-7.2 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), центрированный при 3.5 (AB, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.45/1.35 (2s, 27H), 1.35/1.15 (2m, 4H), 1.2 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)

ПРИМЕР 26: 3-(5-Аминопентил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 26 получают исходя из промежуточного соединения 20c в соответствии с

описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (m, 5H), центрированный при 4.32 (AB, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.1 (2dd, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.2/1.78 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=355.1792 (355.1786)

Элементарный анализ: C=58.04(57.62); H=7.37(7.68); N=7.95(7.90)

Промежуточное соединение 20d: трет-Бутил 1-бензил-3-(6-[бис-трет-бутоксикарбонил]амино]пиридин-3-ил}метил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20d получают исходя из промежуточных соединений 19 и 211 в соответствии с описанной выше методикой С.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.18 (s, 1H), 7.4-7.25 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.58/3.5 (2d, 2H), 3-2.6 (m, 4H), 2.25/2.1 (2m, 2H), 1.4 (s, 27H), 1.2 (t, 3H)

ПРИМЕР 27: 3-[(6-Аминопиридин-3-ил)метил]-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 27 получают исходя из промежуточного соединения 20d в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 5H), 6.75 (d, 1H), центрированный при 4.25 (AB, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.4 (dd+m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.28/1.85 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=376.1418 (376.1426)

Элементарный анализ: C=57.18(57.60); H=5.82(5.91); N=11.25(11.19)

ПРИМЕР 28: 3-[(2-Аминопиридин-4-ил)метил]-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 28 получают исходя из промежуточных соединений 19 и 212 в соответствии с описанными выше методиками С и D без очистки промежуточного соединения.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (dl, 1H), 7.4 (m, 5H), 6.55 (m, 2H), 4.6/4 (dd, 2H), 3.9-3.4 (m, 2H), 3.6/2.75 (dd, 2H), 3/2.7 (dd, 2H), 2.3/1.9 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=376.1428 (376.1426)

Элементарный анализ: C=56.70(57.60); H=5.45(5.91); N=10.87(11.19)

Промежуточное соединение 20e: трет-Бутил 1-бензил-3-(3-{{[бис-(трет-бутоксикарбонил]амино]метил}-бензил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20e получают исходя из промежуточных соединений 19 и 208 в соответствии с описанной выше методикой С.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.4-7.3 (m, 5H), 7.15 (t, 1H), 7.1 (sl, 1H), 7.05/6.95 (d, 2H), 4.6 (s, 2H), 4 (m, 2H), 3.7/3.45 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.9/2.15 (m, 2H), 2.7/2.55 (dd, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.4 (s, 27H), 1.2 (t, 3H)

ПРИМЕР 29: 3-[[3-(Аминометил)фенил]метил]-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 29 получают исходя из промежуточного соединения 20e в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.3 (m, 5H), 7.3-7.05 (m, 4H), 4.4/3.95 (dd, 2H), 4 (dd, 2H), 3.8-3.3 (m, 2H), 3.55/2.75 (dd, 2H), 3/2.7 (dd, 2H), 2.2/1.8 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=389.1623 (389.1630)

Элементарный анализ: C=61.37(61.85); H=6.30(6.49); N=7.05(7.21)

Промежуточное соединение 20F: трет-Бутил 1-бензил-3-(4-{[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}бензил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 20f получают исходя из промежуточных соединений 19 и 209 в соответствии с описанной выше методикой С.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.95/2.22 (2*m, 2H), 2.75/2.49 (2*m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (2*s, 27H), 1.18 (t, 3H)

ЯМР ¹³C: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 152, 138, 137, 135, 130, 128, 126, 82,

¹⁰ 62, 60, 55.5, 50.5, 48.5, 34, 28, 24.5, 16

ПРИМЕР 30: 3-[[4-(Аминометил)фенил]метил]-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 30 получают исходя из промежуточного соединения 20f в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.2 (m, 5H), 7.1/7 (dd, 4H), 4.3/3.9 (dd, 2H), 4 (m, 2H), 3.7-3.25 (m, 2H), 3.45/2.65 (dd, 2H), 2.9/2.65 (dd, 2H), 2.15/1.75 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=389.1623 (389.1630)

Элементарный анализ: C=61.41(61.85); H=6.36(6.49); N=7.40(7.21)

Промежуточное соединение 20b: трет-Бутил 3-{4[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

²⁰ бутил}-1-бензил-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

В трехгорлую колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, последовательно под атмосферой аргона вводят ДМСО (30 мл) и 60%-ый NaH (8.48 г, 212 ммолей, 1.5 экв.). Колбу выдерживают при комнатной температуре с использованием водяной бани. Раствор промежуточного соединения 204 (54.6 г, 155 ммолей, 1.1 экв.) в

²⁵ ДМСО (25 мл) затем добавляют по каплям в течение 5 минут. Раствор промежуточного соединения 19 (50 г, 141.5 ммолей) в ДМСО (120 мл) затем добавляют по каплям, поддерживая температуру ниже 20°C. После окончания добавления, затем добавляют 100 мл безводного ТГФ для поддержания перемешивания. Через 3 ч., реакционную

³⁰ смесь охлаждают при помощи бани с ледяной водой и гидролизуют путем добавления 500 мл насыщенного раствора NH₄Cl. После чего смесь экстрагируют посредством AcOEt (3×300 мл). Затем органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (2×300 мл), и сушат над MgSO₄ перед концентрированием под сниженным давлением. Таким образом, получают желтоватый осадок (92.5 г), затем очищают хроматографией на силикагеле с применением смеси CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH в

³⁵ качестве элюента. Целевой продукт (69.3 г, 110.9 ммолей), смесь из 4 диастереоизомеров, получают в виде твердого вещества белого цвета с выходом 78%.

Методика Е: Способ осуществления дебензилирования гидрогенолизом

Промежуточное соединение 21: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

В колбу объемом 2 л при температуре окружающей среды и под потоком аргона последовательно вводят промежуточное соединение 20b (73.6 г, 117.8 ммолей), этанол (1 л), Pd/C (7.36 г, 10 мас.-%) и 37%-ую HCl (7.85 мл, 0.8 экв.). Затем аргон заменяют атмосферой водорода. Реакцию подвергают ЖХ/МС. Через 4 ч., реакция является

⁴⁵ завершенной, и катализатор фильтруют на стекловолокне. Фильтрат выпаривают досуха, чтобы получить желтое масло, которое экстрагируют при помощи AcOEt (400 мл) и посредством 10% раствора NaHCO₃ (400 мл). После отстаивания, водную fazу экстрагируют при помощи AcOEt (3×100 мл). Органические фазы объединяют, затем

промывают насыщенным раствором NaCl (400 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют, чтобы получить промежуточное соединение 21, ожидаемое в виде твердого вещества белого цвета (57.6 г, 107.7 ммолей) с выходом 91%.

⁵ ЯМР ¹H: (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 4.05 до 3.85 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.1 до 2.6 (m, 4 H), 2.3-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18 H), 1.40 (s, 9 H), 1.20 (t, 3 H), 1.5-0.9 (m, 4 H).

ИК (см⁻¹): 3100-3500 см⁻¹ (OH), 3314 см⁻¹(NH), 1712-1693 см⁻¹ (C=O).

Методика L: Способ осуществления синтеза альдегидов Ar₂-Ar₁-CHO путем сочетания по Судзуки

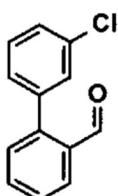
¹⁰ Недоступные коммерчески альдегиды получали в соответствии с описанной ниже методикой:

В колбе объемом в 1 л под аргоном при температуре окружающей среды последовательно вводят этанол (500 мл), бороновую кислоту Ar₂-B(OH)₂ (92.7 ммолей, 1.2 экв.) и бромарилальдегид или бромгетероарилальдегид Br-Ar₁-CHO (77.3 ммолей).

¹⁵ Раствор дегазируют аргоном в течение 15 мин. Pd(PPh₃)₄ (1.78 г, 1.55 ммолей) и Na₂CO₃ (92.7 мл раствора 2M в H₂O, 185 ммолей, 2.4 экв.) затем вводят одной порцией. После добавления, реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч.

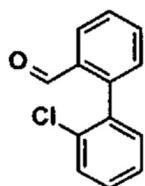
Затем среду выпаривают досуха. Осадок экстрагируют при помощи ДХМ (1 л) и H₂O (200 мл). После отстаивания, водную фазу экстрагируют посредством ДХМ (200 мл). Органические фазы объединяют, затем промывают насыщенным раствором NaCl (400 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют под сниженным давлением. Осадок затем очищают фланш-хроматографией на силикагеле. Целевой продукт получают с выходами от 59 до 94%.

Промежуточное соединение 213



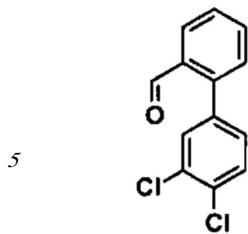
³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.89 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.77 (td, 1 H), 7.63 (tl, 1 H), 7.54 (dl, 1 H), 7.54/7.4 (2m, 4 H)

Промежуточное соединение 214

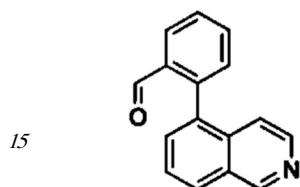


³⁵ ЯМР ¹H: (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.72 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.65 (t, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.48 (m, 3 H), 7.4 (d, 1 H)

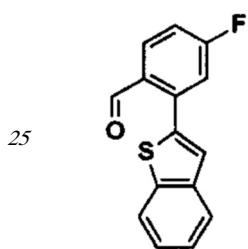
Промежуточное соединение 215



ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.91 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H)
10 DEI (70eV): [M] $^+$. = 250
Промежуточное соединение 45



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.59 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H)
20 Промежуточное соединение 217

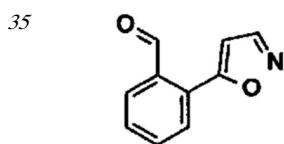


ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl3) δ част. на млн. 9.2 (s, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.3 (dd+s, 2 H), 7.2 (td, 1 H)
30

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, CDCl3) δ част. на млн. -101.1

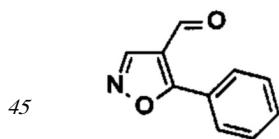
ГХ-EI (70eV): [M] $^+$. = 256

Промежуточное соединение 218



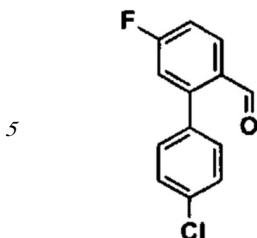
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.25 (s, 1 H), 8.8 (d, 1 H), 8 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.85/7.75 (2m, 2 H), 7.05 (d, 1 H)
40

Промежуточное соединение 219



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.05 (s, 1 H), 9.2 (s, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 7.7 (m, 3 H)

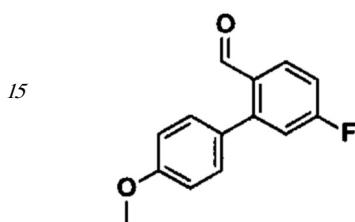
Промежуточное соединение 46



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.81 (s, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.58/7.52 (2d, 4 H), 7.46 (td, 1 H), 7.4 (dd, 1 H)

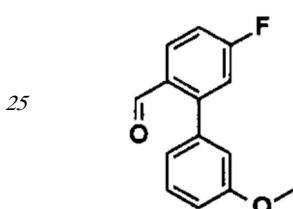
10 ГХ-ЕІ (70eV): [M] $^{+}$. = 234

Промежуточное соединение 221



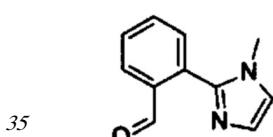
20 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.82 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.38 (td, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 3.83 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 222



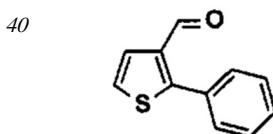
30 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.82 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.08/7.01 (2dl, 2 H), 7.06 (sl, 1 H), 3.82 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 223



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.78 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.68 (s, 3 H)

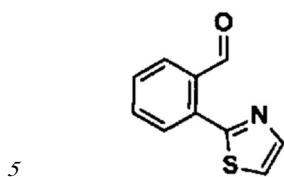
Промежуточное соединение 47



45 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (sl, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 7.5 (d, 1 H)

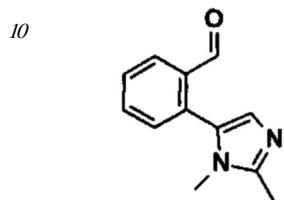
ГХ-ЕІ (70eV): [M] $^{+}$. = 188

Промежуточное соединение 225



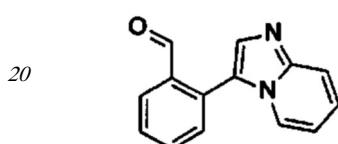
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.35 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.88 (m, 2 H), 7.79/7.67 (2*t, 2 H)

Промежуточное соединение 226



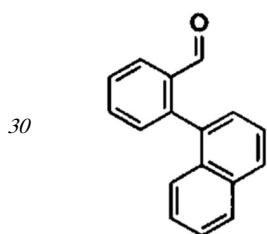
15 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.8 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.4 (s, 3 H), 2.4 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 227



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.85 (s, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H)

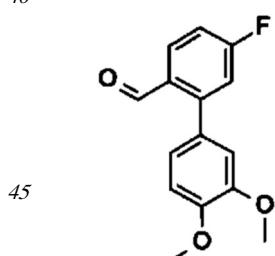
25 Промежуточное соединение 48



35 ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.53 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 7.71 (tt, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.57 (td, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.49 (td, 1 H), 7.38 (dt, 1 H)

ЯМР ^{13}C : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 192, 143.5, 135.5, 135, 134, 133, 132, 128.5, 128.5, 128, 128, 127, 127, 126.5, 125.5, 125

40 Промежуточное соединение 229

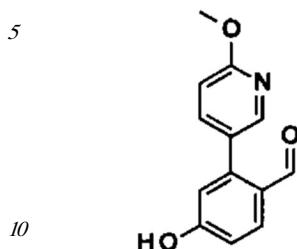


ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl3) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7

(d, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 3.95 (2s, 6 H)

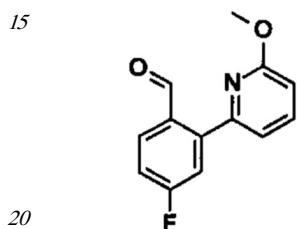
ДЕИ (70eV): [M]⁺. = 260

Промежуточное соединение 230



ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.8 (sl, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

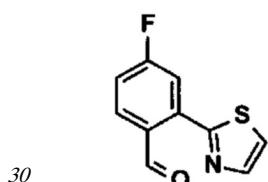
Промежуточное соединение 49



ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10.2 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H)

ГХ-ЕІ (70eV): [M]⁺. = 231

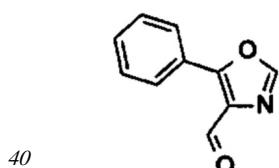
25 Промежуточное соединение 232



ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10.5 (m, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 8 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.25 (td, 1 H)

ГХ-ЕІ (70eV): [M]⁺. = 207

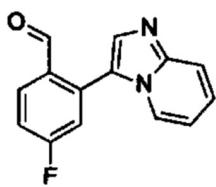
35 Промежуточное соединение 233



ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.06 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H)

Промежуточное соединение 234

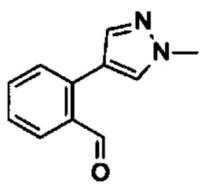
45



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8.2 (dd, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.3 (m, 3 H), 6.95 (t, 1 H)

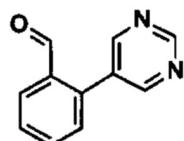
ГХ-ЕІ (70eV): [M]⁺ = 240

10 Промежуточное соединение 50



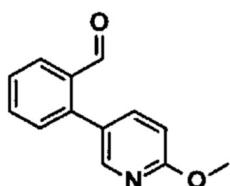
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.15 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.68 (td, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.46 (td, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 236



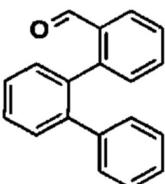
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.91 (s, 2 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 7.73 (td, 1 H), 7.58 (dd, 1 H)

25 Промежуточное соединение 237



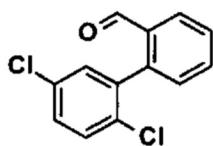
ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.75/7.6 (2*m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

35 Промежуточное соединение 238



ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.64 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.17/7.03 (2*m, 5 H)

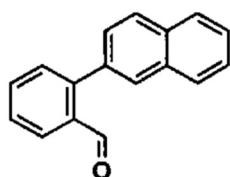
45 Промежуточное соединение 51



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.8 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H)

ГХ-ЕІ (70eV): [M] $^+$. = 250

Промежуточное соединение 240

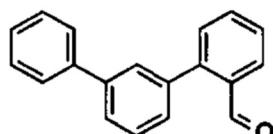


ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.95 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.8 (td, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.62 (td, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.6 (m, 2 H)

ЯМР ^{13}C : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 192, 134, 131.5, 129, 128, 128, 128,

20 128, 127.5, 127

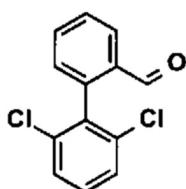
Промежуточное соединение 241



ЯМР ^1H : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.98 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.75 (d, 2 H), 7.72 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.49 (t, 2 H), 7.44 (dt, 1 H), 7.4 (t, 1 H)

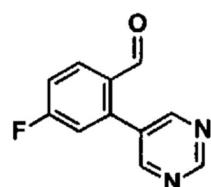
ЯМР ^{13}C : (400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 192, 145.5, 140, 134, 133.5, 131, 129, 129, 128, 128, 127.5, 127, 127, 127

Промежуточное соединение 52



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.77 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.82 (td, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.6 (d, 2 H), 7.5 (t, 1 H), 7.35 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 243

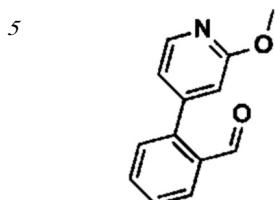


ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.95 (s, 2 H),

8.15 (dd, 1 H), 7.55 (m, 2 H)

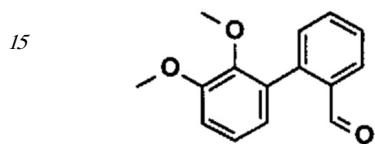
ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -102.8

Промежуточное соединение 244



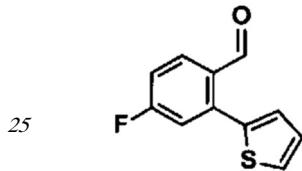
10 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10 (s, 1 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.55 (td, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 245



20 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.7 (s, 1 H), 7.9 (dd, 1 H), 7.75 (td, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25-7.15 (m, 2 H), 6.91 (dd, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 53

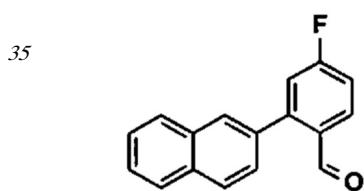


ЯМР ^1H : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.03 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.43 (td, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H)

30 **ЯМР ^{13}C :** (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 190.2, 165, 140.3, 137.3, 131.2, 130.7, 130.6, 129, 128.4, 117.8, 115.9

ЯМР ^{19}F : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -103

Промежуточное соединение 247

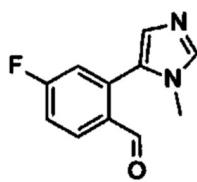


40 **ЯМР ^1H :** (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.04-8.02 (m, 3 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.61 (td, 2 H), 7.51-7.47 (m, 2 H)

ЯМР ^{13}C : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 190.4, 165, 148.3, 131.2, 130.6, 129.5-128.2, 128.2, 127.7, 127.1, 117.9/115.5

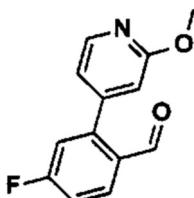
ЯМР ^{19}F : (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -103.2

45 Промежуточное соединение 248



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.88 (s, 1 H), 8.1 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 3.56 (s, 3 H)

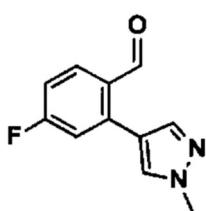
Промежуточное соединение 54



15 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.84 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.5 (td, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

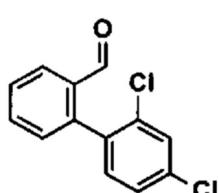
ЯМР ^{19}F : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. -101.2

Промежуточное соединение 250



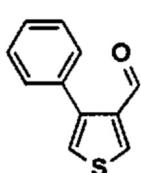
25 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.1 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 3.91 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 251



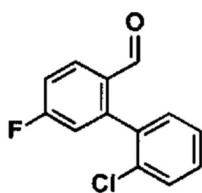
35 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.76 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.79 (td, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.68 (td, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 252



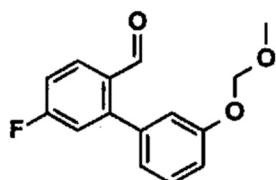
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.84 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.5-7.3 (m, 5 H)

Промежуточное соединение 55



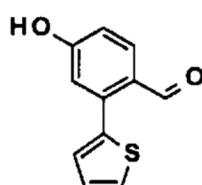
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.64 (s, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.32 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 254



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.15 (m, 2 H), 7.1 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.4 (s, 3 H)

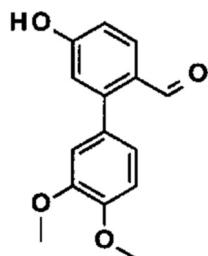
Промежуточное соединение 255



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.75 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.9 (s, 1 H)

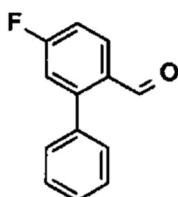
ГХ-ЕІ (70eV): [M]⁺ = 204

Промежуточное соединение 256



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.6 (s, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.9 (m, 2 H), 6.8 (s, 1 H), 3.8 (2s, 6 H)

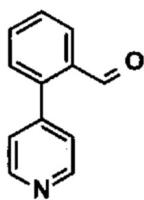
Промежуточное соединение 56



ЯМР ^1H : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.5/7.4 (массивный, 5 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.15 (dd, 1 H)

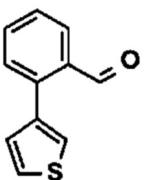
ЯМР ^{19}F : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. -103.7

Промежуточное соединение 258



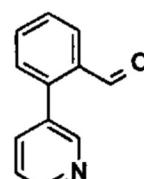
ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10 (s, 1 H), 8.73 (d, 2 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.71 (dt, 1 H), 7.61 (dt, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.35 (d, 2 H)

Промежуточное соединение 259



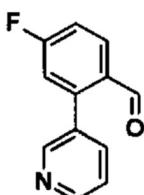
ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10.1 (d, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.62 (dt, 1 H), 7.48 (2*m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 260



25 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.99 (s, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.07 (dl, 1 H), 7.75 (dt, 1 H), 7.7 (tl, 1 H), 7.59 (tl, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.43 (dl, 1 H)

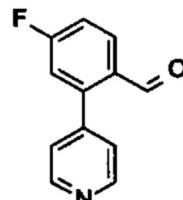
Промежуточное соединение 57



35 ЯМР ^1H : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.9 (d, 1 H), 8.74 (dd, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.47 (ddd, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.15 (dd, 1 H)

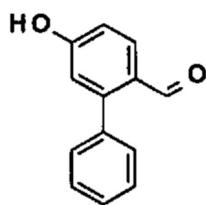
ЯМР ^{19}F : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. -102.6

Промежуточное соединение 262



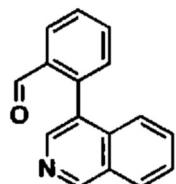
45 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.89 (s, 1 H), 8.75 (d, 2 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (td, 1 H), 7.12 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 263



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.82 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.85 (df, 1 H), 5.72 (sl, 1 H)

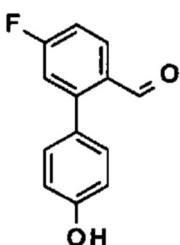
Промежуточное соединение 264



15 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.68 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 7.75 (dt, 1 H), 7.67 (2*m, 2 H), 7.65 (dt, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H)

ГХ-ЕІ (70eV): [M]⁺. = 233.1

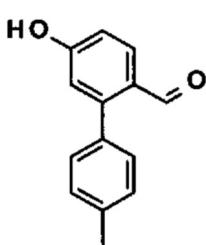
20 Промежуточное соединение 265



ЯМР ^1H : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.9 (sl, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.12 (td, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 5.3 (s, 1 H)

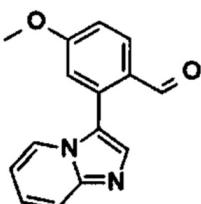
30 ЯМР ^{19}F : (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. -102.4

Промежуточное соединение 266

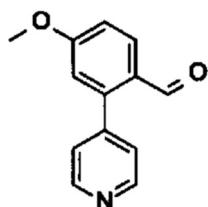


40 ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.65 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.8 (d, 1 H), 7.3 (s, 4 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 2.35 (d, 3 H)

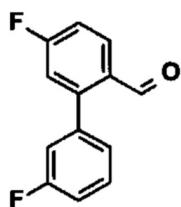
Промежуточное соединение 267



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 3.9 (s, 3 H)
Промежуточное соединение 268

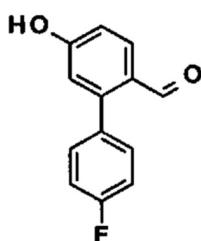


10 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.75 (s, 1 H), 8.69 (d, 2 H), 7.97 (d, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.5 (d, 2 H), 7 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H)
Промежуточное соединение 269



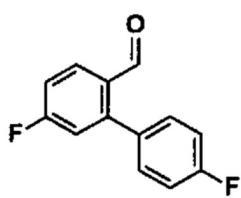
20 **ЯМР ^1H :** (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H)

ЯМР ^{19}F : (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -103.1, -111.7
Промежуточное соединение 270



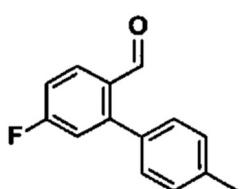
30 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.75 (sl, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.45 (dd, 2 H), 7.3 (dd, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.75 (d, 1 H)

Промежуточное соединение 271



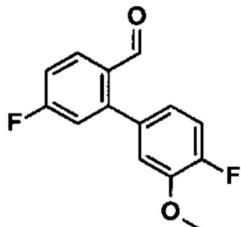
40 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, CDCl3) δ част. на млн. 9.88 (s, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.36 (dd, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.19 (dd, 2 H), 7.11 (dd, 1 H)

Промежуточное соединение 272



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.28 (dd, 4 H), 7.16 (td, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 2.44 (s, 3 H)

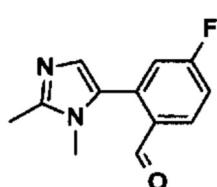
Промежуточное соединение 273



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.82 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.48-7.3 (m, 2 H), 7.48-7.3 (m, 2 H), 7 (ddd, 1 H), 3.9 (s, 3 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -104.4, -135.7

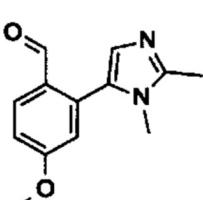
15 Промежуточное соединение 274



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)

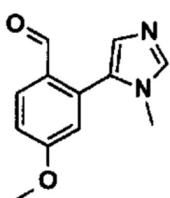
ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -102.9

25 Промежуточное соединение 275



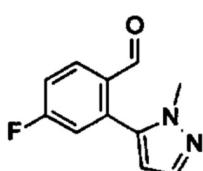
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.7 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.4 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 276



ЯМР ^1H : (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.7 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.8 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 3.9 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H)

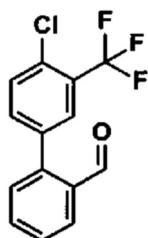
40 Промежуточное соединение 61



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 9.85 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. -101.2

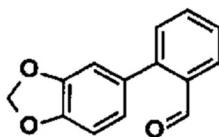
5 Промежуточное соединение 278



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d_6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.78 (td, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.67 (tl, 1 H), 7.55 (dd, 1 H)

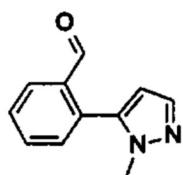
15 DEI (70eV): $[\text{M}]^+ = 284$

Промежуточное соединение 279



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d_6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.5 (d, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.1 (s, 2 H)

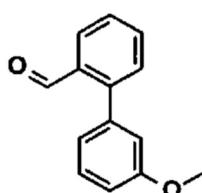
Промежуточное соединение 280



30 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d_6) δ част. на млн. 9.8 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.8 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 3.69 (s, 3 H)

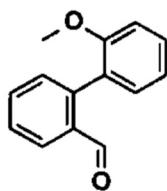
ЯМР ^{13}C : (400 МГц, ДМСО-d_6) δ част. на млн. 191, 138, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 109, 37

35 Промежуточное соединение 62

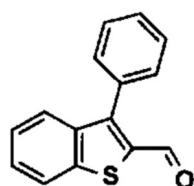


ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d_6) δ част. на млн. 9.9 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H)

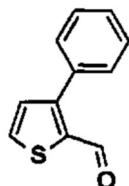
45 Промежуточное соединение 282



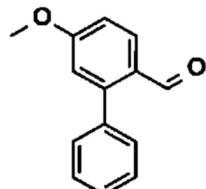
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.66 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.73 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 3.69 (s, 3 H)
Промежуточное соединение 283



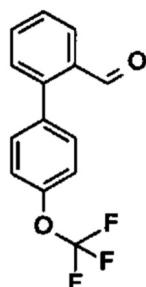
ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.86 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.7-7.55 (m, 1 H), 7.7-7.55 (m, 5 H), 7.52 (t, 1 H)
Промежуточное соединение 284



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.82 (d, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.52 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H)
Промежуточное соединение 63



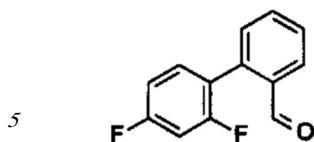
ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl3) δ част. на млн. 9.85 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.5-7.37 (m, 5 H),
35 7 (dd, 1 H), 6.89 (df, 1 H), 3.9 (s, 3 H)
Промежуточное соединение 286



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.89 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -55.59

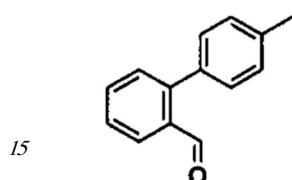
Промежуточное соединение 287



ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 9.9 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.68 (dt, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.31 (dt, 1 H), 7.01 (dt, 1 H), 6.95 (dt, 1 H)

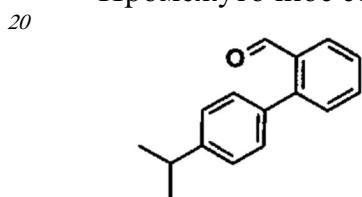
10 ЯМР ^{19}F : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. -109/-110

Промежуточное соединение 288



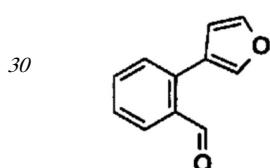
ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.63 (dt, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.29 (s, 4 H), 2.43 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 64



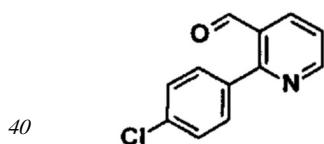
25 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.32 (2*d, 4 H), 4.48 (t, 1 H), 2.99 (hept., 1 H), 1.31 (d, 6 H)

Промежуточное соединение 290



35 ЯМР ^1H : (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 10.27 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.61 (dt, 1 H), 7.55 (2*m, 2 H), 7.46 (2*m, 2 H), 6.59 (dd, 1 H)

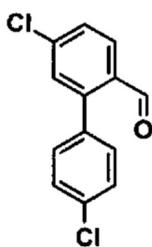
Промежуточное соединение 291



ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.99 (s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.82 (df, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.6 (2*d, 4 H)

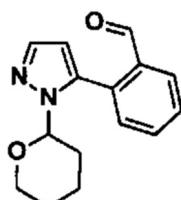
Промежуточное соединение 292

45



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.85 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.5 (d, 2 H)

10 Промежуточное соединение 293



ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.7 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7.8 (td, 1 H), 7.7 (td, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5 (dd, 1 H), 3.8/3.25 (2m, 2 H), 2.25/1.8 (2m, 2 H), 1.9/1.5 (2m, 2 H), 1.4 (m, 2 H)

20 Методика F: Общий способ осуществления восстановительного аминирования исходя из промежуточного соединения 21 (синтез промежуточных соединений 22-127).

В трехгорлую колбу объемом 500 мл при температуре окружающей среды и под потоком аргона последовательно вводят промежуточное соединение 21 (14 г, 26.2 ммолей) безводный ДХМ (280 мл), альдегид (промежуточные соединения 213-293) (39.3 ммолей, 1.5 экв.), а также MgSO_4 (14 г). После 1 ч. взбалтывания $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.32 г, 39.3 ммолей, 1.5 экв.) добавляют порционно и реакционную смесь поддерживают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. За реакцией следят при помощи ЖХ/МС. Нерастворимые вещества отфильтровывают на микрофибре и промывают при помощи ДХМ (100 мл). Затем фильтрат промывают водой (1×200 мл), потом насыщенным раствором NaCl (2×200 мл). Органическую фазу сушат над MgSO_4 и концентрируют под сниженным давлением. После чего полученное масло очищают флэш-хроматографией на силикагеле (330 г), чтобы получить промежуточные соединения 22-127.

35 ПРИМЕР 31: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 31 получают исходя из промежуточного соединения 21 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 3.5-3.65 (2m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.25 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.1154$ (251.1160)

Элементарный анализ: C=42.65(43.20); H=7.23(7.65); N=11.24(11.20)

45 Промежуточное соединение 22: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутилоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 22 получают исходя из промежуточного соединения 21 и из 3-фтор-4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.0 (d, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.5/3.33 (2*d, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 2.85/2.3 (2*m, 2 H), 2.8/2.45 (dd, 2 H), 2-1.6 (m, 4 H), 1.42/1.35 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.9 (m, 2 H)

ПРИМЕР 32: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 32 получают исходя из промежуточного соединения 22 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300/400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.24 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 4.32/4.12 (2*d, 2 H), 3.68/3.3 (2*m, 2 H), 3.45/3.07 (2*m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2*m, 2 H), 1.92/1.58 (2*m, 2 H), 1.58/1.46 (2*m, 2 H), 1.23/1.1 (2*m, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (300/400 МГц, D₂O) δ част. на млн. -135.8

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 375.1455 (375.1480)

Элементарный анализ: C=51.71(51.34); H=6.44(6.46; N=7.64(7.48)

Промежуточное соединение 23: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 23 получают исходя из промежуточного соединения 21 и из 2,4-дифторбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.44 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3-2.6/2.35 (m, 2 H), 3-2.6/2.52 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 2-1.6 (m, 2 H), 1.39 (m, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.2 (m, 3 H), 0.82 (m, 2 H)

ПРИМЕР 33: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 33 получают исходя из промежуточного соединения 23 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.51 (m, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 4.37 (sl, 2 H), 3.69/3.33 (m, 2 H), 3.49/3.19 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.21/1.77 (m, 2 H), 1.95/1.49 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.28/1.14 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 377.1419 (377.1441)

Элементарный анализ: C=50.66(51.06); H=5.79(6.16); N=7.37(7.44)

Промежуточное соединение 24: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 24 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3,5-дифтор-4 гидрокси-бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.1 (sl, 1 H), 6.63 (d, 2 H), 4.1-3.8 (m, 2 H), 3.58-3.3 (m, 2 H), 3.58-3.3 (m, 2 H), 3-2.6/2.3 (2*m, 2 H), 3-2.6/2.49 (2*m, 2 H), 2-1.5 (m, 2 H), 2-1.5 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4/1.37 (2*s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 1.1-0.8 (m, 2 H)

ПРИМЕР 34: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 34 получают исходя из промежуточного соединения 24 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300/400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.1 (m, 2 H), 4.33/4.12 (2*d, 2 H), 3.69/3.31 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.24/1.78 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.25/1.13 (2*m, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (300/400 МГц, D₂O) δ част. на млн. -132

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 393.1388 (393.1390)

Элементарный анализ: C=48.74(48.98); H=5.90(5.91); N=7.10(7.14)

Промежуточное соединение 25: трет-Бутил-3 {4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[4-(дифторметил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

5 Промежуточное соединение 25 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-(дифторметил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.55-7.4 (dd, 4 H), 7 (t, 1 H), 4.1-3.85 (m, 2 H), 3.7-3.5 (dd, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.25 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H).

10 **ПРИМЕР 35:** 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-(дифторметил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 35 получают исходя из промежуточного соединения 25 в соответствии с описанной выше методикой D.

15 **ЯМР ¹H:** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.6 (d, 4 H), 6.85 (t, 1 H), 4.5/4.3 (m, 2 H), 3.8-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.35 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 2-1.75 (m, 2 H), 1.65-1.5 (m, 3 H), 1.3-1.1 (m, 2 H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 26

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. -110

20 **ESI/FIA/HR и MC/MC:** [M+H]⁺ = 391.1583 (391.1598)

Элементарный анализ: C=51.85(52.31); H=6.46(6.45); N=7.04(7.18)

Промежуточное соединение 26: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

25 Промежуточное соединение 26 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

30 **ЯМР ¹H:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.45 (массивный, 1 H), 7.4 (sl, 1 H), 7.34 (dl, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 4.1-3.85 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2-1.6 (m, 4 H), 1.38 (m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.88 (m, 2 H)

ПРИМЕР 36: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

35 Пример 36 получают исходя из промежуточного соединения 26 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.68 (df, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.38/4.2 (2*d, 2 H), 3.7/3.3 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.23/1.77 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.25/1.11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 425.1453 (425.1453)

40 Элементарный анализ: C=48.19(48.12); H=5.16(5.70); N=6.72(6.60)

Промежуточное соединение 27: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

45 Промежуточное соединение 27 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-хлор-5-фтор-4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.26 (sl, 1 H), 7.12 (sl, 1 H), 7.07 (dl, 1 H), 4.06/3.98 (2quad, 2 H), 3.47 (AB, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3-2.26 (m, 4 H), 1.94 (m, 4 H), 1.41/

1.37 (2s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25/1.21 (2t, 3 H), 0.92 (m, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -131.7

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -43

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $^+$ = 693.308 (693.3083)

ПРИМЕР 37: 3-(4-Аминобутил)-1-[3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 37 получают исходя из промежуточного соединения 27 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.3 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 4.31/4.12 (2*d, 2 H), 3.69/3.3 (2*dd, 2 H), 3.45/3.09 (2*dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.24/1.77 (2*m, 2 H), 1.93/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.47 (2*m, 2 H), 1.27/1.13 (2*m, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. -131.6

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $^+$ = 409.1091 (409.1095)

Элементарный анализ: C=47.25(47.01); H=5.75(5.67); N=6.92(6.85)

Промежуточное соединение 28: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илметил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 28 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.13 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.5 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.55-3.3 (m, 4 H), 3.15 (m, 2 H), 3-2.2 (m, 4 H), 1.91 (m, 4 H), 1.39 (m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.87 (m, 2 H)

ПРИМЕР 38: 3-(4-Аминобутил)-1-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-илметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 38 получают исходя из промежуточного соединения 28 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.34 (d, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.59 (t, 2 H), 4.14/3.68 (dd, 2 H), 3.68/3.28 (m, 2 H), 3.47/3.06 (m, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.22/1.76 (m, 2 H), 1.93/1.47 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.26/1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $^+$ = 383.1725 (383.1735)

Элементарный анализ: C=55.92(56.54); H=6.71(7.12); N=7.17(7.33)

Промежуточное соединение 29: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-оксо-3Н-1,3-бензоксазол-6-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 29 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3Н-1,3-бензоксазол-карбальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.55 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.65 (d, 1 H), 3.4 (d, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.05-2.3 (m, 4 H), 2.05-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 0.9-0.7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $^+$ = 682.3461 (682.3468)

ПРИМЕР 39: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-оксо-3Н-1,3-бензоксазол-6-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 39 получают исходя из промежуточного соединения 29 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.4 (s, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.45/

4.25 (2dd, 2 H), 3.8-3.6 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.65-1.4 (m, 3 H), 1.25/1.1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 398.1455 (398.1480)

Элементарный анализ: C=51.17(51.39); H=5.85(6.09); N=10.49(10.57)

⁵ Промежуточное соединение 30: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(1Н-бензимидазол-5-илметил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 30 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 1Н-бензимидазол-5-карбальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 12.4 (sl, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.7-7.3 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.72/3.54 (2*d, 2 H), 3.45-3.2 (m, 2 H), 2.97/2.33 (2*m, 2 H), 2.85/2.48 (2*m, 2 H), 2.02-1.85 (m, 2 H), 2.02-1.85 (m, 2 H), 1.39/1.34 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.81 (m, 2 H)

ПРИМЕР 40: 3-(4-Аминобутил)-1-(1Н-бензимидазол-5-илметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁵ Пример 40 получают исходя из промежуточного соединения 30 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.26 (s, 1 H), 7.77 (df, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 4.53/4.34 (2*d, 2 H), 3.73/3.36 (2*m, 2 H), 3.47/3.12 (2*m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.23/1.78 (2*m, 2 H), 1.91/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/1.45 (2*m, 2 H), 1.18/1.04 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 381.1692 (381.1691)

Элементарный анализ: C=54.46(53.68); H=6.00(6.62); N=14.67(14.73)

²⁵ Промежуточное соединение 31: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 31 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фтор-4-метокси-бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.25 (t, 1 H), 6.78 (2*m, 2 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.57/3.46 (2*d, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.93/2.32 (2*m, 2 H), 2.81/2.47 (2*dd, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 1.42/1.36 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

ПРИМЕР 41: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁵ Пример 41 получают исходя из промежуточного соединения 31 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.21 (t, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 4.19 (dd, 2 H), 3.58/3.19 (m, 2 H), 3.38/3.04 (dd, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 2.1/1.65 (m, 2 H), 1.84/1.5 (m, 2 H), 1.5/1.38 (m, 2 H), 1.17/1.04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 375.1486 (375.1485)

Элементарный анализ: C=51.05(51.34); H=5.28(6.46); N=7.76(7.48)

Промежуточное соединение 32: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(6-оксо-1Н-пиридин-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 32 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 6-гидроксиникотинальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 11.45 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.21 (df, 1 H), 6.31 (d, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.32/3.19 (2*d, 2 H), 2.9/2.28 (2*m, 2 H), 2.8/2.44 (2*dd, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.42/1.38 (2*s, 27 H), 1.4 (m, 2 H), 1.21 (t, 3

Н), 1.1-0.85 (m, 2 H)

ПРИМЕР 42: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(6-оксо-1Н-пиридин-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 42 получают исходя из промежуточного соединения 32 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.74 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.17 (AB, 2 H), 3.69/3.31 (2m, 2 H), 3.45/3.09 (2m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.24/1.79 (2m, 2 H), 1.94/1.49 (2m, 2 H), 1.61 (квинт., 2 H), 1.29/1.14 (2m, 2 H)

ЯМР ^{31}P : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25.8

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 358.1537 (358.1531)

Элементарный анализ: С=50.77(50.42); Н=6.41(6.77); N=11.96(11.76)

Промежуточное соединение 33: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(1-бензофуран-5-илметил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 33 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 5-формилбензофурана в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.98 (df, 1 H), 7.55 (df, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.91 (df, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.72/3.51 (2*d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.98/2.35 (2*dd, 2 H), 2.81/2.48 (2*dd, 2 H), 2-1.65 (m, 2 H), 2-1.65 (m, 2 H), 1.4/1.34 (2*s, 27 H), 1.39 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 1-0.7 (m, 2 H)

ПРИМЕР 43: 3-(4-Аминобутил)-1-(1-бензофуран-5-илметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 43 получают исходя из промежуточного соединения 33 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.79 (df, 1 H), 7.76 (df, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.31/4.5 (2*d, 2 H), 6.91 (df, 1 H), 3.72/3.33 (2*dd, 2 H), 3.49/3.11 (2*dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.23/1.77 (2*m, 2 H), 1.91/1.57 (2*m, 2 H), 1.57/1.45 (2*m, 2 H), 1.2/1.15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 381.1577 (381.1579)

Элементарный анализ: С=56.67(56.84); Н=6.52(6.62); N=7.42(7.36)

Промежуточное соединение 34: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидрокси-2-метилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 34 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-метокси-2-метилбензальдегид в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.05 (d, 1 H), 6.75 (df, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 4.1-3.9 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.5/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.9/2.41 (2*m, 2 H), 2.8/2.29 (2*m, 2 H), 2.3 (2*s, 3 H), 2.02-1.79 (массивный, 2 H), 2.02-1.79 (массивный, 2 H), 1.42/1.36 (2*s, 27 H), 1.32 (m, 2 H), 1.21 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

ПРИМЕР 44: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-метилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 44 получают исходя из промежуточного соединения 34 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.25 (d, 1 H), 6.81 (df, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 4.29/4.22 (2*d, 2 H), 3.69/3.32 (2*dd, 2 H), 3.49/3.18 (2*dd, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19/1.75 (2*m, 2 H), 1.94/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.5 (2*m, 2 H), 1.27/1.12 (2*m, 2 H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 26

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 371.1739 (371.1735)

Элементарный анализ: C=54.81(55.13); H=6.88(7.35); N=7.52(7.56)

Промежуточное соединение 35: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 35 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-хлор-4-фторбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5 (dd, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 4.1-3.9 (квадр., 2 H), 3.65-3.55 (d, 2 H), 3.4-3.3 (m, 2 H), 2.9-2.35 (m, 4 H), 1.9 (m, 4 H), 1.55-1.35 (m, 2 H), 1.4-1.35 (s, 27 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85-0.75 (m, 2 H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 45

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -112

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=677.3146 (677.3133)

ПРИМЕР 45: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 45 получают исходя из промежуточного соединения 35 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.56 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.18 (td, 1 H), 4.43 (sl, 2 H), 3.7/3.4 (m, 2 H), 3.5/3.26 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.22/1.78 (m, 2 H), 1.95/1.62 (m, 2 H), 1.62/1.5 (m, 2 H), 1.28/1.12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 393.1149 (393.1146)

Элементарный анализ: C=49.40(48.93); H=5.31 (5.90); N=7.17(7.13)

Промежуточное соединение 36: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 36 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(4-фторфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5-7.2 (m, 4 H), 7.5-7.2 (m, 4 H), 4.08-3.73 (m, 2 H), 3.52/3.3 (2*d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8-2.62/2.33 (2*m, 2 H), 2.8-2.62/2.2 (2*m, 2 H), 1.98-1.63 (m, 2 H), 1.98-1.63 (m, 2 H), 1.4/1.32 (2*s, 27 H), 1.38 (m, 2 H), 1.21/1.18 (2*t, 3 H), 0.9-0.6 (m, 2 H)

ПРИМЕР 46: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 46 получают исходя из промежуточного соединения 36 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (d, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H), 7.35 (dd, 2 H), 7.24 (dd, 2 H), 4.41/4.29 (dd, 2 H), 3.39/3.1 (2*m, 2 H), 3.19/2.88 (2*m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.09/1.65 (2*m, 2 H), 1.85/1.59 (2*m, 2 H), 1.59/1.35 (2*m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 435.1850 (435.1848)

Элементарный анализ: C=60.73(60.82); H=5.96(6.50); N=6.73(6.45)

Промежуточное соединение 37: трет-Бутил 3-{4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(2-фторфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 37 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(2-фторфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52 (d, 1 H), 7.45/7.42 (t, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.2 (d, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 2 H), 2.67/2.29 (m, 2 H), 2.67/2.13 (m, 2 H), 1.95-1.6 (m, 2 H), 1.95-1.6 (m, 2 H), 1.42 (s, 18 H), 1.38 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.17 (t, 3 H), 0.68 (m, 2 H)

ПРИМЕР 47: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 47 получают исходя из промежуточного соединения 37 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.66 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 4.6-4 (массивный, 2 H), 3.7-2.7 (массивный, 2 H), 3.7-2.7 (массивный, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.14/1.69 (m, 2 H), 1.87/1.37 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.15/1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 435.1855 (435.1848)

¹⁰ Элементарный анализ: C=60.87(60.82); H=6.12(6.50); N=6.42(6.45)

Промежуточное соединение 38: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(2,5-дихлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 38 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(2,5-дихлорфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65-7.1 (m, 7 H), 4.05-3.85 (m, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.8-2.3 (m, 4 H), 2.2-1.65 (m, 4 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8-0.5 (m, 2 H)

²⁰ ПРИМЕР 48: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,5-дихлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 48 получают исходя из промежуточного соединения 38 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.3 (m, 7 H), 4.45/4.21/4.02 (m, 2 H), 3.75/

²⁵ 3.1 (2*m, 2 H), 3.75/3.1 (2*m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.2/1.65 (2*m, 2 H), 1.95/1.65 (2*m, 2 H), 1.65/1.15 (2*m, 2 H), 1.45/1.15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 485.1184 (485.1163)

Элементарный анализ: C=54.33(54.44); H=4.99(5.61); N=5.86(5.77)

Промежуточное соединение 39: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-(3-фенилфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 39 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 241 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7 (d, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H),

³⁵ 7.55 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.4-7.3 (m, 5 H), 3.9 (m, 2 H), 3.6/3.4 (2*d, 2 H), 3.4-3.2 (m, 2 H), 2.85-2.65 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.6 (m, 3 H), 1.45-1.3 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2*s, 27 H), 1.15 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

⁴⁰ ПРИМЕР 49: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(3-фенилфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 49 получают исходя из промежуточного соединения 39 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6-7.1 (m, 13 H), 4.25 (d, 1 H), 4.1 (d, 1 H), 3.4-3.2 (m, 1 H), 3.15-2.9 (m, 2 H), 2.75-2.55 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.4 (m, 2 H), 1.25 (m, 1 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 493.2256 (493.2256)

Элементарный анализ: C=68.08(68.28); H=6.02(6.75); N=5.71(5.69)

Промежуточное соединение 40: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 40 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 240 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.95 (d, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.9 (s, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.4 (m, 2 H), 7.3 (d, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.65/3.45 (2*d, 2 H), 3.45-3.2 (m, 2 H), 3.3-2.6 (m, 2 H), 2.35 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.65 (m, 3 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2*s, 27 H), 1.15 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

ПРИМЕР 50: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 50 получают исходя из промежуточного соединения 40 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.9 (d, 1 H), 7.9/7.85 (2*m, 2 H), 7.7 (s, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.3 (m, 2 H), 4.35/4.2 (2dd, 2 H), 3.4-3.2 (m, 1 H), 3.15-2.9 (m, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.7 (dd, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65-1.35 (m, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 0.85 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 467.2090 (467.2099)

Элементарный анализ: C=67.58(66.94); H=6.40(6.70); N=5.73(6.00)

Промежуточное соединение 41: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(2,6-дихлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 41 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 242 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65-7.5 (m, 3 H), 7.5-7.3 (m, 3 H), 7.1 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.25 (2*d, 2 H), 2.85-2.1 (m, 4 H), 2-1.75 (m, 4 H), 1.6-1.15 (m, 2 H), 1.45/1.4 (2*s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 0.95 (m, 2 H)

ПРИМЕР 51: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,6-дихлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 51 получают исходя из промежуточного соединения 41 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (d, 1 H), 7.5/7.2 (m, 3 H), 7.5-7.3 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 3.38/3.21 (2*d, 2 H), 2.82/2.38 (2*dd, 2 H), 2.65/2.22 (2*m, 2 H), 2.45 (t, 2 H), 1.85/1.71 (2*m, 2 H), 1.7/1.35 (2*m, 2 H), 1.32/0.8 (2*m, 2 H), 1.32/0.8 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 485.1169 (485.1 163)

Элементарный анализ: C=54.71(54.44); H=5.14(5.61); N=5.81(5.77)

Промежуточное соединение 42: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-метил-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 42 получают исходя из промежуточного соединения 21 и формальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 3.98 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.49/2.2 (2m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.92 (m, 4 H), 1.5 (m, 2 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.25/1 (2m, 2 H), 1.2 (t, 3 H)

ПРИМЕР 52: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-метил-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 52 получают исходя из промежуточного соединения 42 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.3 (t, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 3 (t, 2 H), 2.9 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.4/1.25 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 265.1300 (265.1317)

Элементарный анализ: C=45.59(45.451; H=7.97(8.01); N=10.61(10.60)

Промежуточное соединение 43: трет-Бутил 3-{4-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(2-фенилэтил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 43 получают исходя из промежуточного соединения 21 и фенилацетальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3-7.15 (m, 5 H), 3.98 (m, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.05-2.3 (m, 8 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (m+2s, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 1.18/0.9 (2m, 2 H)

¹⁰ **ПРИМЕР 53:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(2-фенилэтил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 53 получают исходя из промежуточного соединения 43 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.7/3.3 (2m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.45 (t, 2 H), 3.1 (m, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2/1.75 (2m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.62 (m, 2 H), 1.5-1.1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 355.1777 (355.1786)

Элементарный анализ: C=57.63(57.62); H=7.36(7.68); N=7.90(7.90)

Промежуточное соединение 44: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-пентил-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

²⁰ Промежуточное соединение 44 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 1-пентаналя в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 3.98 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.49/2.25 (2m, 2 H), 1.9 (m, 4 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.45 (m, 4 H), 1.25/1 (2m, 6 H), 1.2 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H)

ПРИМЕР 54: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-пентил-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 54 получают исходя из промежуточного соединения 44 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 3.7-3.5 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 3.15/3 (2m, 5 H), 2.27 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85-1.6 (m, 5 H), 1.5/1.41 (2m, 2 H), 1.3 (m, 5 H), 0.85 (t, 3 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 321.1923 (321.1943)

Элементарный анализ: C=52.77(52.49); H=8.93(9.12); N=9.00(8.74)

Промежуточное соединение 45: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-(нафталин-1-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 45 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 1-нафтальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.29 (d, 1 H), 7.9/7.85 (2d, 2 H), 7.6-7.4 (m, 4 H), 3.95 (AB, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.6 (m, 2 H), 3.2-2.8 (m, 4 H), 2.4/2 (2m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.4/1.3 (2s, 27 H), 1.22 (t, 3 H), 1.05/0.75 (2m, 2 H), 0.5/0.2 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 55: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-(нафталин-1-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 55 получают исходя из промежуточного соединения 45 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.9 (m, 3 H), 7.6-7.3 (m, 4 H), 4.55 (s, 2 H), 3.55/3.28 (2m, 2 H), 3.4/3.15 (2dd, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2/1.6 (2m, 2 H), 1.8 (m, 1 H), 1.5-1.25 (m, 3 H), 1/0.9 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 391.1778 (391.1786)

Элементарный анализ: C=61.34(61.53); H=6.58(6.97); N=7.01(7.18)

Промежуточное соединение 46: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(циклогексилметил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 46 получают исходя из промежуточного соединения 21 и циклогексаналя в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 4 (m, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.48/2.25 (2m, 2 H), 2.15 (dd, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.65/1.4/0.8 (3m, 10 H), 1.45 (m, 3 H), 1.45/1.4 (2s, 27 H), 1.2 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 1 (m, 1 H)

¹⁰ ПРИМЕР 56: 3-(4-Аминобутил)-1-(циклогексилметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 56 получают исходя из промежуточного соединения 46 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 3.7/3.25 (2m, 2 H), 3.55/3.15 (2dd, 2 H), 3.1-2.9 (t+2dd, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85-1.55 (m, 9 H), 1.52/1.41 (2m, 2 H), 1.3/1.1 (m, 4 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 347.2095 (347.2099)

Элементарный анализ: C=55.29(55.48); H=9.08(9.02); N=7.95(8.09)

Промежуточное соединение 47: трет-Бутил 3-{4-бис[трет-бутоксикарбонил]амино}бутил}-4-этокси-1-(нафталин-2-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 47 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-нафтальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (m, 3 H), 7.8 (s, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 3.8 (d, 1 H), 3.6 (m, 3 H), 3.35/3.2 (2m, 2 H), 3.1-2.75 (2m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.05-1.8 (m, 3 H), 1.4-0.7 (m, 4 H), 1.38 (3s, 27 H), 1.22 (t, 3 H)

ПРИМЕР 57: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-(нафталин-2-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 57 получают исходя из промежуточного соединения 47 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.95-7.9 (m, 4 H), 7.6-7.5 (m, 3 H), 4.5;4.3 (d, 2*1H H), 3.65 (m, 1 H), 3.45-3.3 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 2.25 (m, 1 H), 1.9-1.7 (m, 2 H), 1.55-1.4 (m, 3 H), 1.15-0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 391.1778 (391.1786)

Элементарный анализ: C=61.31 (61.53); H=6.56(6.97); N=7.15(7.1 8)

Промежуточное соединение 48: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(4-хлорфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 48 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-хлорбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.4 (d, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 4 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.22 (2t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

ПРИМЕР 58: 3-(4-Аминобутил)-1-[(4-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 58 получают исходя из промежуточного соединения 48 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.5/7.45 (2d, 4 H), 4.41/4.21 (2d, 2 H), 3.7/3.33 (2m, 2 H), 3.45/3.1 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.78 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m,

2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 375.1242 (375.1240)

Элементарный анализ: C=50.89(51.27); H=6.01(6.45); N=7.44(7.47)

Промежуточное соединение 49: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

⁵ бутил}-4-этокси-1-[(4-фторфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 49 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-фторбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.35 (m, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3.65-3.3 (m, 4 H), 3-2.3 (m, 4 H), 2-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3 H), 0.9/0.8 (2m, 2 H)

ПРИМЕР 59: 3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 59 получают исходя из промежуточного соединения 49 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.5 (dd, 2 H), 7.2 (t, 2 H), 4.41/4.21 (2d, 2 H), 3.7/3.31 (2m, 2 H), 3.45/3.1 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.25/1.78 (2m, 2 H), 1.95/1.5 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 359.1532 (359.1535)

²⁰ Элементарный анализ: C=53.65(53.63); H=6.20(6.75); N=7.83(7.82)

Промежуточное соединение 50: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-(фуран-2-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 50 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фуральдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.41 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.62/3.52 (AB, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3/2.65 (m, 2 H), 2.96/2.52 (m, 2 H), 2.7-1.8 (m, 4 H), 1.5/1.46 (m, 30 H), 1.3 (t, 3 H), 1.01 (m, 1 H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 46.14

³⁰ ПРИМЕР 60: 3-(4-Аминобутил)-1-(фуран-2-илметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 60 получают исходя из промежуточного соединения 50 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6 (sl, 1 H), 6.7 (tf, 1 H), 6.5 (tf, 1 H), 4.45/4.32 (2d, 2 H), 3.7/3.3 (2*m, 2 H), 3.52/3.12 (2*m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.25/1.8 (2*m, 2 H), 1.95/1.5 (2*m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.32/1.2 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺ = 331.1422 (331.1422)

Элементарный анализ: C=50.48(50.91); H=6.48(7.02); N=8.37(8.48)

Промежуточное соединение 51: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 51 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-трифторметилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.71 (d, 2 H), 7.52 (d, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.72/3.51 (2*d, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3-2.3 (m, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.4 (s+m, 29 H), 1.2 (t, 3 H), 0.8 (m, 2 H)

ПРИМЕР 61: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 61 получают исходя из промежуточного соединения 51 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.8 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 4.5/4.3 (AB, 2H), 3.7/3.45 (m, 2H), 3.39/3.11 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (m, 2H), 1.95/1.49 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.1 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. -62.5

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 24

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=409.1510 (409.1504)

¹⁰ Элементарный анализ: C=49.86(50.00);H=5.32(5.92);N=6.83(6.86)

Промежуточное соединение 52; трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 52 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-метоксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.6/3.32 (2*d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (s+m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)

ПРИМЕР 62: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

²⁰ Пример 62 получают исходя из промежуточного соединения 52 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.41 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), центрированный при 4.25 (AB, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.45/3.08 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=371.1712 (371.1730)

Элементарный анализ: C=54.93(55.13);H=7.41(7.35);N=7.56(7.56)

Промежуточное соединение 53: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(тиофен-3-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 53 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-тиофенальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.6/3.49 (AB, 2H), 3.4 (m, 2H), 3/2.8 (m, 2H), 2.8/2.45 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.95/0.85 (m, 2H)

³⁵ ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 47/45

ПРИМЕР 63: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(тиофен-3-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 63 получают исходя из промежуточного соединения 53 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.61 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.71/3.32 (m, 2H), 3.48/3.06 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.25/1.77 (m, 2H), 1.93/1.46 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.26/1.13 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=347.1182 (347.1189)

⁴⁵ Элементарный анализ:

C=48.14(48.55);H=6.55(6.69);N=7.87(8.09);S=8.65(9.26)

Промежуточное соединение 54: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 54 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.8 (s, 1H), 6.8 (df, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49/3.31 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1/0.85 (2m, 2H)

ПРИМЕР 64; 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 64 получают исходя из промежуточного соединения 54 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.3/4.13 (2*d, 2H), 3.7/3.3 (2*m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45/3.07 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.22/1.77 (2*m, 2H), 1.92/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.48 (2*m, 2H), 1.23/1.11 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=387.1665 (387.1685)

Элементарный анализ: C=53.10(52.85);H=7.01(7.04);N=7.30(7.25)

Промежуточное соединение 55: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2-карбоксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 55 получают исходя из промежуточного соединения 21 и метил-2-формилбензоата в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 4.05/3.4 (2d, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (2s, 3H), 3.3/3.2 (2m, 2H), 3-2.35 (m, 4H), 2 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 3H), 1.4/1.3 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.5/0.35 (2m, 2H)

ПРИМЕР 65: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-карбоксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 55 получают исходя из промежуточного соединения 65 в соответствии с описанной выше методикой D.

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=385.1504 (385.1523)

Элементарный анализ: C=53.42(53.12);H=6.25(6.56);N=7.40(7.29)

Промежуточное соединение 56: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

³⁰ бутил}-1-[(3-хлор-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 56 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-хлор-4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.05 (m, 1H), 7.22 (df, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.5/3.31 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1.1-0.8 (2m, 2H)

ПРИМЕР 66: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3-хлор-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 66: получают исходя из промежуточного соединения 56 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.42 (df, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.27/4.07 (2*d, 2H), 3.62/3.22 (2*m, 2H), 3.39/3 (2*m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.18/1.7 (2*m, 2H), 1.85/1.52 (2*m, 2H), 1.52/1.4 (2*m, 2H), 1.18/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=391.1189 (391.1189)

Элементарный анализ: C=49.09(49.17);H=6.02(6.19);N=7.18(7.17)

Промежуточное соединение 57: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-гидрокси-3-(трифторметокси)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 57 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 10.1 (m, 1H), 7.15 (df, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.5/3.4 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1.1-0.8 (2m, 2H)

ПРИМЕР 67: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[4-гидрокси-3-(трифторметокси)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁰ Пример 67 получают исходя из промежуточного соединения 57 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.44 (df, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.38/4.13 (2*d, 2H), 3.7/3.31 (2*dd, 2H), 3.44/3.07 (2*dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.23/1.78 (2*m, 2H), 1.94/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.46 (2*m, 2H), 1.21/1.1 (2*m, 2H)

¹⁵ ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. - 58.3

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 26

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=441.1403 (441.1402)

Элементарный анализ: C=46.46(46.37); H=4.98(5.49); N=6.42(6.36)

²⁰ Промежуточное соединение 58: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 58 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.09 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.49/3.21 (2d, 2H), 3.35 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.95-0.82 (2m, 2H)

ПРИМЕР 68: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁰ Пример 68 получают исходя из промежуточного соединения 58 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.1 (s, 2H), 4.25-4.1 (d, 2H), 3.7-3.5 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.2/1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 2H)

ESI/F1A/HR и MC/MC: [M+H]⁺=385.1889 (385.1892)

Элементарный анализ: C=55.50(56.24); H=7.07(7.60); N=7.16(7.29)

Промежуточное соединение 59: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁰ Промежуточное соединение 59 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-формилпиридина в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.65/3.52 (2x2d, 2H), 3.45 (2m, 2H), 2.95-2.3 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.5-1.35 (m+s, 29H), 1.22 (2t, 3H), 1.05 (m, 2H)

⁴⁵ ПРИМЕР 69: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 69 получают исходя из промежуточного соединения 59 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.5 (d, 2H), 8.05 (m, 3H), 7.3 (d, 2H), 3.55 (AB, 2H), 3.05/2.3 (2m, 2H), 2.7 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 7H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 342.1577 (342.1582)

Элементарный анализ: C=52.56(52.78);H=6.70(7.09);N=12.22(12.31)

Промежуточное соединение 60: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 60 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-формилпиридина в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.5 (d+s, 2H), 7.7 (2dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.65/3.52 (2x2d, 2H), 3.45 (2m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m+s, 30H), 1.22 (2t, 3H), 0.82 (m, 1H)

ПРИМЕР 70: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 70 получают исходя из промежуточного соединения 60 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.6 (s+d, 2H), 8 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.4 (AB, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (2m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.21/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 342.1568 (342.1582)

Элементарный анализ: C=52.32(52.78);H=6.66(7.09);N=12.32(12.31)

Промежуточное соединение 61: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 61 получают исходя из промежуточного соединения 21

и 2-формилпиридина в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.5 (df, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.42/7.25 (2dd, 2H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.71/3.6 (2AB, 2H), 3.5-3.35 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2.0-2.9 (m, 4H), 1.45/1.35 (3s, 27H), 1.4/1-0.8 (3m, 4H), 1.22 (2t, 3H)

ПРИМЕР 71: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 71 получают исходя из промежуточного соединения 61 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.6 (dd, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), центрированный при 4.41 (AB, 2H), 3.75/3.4 (2m, 2H), 3.55/3.3 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.3/1.78 (2m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3/1.2 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 342.1592 (342.1582)

Элементарный анализ: C=52.72(52.784);H=6.92(7.09);N=12.25(12.31)

Промежуточное соединение 63: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(2-циклогексилэтил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 63 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-циклогексилацетальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 3.98 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5-2.2 (m, 4H), 2-0.8 (m, 19H), 1.9 (m, 2H), 1.45/1.4 (2s, 27H), 1.2 (t, 3H)

ПРИМЕР 73: 3-(4-Аминобутил)-1-(2-циклогексилэтил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 73 получают исходя из промежуточного соединения 63 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 3.7-3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 3 (t, 2H), 2.22/1.8 (2m, 2H), 2 (m, 1H), 1.7-0.85 (m, 17H), 1.65 (m, 1H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=361.2257 (361.2256)

Элементарный анализ: C=56.25(56.65); H=8.92(9.23); N=7.49(7.77)

⁵ Промежуточное соединение 64: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 64 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-фенилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.69 (2d, 4H), 7.5-7.3 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.7/3.45 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.05-2.3 (m, 4H), 2.05-1.65 (m, 4H), 1.4 (m+2s, 29 H), 1.22 (2t, 3H), 1-0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 74: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁵ Пример 74 получают исходя из промежуточного соединения 64 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 4.45/4.28 (2d, 2H), 3.75/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.15 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=417.1932 (417.1943)

Элементарный анализ: C=63.25(63.45); H=6.64(7.02); N=6.55(6.73)

Промежуточное соединение 65: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(3-феноксифенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 65 получают исходя из промежуточного соединения 21

²⁵ и 3-феноксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.38 (2t, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (s1, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.6/3.45 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.6 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

³⁰ **ПРИМЕР 75:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-феноксифенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 75 получают исходя из промежуточного соединения 65 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ **ЯМР ^1H :** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5-7.3 (2t, 3H), 7.2-6.95 (m, 6H), центрированный при 4.2 (AB, 2H), 3.65/3.25 (2m, 2H), 3.4/3 (2dd, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.19/1.7 (2m, 2H), 1.88/1.4 (2m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.2-1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=433.1891 (433.1892)

Элементарный анализ: C=60.90(61.10); H=6.58(6.76); N=6.34(6.48)

Промежуточное соединение 66: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(3-фенилпропил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁰ Промежуточное соединение 66 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-фенилпропаналя в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.29 (t, 2H), 7.15 (d+t, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.9-2.2 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2-1.6 (m, 7H), 1.5 (m, 1H), 1.4 (2s, 27H), 1.25/1 (2m, 2H), 1.2 (2t, 3H)

ПРИМЕР 76: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(3-фенилпропил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 76 получают исходя из промежуточного соединения 66 в соответствии с

описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.38 (t, 2H), 7.27 (m, 3H), 3.62/3.28 (2m, 2H), 3.52 (dd, 1H), 3.11 (m, 3H), 3 (td, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.38/1.22 (2m, 2H)

⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=369.195 (369.1943)

Элементарный анализ: C=58.46(58.68);H=7.45(7.93);N=7.54(7.60)

Промежуточное соединение 68: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-феноксифенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

¹⁰ Промежуточное соединение 68 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-феноксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.4 (t, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.98 (2d, 4H), 3.99 (m, 2H), 3.6/3.4 (2d, 2H), 3.38 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.65 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

¹⁵ ПРИМЕР 78: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-феноксифенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 78 получают исходя из промежуточного соединения 68 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.44 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.38/4.21 (2d, 1+1H), 3.7/3.31 (m+m, 1+1H), 3.5/3.1 (2d, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.23/1.77 (m+m, 1+1H), 1.93/1.48 (m+m, 1+1H), 1.6 (квинт., 2H), 1.24/1.13 (m+m, 1+1H)

ЯМР ¹³C: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 177.6, 158.2, 155.7, 132.1, 130, 124.3, 124.1, 119.3, 118.7, 59.4, 51.6, 50.9, 38.8, 27, 26.6, 24.8, 20

²⁵ **ЯМР ³¹P:** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=433.1884 (433.1892)

Элементарный анализ: C=60.77(61.10);H=6.27(6.76);N=6.42(6.48)

³⁰ ПРИМЕР 79: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(2-фенилметоксиэтил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 79 получают исходя из промежуточного соединения 21 и бензилоксиацетальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.42 (m, 5H), 4.63 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (квинт, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.21 (m, 2H)

³⁵ **ЯМР ³¹P:** (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25.6

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=385.1883 (385.1892)

ПРИМЕР 80: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

⁴⁰ Пример 80 получают исходя из Примера 79 в соответствии с описанной выше методикой Е.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 3.9 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.67 (квинт, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)

⁴⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=295.1424 (295.1422)

Элементарный анализ: C=44.08(44.90);H=7.66(7.88);N=9.23(9.52)

Промежуточное соединение 69: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(3-хлорфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 69 получают исходя из промежуточного соединения 21

и 3-хлорбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.4-7.2 (m, 4H), 3.99 (m, 2H), 3.62/3.43 (AB, 1+1H), 3.38 (m, 2H), 2.92/2.36 (m)+(m, 1+1H), 2.73/2.47 (m)+(m, 1+1H), 1.96 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.37/1.33 (2*(s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.81 (m, 2H)

ЯМР ^{13}C : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 127-130, 152.3, 60.9, 60.6, 54.9, 51.6, 45.6, 28.9, 28.9, 27.6, 24.7, 20.6, 133.2, 81.8/81.1

ПРИМЕР 81: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 81 получают исходя из промежуточного соединения 69 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.52-7.35 (m, 4H), центрированный при 4.32 (AB, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.5/3.12 (2dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.48 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=375.1256 (375.1240)

Элементарный анализ: C=51.26(51.27);H=6.32(6.45);N=7.43(7.47)

Промежуточное соединение 70: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(3-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 70 получают исходя из промежуточного соединения 21

и 3-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.25 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.7-6.55 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.52/3.4 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.65 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 0.95/0.82 (2m, 2H)

ПРИМЕР 82: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(3-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 82 получают исходя из промежуточного соединения 70 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.38 (t, 1H), 7-6.9 (m, 3H), центрированный при 4.18 (AB, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.45/3.1 (2dd, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.92/1.48 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=357.1573 (357.1579)

Элементарный анализ: C=53.22(53.934);H=6.98(7.07);N=7.72(7.86)

Промежуточное соединение 71: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 71 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.25 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.49/3.3 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3H), 0.95/0.82 (2m, 2H)

ПРИМЕР 83: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 83 получают исходя из промежуточного соединения 71 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.38 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), центрированный при 4.25 (AB, 2H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.48/3.05 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.21/1.75 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=357.1572 (357.1579)

Элементарный анализ: С=53.24(53.93);Н=6.89(7.07);N=7.57(7.86)

Промежуточное соединение 72: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-(фуран-3-илметил)-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 72 получают исходя из промежуточного соединения 21

⁵ и 3-фуральдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.61/7.55 (2s1, 2H), 6.39 (sl, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.49/3.33 (2d, 2H), 3.45 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29 H), 1.2 (2t, 3H), 1.05/0.9 (2m, 2H)

ПРИМЕР 84: 3-(4-Аминобутил)-1-(фуран-3-илметил)-4-гидрокси-4-оксо-1,4-

¹⁰ азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 84 получают исходя из промежуточного соединения 72 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.71 (sl, 1H), 7.59 (sl, 1H), 6.58 (sl, 1H), центрированный при 4.22 (AB, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.55/3.08 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.31/1.18 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=331.1431 (331.1422)

Элементарный анализ: С=50.45(50.91);Н=6.72(7.02);N=8.39(8.48)

Промежуточное соединение 73: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 73 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-гидроксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.45 (s, 1H), 7.1 (d+t, 2H), 6.78 (d+t, 2H), 4 (m, 2H), 3.62/3.52 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.42/1.38 (m+2s, 29 H), 1.21 (2t, 3H), 0.98/0.85 (2m, 2H)

ПРИМЕР 85: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 85 получают исходя из промежуточного соединения 73 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.39 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (d+t, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.65/3.28 (2m, 2H), 3.52/3.2 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.2/1.72 (2m, 2H), 1.98/1.5 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.3/1.18 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=357.1591 (357.1579)

Элементарный анализ: С=53.22(53.93);Н=6.97(7.07);N=7.71(7.86)

Промежуточное соединение 74: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 74 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(4-гидроксифенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.45 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.3 (td, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 3.93 (квадр., 2H), 3.54/3.36 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.85-2.15 (m, 2H), 2.85-2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.47-1.3 (s, 27H), 1.47-1.3 (s, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 45.3

ПРИМЕР 86: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 86 получают исходя из промежуточного соединения 74 в соответствии с

описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.56 (dd, 1H), 7.55-7.45 (2td, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7 (d, 2H), 4.36 (dd, 2H), 3.35/3.1 (2m, 2H), 3.2/2.85 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.05/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2-0.95 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=433.1893 (433.1892)

Элементарный анализ: C=61.11(61.10);H=6.10(6.76);N=6.68(6.48)

Промежуточное соединение 75: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 75 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13-12.5 (m, 1H), 7.9-7.3 (m, 6H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 6H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1-0.7 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=691.3829(691.3835)

ПРИМЕР 87: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 87 получают исходя из промежуточного соединения 75 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.95 (sl, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H), 4.45 (dd, 2H), 3.55/3.15 (2m, 2H), 3.05/2.7 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.7 (m, 2H), 1.8/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.95/0.7 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1865 (407.1848)

Элементарный анализ: C=55.99(56.154);H=6.40(6.70);N=13.79(13.79)

Промежуточное соединение 76: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 76 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(4-метоксифенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.47 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7 (d, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.54/3.37 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.74/2.22 (m, 2H), 2.74/2.33 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 88: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 88 получают исходя из промежуточного соединения 76 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.59 (dd, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.44/4.29 (2*d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.19/2.94 (m, 2H), 3.19/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.08/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=447.2046(447.2048)

Элементарный анализ: C=62.04(61.87);H=6.38(7.00);N=6.05(6.27)

Промежуточное соединение 77: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 77 получают исходя из промежуточного соединения 21

и 4-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13-12.5 (m, 1H), 8 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.8-3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15-2.3 (m, 4H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 89: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 89 получают исходя из промежуточного соединения 77 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.9 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 5H), 4.65-4.4 (dd, 2H), 3.55/3.15 (2m, 2H), 3.15/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.15/1.65 (2m, 2H), 1.8/1.25 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.95/0.75 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1844 (407.1848)

Элементарный анализ: C=56.58(56.15);H=6.24(6.70);N=13.79(13.79)

Промежуточное соединение 78: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(5-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 78 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 5-фенил-1,3-оксазол-4-карбоксальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.29 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 4 (m, 2H), 3.68 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.05/2.5 (2m, 2H), 2.95/2.65 (2m, 2H), 2.05-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (m, 2H)

ПРИМЕР 90: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(5-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 90 получают исходя из промежуточного соединения 78 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.55 (dd, 2H), 3.65/3.3 (2m, 2H), 3.4/3.1 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.71 (2m, 2H), 1.9/1.35 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.05/0.95 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=408.1689 (408.1688)

Элементарный анализ: C=55.52(56.02);H=6.16(6.43);N=10.20(10.31)

Промежуточное соединение 79: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(1,2-оксазол-5-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 79 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 218 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.6 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55-7.4 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.85/3.5 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.95/2.4 (2m, 2H), 2.8/2.55 (2m, 2H), 2.1-1.6 (2m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.22 (t, 3H), 0.9-0.5 (m, 2H)

ПРИМЕР 91: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(1,2-оксазол-5-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 91 получают исходя из промежуточного соединения 79 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.55 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 4.7/4.4 (dd, 2H), 3.85/3.2 (2m, 2H), 3.5/3.2 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.3/1.8 (2m,

2H), 1.9/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.05 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=408.1685 (408.1688)

Элементарный анализ: C=55.14(56.02);H=5.95(6.43);N=10.14(10.31)

Промежуточное соединение 80: трет-Бутил 3-{4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

⁵ бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиразол-1-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 80 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(1Н-пиразол-1-ил)-бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.04 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 6.5 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.65/3.35 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8-2.6 (2m, 2H), 2.4-2.15 (2m, 2H), 2-1.65 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.19 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

¹⁵ ПРИМЕР 92: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиразол-1-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 92 получают исходя из промежуточного соединения 80 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.05 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7-7.45 (m, 4H), 6.6 (t, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.5/3.1 (2dd, 2H), 3.35/3.15 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.3/1.8 (2m, 2H), 1.9/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1869 (407.1848)

Элементарный анализ: C=56.00(56.15);H=6.16(6.70);N=13.77(13.79)

Промежуточное соединение 81: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-фтор-6-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 81 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фтор-6-(4-метоксифенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.4 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7 (d, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.7/2.38 (dd, 2H), 2.65/2.25 (2*m, 2H), 2-1.6 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.34 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.63/0.5 (2*m, 2H)

³⁵ ПРИМЕР 93: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-фтор-6-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 93 получают исходя из промежуточного соединения 81 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.54 (m, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.42 (dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46/3.09 (m, 2H), 3.2/2.9 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.11/1.67 (m, 2H), 1.87/1.37 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=465.1955 (465.1954)

Элементарный анализ: C=59.31(59.48);H=5.75(6.51);N=6.10(6.034)

Промежуточное соединение 82: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 82 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 235 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.4-7.35 (m, 2H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.61/3.4 (dd, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 2.9/2.35 (2m, 2H), 2.8/2.45 (2dd, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

ПРИМЕР 94: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 94 получают исходя из промежуточного соединения 82 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 4.4 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6-3.1 (m, 3H), 3-2.8 (m, 3H), 2.05/1.7 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=421.2016 (421.2004)

Элементарный анализ: C=56.61(57.13);H=6.36(6.95);N=13.08(13.33)

¹⁰ Промежуточное соединение 83: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиримидин-5-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 83 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 236 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 9.2 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.5-7.3 (m, 4H), 3.93 (m, 2H), 3.46 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.78-2.6 (2m, 2H), 2.4 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 2-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.6 (m, 2H)

ПРИМЕР 95: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиримидин-5-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 95 получают исходя из промежуточного соединения 83 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H), 3.52/3.15 (2m, 2H), 3.25/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/F1A/HR и MC/MC: [M+H]⁺=419.1856 (419.1848)

Элементарный анализ: C=57.94(57.41);H=6.37(6.50);N=13.40(13.39)

Промежуточное соединение 84: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 84 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 280 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.56 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.25 (m, 4H), 2.8/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2dd, 2H), 2-1.75 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 96: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 96 получают исходя из промежуточного соединения 84 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.4 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.2 (dd, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.55-3.05 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=421.2019 (421.2004)

Элементарный анализ: C=57.47(57.13);H=6.44(6.95);N=13.24(13.33)

Промежуточное соединение 85: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(2-хлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 85 получают исходя из промежуточных соединений 21

и 214 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.56 (m, 1H), 7.56/7.49 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5-3.15 (m, 2H), 3.5-3.15 (m, 2H), 2.68/2.1 (m, 2H), 2.68/2.31 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (2*t, 3H), 0.73 (m, 2H)

ПРИМЕР 97: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 97 получают исходя из промежуточного соединения 85 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.25 (m, 4H), 7.7-7.25 (m, 4H), 4.45-3.9 (m, 2H), 3.75-3 (m, 2H), 3.45-2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15/1.69 (m, 2H), 1.87/1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1545 (451.1553)

Элементарный анализ: C=58.81(58.60);H=6.24(6.26);N=6.36(6.21)

Промежуточное соединение 86: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-имидазол-1-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 86 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-имидазол-1-илбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.81 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.5-7.42 (2m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.05-4 (m, 2H), 3.4 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9/2.4 (2m, 2H), 2.68/2.6 (2dd, 2H), 1.9-1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 1-0.65 (2m, 2H)

ПРИМЕР 98: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-имидазол-1-илфенил)метил]-4-оксо-

1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 98 получают исходя из промежуточного соединения 86 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.9 (sl, 1H), 7.7-7.45 (m, 4H), 7.36 (sl, 1H), 7.25 (sl, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.5-3 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1852 (407.1848)

Элементарный анализ: C=56.41(56.15);H=5.89(6.70);N=13.55(13.79)

Промежуточное соединение 87: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиперазин-1-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 87 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 1-Бос-4(2-формилфенил)пиперазина в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.35 (dd, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 4.1-4 (m, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 2.9-2.5 (m, 8 H), 1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.4 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

ПРИМЕР 99: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиперазин-1-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 99 получают исходя из промежуточного соединения 87 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6-7.25 (m, 4H), 4.3 (dd, 2H), 3.75-3.05 (m, 12H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3/1.15 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=425.2317 (425.231768)

Элементарный анализ: С=47.64(47.53);Н=6.01(6.78);N=11.07(11.09);Br=15.70(15.81)

Промежуточное соединение 88: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]метил]1-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 88 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5-7.3 (m, 4H), 4.5 (t, 2H), 4.15-4 (m, 2H), 4-3.85 (2m, 2H), 3.5 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.9-2.5 (m, 4H), 2-1.7 (m, 4H), 1.42 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

ПРИМЕР 100: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 100 получают исходя из промежуточного соединения 88 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.71-7.42 (m, 4H), 4.64 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.12/4.03 (m, 2H), 3.65/3.38 (dd, 2H), 3.46/3.16 (dd, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.24/1.76 (m, 2H), 1.93/1.47 (m, 2H), 1.6 (t, 2H), 1.26/1.12 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=426.1782 (426.1793)

²⁰ Элементарный анализ: С=53.51(53.64);Н=6.34(6.63);N=9.71(9.88)

Промежуточное соединение 89: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(3-метилимидазол-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

²⁵ Промежуточное соединение 89 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-(метилимидазол-4-ил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.4/7.35 (2t, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.1-4 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.95/2.4 (2m, 2H), 2.85-2.6 (2m, 2H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 0.9-0.7 (2m, 2H)

ПРИМЕР 101: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(3-метилимидазол-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 101 получают исходя из промежуточного соединения 89 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.8 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.24 (dl, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.36/3.02 (dd, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.15/1.73 (m, 2H), 1.9/1.44 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15 (dl, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=421.1999 (421.2004)

⁴⁰ Элементарный анализ: С=58.05(57.13);Н=6.09(6.95);N=13.62(13.33)

Промежуточное соединение 90: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(1-метилимидазол-2-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁵ Промежуточное соединение 90 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 223 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.55 (dd, 1H), 7.45/7.35 (2t, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.5 (dd, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.95/2.35 (2m, 2H), 2.7-2.4 (2m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

ПРИМЕР 102: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(1-метилимидазол-2-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 102 получают исходя из промежуточного соединения 90 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.5 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.17 (dd, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46/3.26 (2m, 2H), 3.37/3.09 (dd, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.11/1.83 (2m, 2H), 1.94/1.4 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=421.2013 (421.2004)

Элементарный анализ: C=57.28(57.13);H=7.10(6.95);N=13.21(13.33)

¹⁰ Промежуточное соединение 91: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 91 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 221 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.48 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.66/2.51/2.41 (3m, 4H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (t, 3H), 0.88/0.76 (2m, 2H)

²⁰ ПРИМЕР 103: 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 103 получают исходя из промежуточного соединения 91 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.17

²⁵ (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.37/3.14 (2m, 2H), 3.14/2.85 (2m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.09/1.66 (2m, 2H), 1.88/1.38 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=465.1965 (465.1954)

Элементарный анализ: C=59.91(59.48);H=6.23(6.51);N=6.25(6.03)

ПРИМЕР 104: 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-

³⁰ гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 104 получают исходя из промежуточного соединения 91 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.39 (AB, 2H), 3.4/3.13 (2m, 2H), 3.18/2.88 (2m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.12/1.68 (2m, 2H), 1.89/1.38 (2m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1816 (451.1798)

Элементарный анализ: C=58.99(58.66);H=6.33(6.27);N=6.27(6.22)

Промежуточное соединение 92: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилтиофен-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁰ Промежуточное соединение 92 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 224 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.55-7.34 (m, 5 H), 7.55-7.34 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.88-2.52 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 0.89 (m, 2H)

⁴⁵ ПРИМЕР 105: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-фенилтиофен-3-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 105 получают исходя из промежуточного соединения 92 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.52 (d, 1H), 7.4 (m, 5 H), 7.2 (d, 1H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1511 (423.1507)

Элементарный анализ: C=56.99(56.86);H=6.31(6.44);N=6.79(6.63);S=7.29(7.59)

Промежуточное соединение 93: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[4-фенилтиофен-3-ил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 93 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 252 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.53 (d, 2H), 7.5/7.47 (2d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.47 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.92-2.4 (m, 4H), 1.94-1.6 (m, 4H), 1.43/1.41 (2s, 18H), 1.34 (2s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)

ПРИМЕР 106: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[4-фенилтиофен-3-ил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 106 получают исходя из промежуточного соединения 93 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 4.4-4.3 (2*d, 2H), 3.45/3.15 (m, 2H), 3.15/2.75 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1503 (423.1507)

Элементарный анализ: C=57.35(56.86);H=6.30(6.44);N=6.53(6.63);S=7.56(7.59)

Промежуточное соединение 94: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-(тиофен-2-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 94 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-формилтиофена в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.43 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.77 (AB, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.85/2.55 (2m, 2H), 2.85/2.66 (2m, 2H), 2-1.7 (m, 4H), 1.43 (s, 18H), 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 1.01 (m, 2H)

ПРИМЕР 107: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(тиофен-2-илметил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 107 получают исходя из промежуточного соединения 94 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (dl, 1H), 7.25 (dl, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.6/4.5 (d, 2H), 3.75/3.3 (m, 2H), 3.6/3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.8 (m, 2H), 1.95/1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=347.1205 (347.1194)

Элементарный анализ: C=48.94(48.55);H=5.79(6.69);N=7.90(8.09);S=9.22(9.26)

Промежуточное соединение 95: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[2-(1,3-тиазол-2-ил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 95 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 225 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.05 (квадр., 2H), 3.45/3.35 (d, 2H), 3.4/2.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.7/2.5 (m, 2H), 1.8-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.4/1.3 (s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.65-0.3 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=708.3453 (708.3447)

ПРИМЕР 108: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(1,3-тиазол-2-ил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 108 получают исходя из промежуточного соединения 95 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 4H), 4.6 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.0 (m, 1H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=424.1443 (424.1459)

Элементарный анализ: C=54.17(53.89);H=5.57(6.19);N=9.91(9.92);S=7.38(7.57)

¹⁰ Промежуточное соединение 96: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-нафталин-1-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 96 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 228 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8-7.15 (m, 11H), 4.05-3.8 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.3-3 (dd, 2H), 2.7-2.1 (m, 4H), 2-1.5 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 1-0.5 (m, 2H)

ПРИМЕР 109: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-нафталин-1-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

²⁰ Пример 109 получают исходя из промежуточного соединения 96 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8 (d, 2H), 7.75-7.3 (m, 9H), 4.3/4.05 (2*d, 1H), 3.95/3.8 (2*d, 1H), 3.55-2.8 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.7-1.4 (m, 3H), 1.35-0.7 (m, 3H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=467.2109 (467.2099)

Элементарный анализ: C=67.08(66.94);H=6.21(6.70);N=5.75(6.00)

Промежуточное соединение 97: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-фенилтиофен-2-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 97 получают исходя из промежуточного соединения 21

³⁰ и 4-фенил-2-тиофенкарбоксальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.8 (AB, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.95/2.58 (2m, 2H), 2.89/2.71 (2m, 2H), 2-1.74 (m, 4H), 1.43/1.4/1.39/1.37 (5s, 27H), 1.4 (m, 2H), 1.24/1.2 (2t, 3H), 1.1/1 (2m, 2H)

³⁵ **ПРИМЕР 110:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-фенилтиофен-2-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 110 получают исходя из промежуточного соединения 97 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.3 (t, 1H), 4.6/4.5 (2*d, 2H), 3.8-3.35 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.25/1.8 (m, 2H), 1.95/1.45 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.151 (423.1507)

Элементарный анализ: C=57.05(56.86);H=6.10(6.44);N=6.67(6.63);S=7.51(7.59)

⁴⁵ Промежуточное соединение 98: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2-бром-4-гидроксифенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 98 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-бром-4-метоксибензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.6-3.5 (d, 2H), 3.4-3.3 (m, 2H), 3-2.6 (m, 4H), 2.9-1.5 (m, 4H), 1.42/1.35 (s, 27H), 1.4 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)

ЯМР ^{31}P : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 47.5

ПРИМЕР 111: 3-(4-Аминобутил)-1-[2-бром-4-гидроксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 111 получают исходя из промежуточного соединения 98 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.38 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.4-4.3 (2*d, 2H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 1H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 435.067 (435.0684)

Элементарный анализ: C=44.16(44.15);H=5.06(5.56);N=6.05(6.44)

Промежуточное соединение 99: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 99 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 291 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.58 (m, 1H), 7.9/7.89 (2dd, 1H), 7.63/7.61 (2d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 4.04/3.94 (2m, 2H), 3.56/3.53 (2AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.76-2.25 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.43/1.41 (2s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.33/1.32 (2s, 9H), 1.23/1.18 (2t, 3H), 0.9/0.74 (2m, 2H)

ПРИМЕР 112: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 112 получают исходя из промежуточного соединения 99 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.61 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.56/7.43 (2d, 4H), 7.55 (dd, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.45/3.1 (2m, 2H), 3.1/2.87 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.65 (2m, 2H), 1.82/1.33 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 452.1508 (452.1505)

Элементарный анализ: C=55.90(55.82);H=6.11(6.02);N=8.95(9.30)

Промежуточное соединение 100: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[4-хлор-2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 100 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 292 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.55-7.35 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 4.15-4 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.95-2.4 (m, 4H), 1.95-1.6 (m, 6H), 1.5-1.3 (3t, 27H), 1.25 (t, 3H), 1.15-0.75 (m, 2H)

ПРИМЕР 113: 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-хлор-2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 113 получают исходя из промежуточного соединения 100 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 4.33 (dd, 2H), 3.41/3.1 (2m, 2H), 3.15/2.85 (dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=485.1172 (485.1163)

Элементарный анализ: C=54.57(54.44);H=5.31(5.61);N=5.84(5.77)

Промежуточное соединение 101: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-(2-фенилфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 101 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 238 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.6-7 (m, 13H), 4.15-3.9 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.75-2.2 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 2H), 1.45 (3s, 27H), 1.25 (t, 3H), 1.2-0.7 (m, 2H)

¹⁰ ПРИМЕР 114: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(2-фенилфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 114 получают исходя из промежуточного соединения 101 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6-7.1 (m, 13H), 3.8/3.6/3.55 (2*d, 2H), 3.3/3 (2*m, 2H), 3.15/2.6 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.6 (2*m, 2H), 1.8/1.3 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=493.2273 (493.2256)

Элементарный анализ: C=68.12(68.28);H=6.31(6.75);N=5.77(5.69)

Промежуточное соединение 102: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-[3-трифторметокси]фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 102 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-[3-(трифторметоксифенил)]бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.59 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.54/3.32 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 2H), 2-1.6 (m, 2H), 2-1.6 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 27H), 1.3 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.9-0.5 (m, 2H)

³⁰ ПРИМЕР 115: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-[3-(трифторметокси)фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 115 получают исходя из промежуточного соединения 102 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.41/3.2 (2*d, 2H), 3.43/3.1 (m, 2H), 3.2/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=501.1759 (501.1766)

Элементарный анализ: C=54.63(55.20);H=5.24(5.64);N=5.43(5.60)

Промежуточное соединение 103: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-фтор-2-фенилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 103 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 257 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 22/2.7 (2*m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.2 (dt, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4-3.7 (m, 2H), 3.52/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.7/2.32 (2*m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.41/1.35 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.8-0.6 (m, 2H)

ПРИМЕР 116: 3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фтор-2-фенилфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 116 получают исходя из промежуточного соединения 103 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.32/3.06 (2m, 2H), 3.16/2.8 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.6 (2m, 2H), 1.82/1.33 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. - 111.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=435.1854 (435.1848)

Элементарный анализ: C=60.79(60.82);H=6.07(6.50);N=6.19(6.45)

¹⁰ Промежуточное соединение 104: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидрокси-2-фенилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 104 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 285 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.45-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.74 (df, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46/3.27 (2*d, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75/2.15 (2*m, 2H), 2.68/2.28 (2*m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.41/1.34 (2*s, 27H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)

ПРИМЕР 117: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-фенилфенил)метил]-

²⁰ 4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 117 получают исходя из промежуточного соединения 104 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5-7.25 (m, 5H), 7.3 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.3/4.15 (2*d, 2H), 3.3/3 (2*m, 2H), 3.15/2.72 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2/1.55 (2*m, 2H), 1.8/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.3 (2*m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=433.1888 (433.1892)

Элементарный анализ: C=60.92(61.10);H=6.44(6.76);N=6.43(6.48)

³⁰ Промежуточное соединение 105: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(фуран-2-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 105 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(2-фурил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37/7.31 (2*m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.84/3.49 (2*d, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 2.95/2.38 (2*m, 2H), 2.77/2.45 (2*m, 2H), 2.05-1.6 (m, 2H), 2.05-1.6 (m, 2H), 1.4/1.32 (2*s, 27H), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.48 (4*m, 2H)

ПРИМЕР 118: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(фуран-2-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 118 получают исходя из промежуточного соединения 105 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.63/4.33 (2*d, 2H), 3.82/3.5 (2*m, 2H), 3.48/3.18 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.26/1.8 (2*m, 2H), 1.9/1.48 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1729 (407.1735)

⁴⁵ Элементарный анализ: C=59.18(59.11);H=6.65(6.70);N=6.86(6.89)

Промежуточное соединение 106: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-тиофен-2-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 106 получают исходя из промежуточного соединения

21 и 2-(2-тиенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.62 (dd, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.65/3.42 (2*d, 2H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2H), 2.05-1.75 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 27H), 1.39 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.45 (m, 2H)

ПРИМЕР 119: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-тиофен-2-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 119 получают исходя из промежуточного соединения 106 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.52/4.42 (2*d, 2H), 3.48/3.22 (2*m, 2H), 3.3/2.98 (dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.13/1.68 (2*m, 2H), 1.88/1.4 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 423.1493 (423.1507)

Элементарный анализ: C=56.66(56.86); H=6.32(6.44); N=6.64(6.63); S=7.48(7.59)

Промежуточное соединение 107: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-4-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 107 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 258 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.62 (d, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.58/3.38 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.82/2.22 (2*m, 2H), 2.68/2.37 (2*m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.63 (m, 2H)

ЯМР ^{13}C : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 107, 67, 29/23

ПРИМЕР 120: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-4-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 120 получают исходя из промежуточного соединения 107 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.59 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.4/4.29 (2*d, 2H), 3.42/3.09 (2*m, 2H), 3.18/2.85 (2*m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.08/1.65 (2*m, 2H), 1.82/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.32 (2*m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 418.1891 (418.1895)

Элементарный анализ: C=59.87(60.42); H=6.51(6.76); N=9.86(10.07)

Промежуточное соединение 108: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-3-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 108 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(3-пиридилил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.58 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.55/3.35 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.71/2.2 (m, 2H), 2.71/2.35 (m, 2H), 1.95-1.7 (m, 2H), 1.95-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.64 (m, 2H)

ПРИМЕР 121: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-3-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 121 получают исходя из промежуточного соединения 108 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.58 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.42/4.3 (2*d, 2H), 3.46/3.11 (m, 2H), 3.2/

2.87 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.65 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=418.1898 (418.1895)

Элементарный анализ: C=60.58(60.42);H=6.51(6.76);N=10.09(10.07)

Промежуточное соединение 109: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

⁵ бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-[4-(трифторметил)фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 109 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-[4-(трифторметил)фенил]бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.81 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.58/3.34 (2*d, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.74/2.36 (m, 2H), 2.74/2.24 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

¹⁵ ПРИМЕР 122: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-[4-(трифторметил)фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 122 получают исходя из промежуточного соединения 109 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.83 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.42/3.09 (m, 2H), 3.18/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=485.1800 (485.1817)

Элементарный анализ: C=56.24(57.02);H=5.26(5.83);N=5.65(5.78)

Промежуточное соединение 110: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(2-циклогексилфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 110 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-циклогексилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.28/7.17 (2*d, 2H), 7.22/7.1 (2*m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3-2.8/2.28 (2*m, 2H), 3-2.8/2.5 (2*m, 2H), 3-2.8 (m, 1H), 2-1.78 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.41/1.37 (2*s, 27H), 1.21 (t, 3H), 0.85-0.65 (m, 2H)

ПРИМЕР 123: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-циклогексилфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 123 получают исходя из промежуточного соединения 110 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.52-7.4 (m, 2H), 7.52-7.4/7.3 (2*m, 2H), 4.4 (t, 2H), 3.6/3.4 (2*m, 2H), 3.49/3.24 (2*m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.21/1.75 (2*m, 2H), 1.95/1.5 (2*m, 2H), 1.85-1.1 (m, 10H), 1.85-1.1 (m, 4H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.2408 (423.2412)

⁴⁵ Элементарный анализ: C=62.46(62.54);H=8.23(8.35);N=6.61(6.63)

Промежуточное соединение 111: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-(1Н-индазол-5-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 111 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 1Н-индазол-5-карбальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 13 (sl, 1H), 8 (s, 1H), 7.62 (df, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.72/3.52 (2*d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.96/2.32 (2*m, 2H), 2.83/2.47 (2*m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 1.39/1.33 (2*s, 27H), 1.36 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.9-0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 124: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-(1Н-индазол-5-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 124 получают исходя из промежуточного соединения 111 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.51/4.32 (2*d, 2H), 3.64/3.35 (2*m, 2H), 3.48/3.11 (2*m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.25/1.77 (2*m, 2H), 1.91/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.45 (2*m, 2H), 1.19/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=381.1697 (381.1691)

Элементарный анализ: C=53.27(53.68);H=6.55(6.62);N=14.52(14.73)

¹⁰ Промежуточное соединение 112: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-тиофен-3-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 112 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 259 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.61 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.44/7.32 (2*m, 4H), 7.25 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.6/3.4 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8/2.29 (2*m, 2H), 2.8/2.4 (2*m, 2H), 2-1.79 (m, 2H), 2-1.79 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 27H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)

ПРИМЕР 125: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-тиофен-3-илфенил)метил]

²⁰ -1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 125 получают исходя из промежуточного соединения 112 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.63-7.43 (m, 2H), 7.63-7.43 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 4.49/4.34 (2*d, 2H), 3.39/3.17 (2*m, 2H), 3.25/2.94 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.68 (2*m, 2H), 1.87/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.39 (2*m, 2H), 1.18/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1504 (423.1507)

Элементарный анализ: C=57.17(56.86);H=6.48(6.44);N=6.67(6.63);S=7.11(7.59)

Промежуточное соединение 113: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(3-фторфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

³⁰ Промежуточное соединение 113 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(3-фторфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.48 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.56/3.36 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.73/2.36 (m, 2H), 2.73/2.23 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.66 (m, 2H)

ПРИМЕР 126: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 126 получают исходя из промежуточного соединения 113 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.44/4.31 (2*d, 2H), 3.43/3.11 (m, 2H), 3.21/2.86 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=435.1841 (435.1848)

Элементарный анализ: C=61.58(60.82);H=5.84(6.50);N=6.51 (6.45)

Промежуточное соединение 114: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(5-фенил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 114 получают исходя из промежуточных соединений 21

и 219 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.6 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4 (m, 2H), 3.6 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3/2.35 (2m, 2H), 2.8/2.5 (2dd, 2H), 2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)

ПРИМЕР 127: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-((5-фенил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 127 получают исходя из промежуточного соединения 114 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.66 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 5 H), 4.5 (dd, 2H), 3.6/3.28 (2m, 2H), 3.2/2.9 (dd, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.2/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.9/0.7 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 408.1661 (408.1688)

Промежуточное соединение 115: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[(5-бром-2-фенилфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 115 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 5-бром-2-фенилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.71 (df, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.58/3.35 (2*d, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.74/2.22 (2*m, 2H), 2.67/2.34 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.4/1.35 (2*s, 27H), 1.17 (t, 3H), 0.78 (m, 2H)

ПРИМЕР 128: 3-(4-Аминобутил)-1-[(5-бром-2-фенилфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 128 получают исходя из промежуточного соединения 115 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.81 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.4/4.28 (2*d, 2H), 3.32/2.88 (2*m, 2H), 3.2/3.1 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.08/1.67 (2*m, 2H), 1.88/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.37 (2*m, 2H), 1.17/1.08 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 495.1041 (495.1048)

Элементарный анализ: C=53.71(53.34);H=5.72(5.70);N=5.89(5.66)

Промежуточное соединение 116: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-[4-(трифторметокси)фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 116 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 286 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65-7.33 (m, 4H), 7.65-7.33 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.57/3.3 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.23 (2*m, 2H), 2.72/2.37 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 24H), 1.35 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

ПРИМЕР 129: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-[4-(трифторметокси)фенил]фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 129 получают исходя из промежуточного соединения 116 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 4H), 7.4 (m, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.4/3.12 (2*m, 2H), 3.2/2.88 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (2*m, 2H), 1.86/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.38 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 501.1773 (501.1766)

Элементарный анализ: С=55.71(55.20);Н=5.27(5.64);N=5.62(5.60)

Промежуточное соединение 117: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 117 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 271 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.21 (dt, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.49/3.3 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.21 (2*m, 2H), 2.69/2.34 (2*m, 2H), 1.95-1.7 (массивный, 2H), 1.95-1.7 (массивный, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)

ПРИМЕР 130: 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 130 получают исходя из промежуточного соединения 117 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.66 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.25 (df, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.39/4.28 (2*d, 2H), 3.38/3.09 (2*m, 2H), 3.18/2.87 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.68 (2*m, 2H), 1.86/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.37 (2*m, 2H), 1.15/1.07 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=453.1741 (453.1754)

Элементарный анализ: С=58.67(58.40); Н=5.99(6.01); N=6.46(6.19)

Промежуточное соединение 118: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 118 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 278 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.42/7.32 (2m, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (AB, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.79/2.37 (2m, 2H), 2.69/2.27 (2m, 2H), 1.95/1.7 (2m, 2H), 1.8/1.7 (2m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.61/0.48 (2m, 2H)

ПРИМЕР 131: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 131 получают исходя из промежуточного соединения 118 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.76 (sl, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.54 (dl, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.46/3.08 (2m, 2H), 3.13/2.83 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.11/1.64 (2m, 2H), 1.83/1.34 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. -62.3

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=519.1442 (519.1427)

Элементарный анализ: С=53.40(53.24); Н=4.76(5.24); N=5.43(5.40)

Промежуточное соединение 119: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(3-хлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 119 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 213 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.4/7.37 (2td, 2H), 7.33 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.53/3.32 (AB, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.76/2.37 (2m, 2H), 2.7/2.25 (2m, 2H), 1.95/1.78 (2m, 2H), 1.82/1.75 (2m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.66/0.57 (2m, 2H)

ПРИМЕР 132: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 132 получают исходя из промежуточного соединения 119 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.5-7.35 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 4.33 (AB, 2H), 3.41/3.09 (2m, 2H), 3.16/2.81 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.09/1.64 (2m, 2H), 1.83/1.34 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1556 (451.1553)

Элементарный анализ: C=58.91(58.604); H=5.83(6.26); N=6.32(6.21)

¹⁰ Промежуточное соединение 120: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 120 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 288 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.23 (2*d, 4H), 7.18 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54/3.35 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.74/2.2 (2*m, 2H), 2.74/2.32 (2*m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.71 (m, 2H)

²⁰ **ПРИМЕР 133:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 133 получают исходя из промежуточного соединения 120 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1H), 7.52/7.5 (2*m, 2H), 7.39 (dd, 1H),

²⁵ 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.43/4.28 (2*d, 2H), 3.36/3.1 (2*dd, 2H), 3.22/2.83 (2*dd, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09/1.64 (2*m, 2H), 1.86/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.35 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=431.2103 (431.2099)

Элементарный анализ: C=64.12(64.17); H=7.45(7.26); N=6.50(6.51)

³⁰ Промежуточное соединение 121: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(2,4-дихлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 121 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 251 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.73 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42/7.35 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 2.68/2.12 (m, 2H), 2.68/2.35 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (2*s, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (2*s, 9H), 1.17 (2*t, 3H), 0.74 (m, 2H)

⁴⁰ **ПРИМЕР 134:** 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,4-дихлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 134 получают исходя из промежуточного соединения 121 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400/500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.63 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.3/7.28 (2*d, 1H), 4.42/4.19/3.99 (m, 2H), 3.64/3.41/3.14 (m, 2H), 3.38/3.12/2.99/2.84 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.14/1.67 (m, 2H), 1.9/1.4 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.19/1.11 (m, 2H)

ЯМР ¹³C: (400/500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 132.1, 130.6, 129.5, 127.3, 57, 57, 51.8,

38.6, 27, 26.4, 24.5, 20

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=485.1166 (485.1163)

Элементарный анализ: С=54.26(54.44); Н=5.33(5.61); N=5.83(5.77)

Промежуточное соединение 122: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]

⁵ бутил}-4-этокси-1-[[2-(2-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 122 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 282 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.34 (dd, 2H), 2.73/2.23 (m, 2H), 2.73/2.46 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.42 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 0.96 (m, 2H)

ПРИМЕР 135: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(2-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁵ Пример 135 получают исходя из промежуточного соединения 122 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.7-7.1 (m, 4H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.4-3.9 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.7-3 (m, 2H), 3.25-2.65 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.3-1.3 (m, 2H), 2.3-1.3 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.3-0.9 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=447.2031 (447.2048)

Элементарный анализ: С=62.34(61.87); Н=6.65(7.00); N=6.46(6.27)

²⁵ Промежуточное соединение 123: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(3-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 123 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 281 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.86 (sl, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55/3.37 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.74/2.21 (m, 2H), 2.74/2.33 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

ПРИМЕР 136: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(3-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁵ Пример 136 получают исходя из промежуточного соединения 123 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.43/4.28 (2*d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38/3.1 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=447.2064 (447.2048)

⁴⁰ Элементарный анализ: С=61.90(61.87); Н=6.25(7.00); N=6.35(6.27)

Промежуточное соединение 124: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[[2-(4-пропан-2-илфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 124 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 289 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.6/3.35 (2*d, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.95 (hept., 1H), 2.73/2.23 (2*m, 2H), 2.73/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.75 (m, 2H), 1.9-1.75 (m, 2H), 1.41/1.32

(2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 137: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(4-пропан-2-илфенил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 137 получают исходя из промежуточного соединения 124 в соответствии с

⁵ описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.61 (dd, 1H), 7.52 (2*t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 4.42/4.24 (2*d, 2H), 3.35/3.11 (2*m, 2H), 3.22/2.83 (2*m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.67 (2*m, 2H), 1.85/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.35 (2*m, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=459.2418 (459.2412)

Элементарный анализ: C=65.54(65.49); H=7.39(7.69); N=6.12(6.11)

Промежуточное соединение 125: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-(1Н-индазол-4-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 125 получают исходя из промежуточного соединения

¹⁵ 21 и 1Н-индазол-4-карбальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 13.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.93/3.71 (2*d, 2H), 3.29/3.16 (m, 2H), 3.03/2.37 (m, 2H), 2.83/2.52 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.24/1.1 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.65/0.51 (m, 2H)

ПРИМЕР 138: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-(1Н-индазол-4-илметил)-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 138 получают исходя из промежуточного соединения 125 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.29 (s, 1H), 7.71 (dl, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.3 (dl, 1H), 4.65 (AB, 2H), 3.71/3.39 (2m, 2H), 3.56/3.21 (2m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.19/1.74 (2m, 2H), 1.91/1.45 (2m, 2H), 1.54 (квинт., 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=381.1707 (381.1691)

Элементарный анализ: C=53.52(53.68); H=6.73(6.62); N=14.77(14.73)

³⁰ Промежуточное соединение 126: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 126 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-(4-хлорфенил)пиридин-4-карбальдегида в соответствии с описанной выше

³⁵ методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 8.57 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.53 (AB, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.7/2.45 (2m, 2H), 2.7/2.26 (2m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.78 (m, 2H)

⁴⁰ ПРИМЕР 139: 3-(4-Аминобутил)-1-[[3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 139 получают исходя из промежуточного соединения 126 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.46/4.35 (2*d, 2H), 3.47/3.12 (2*m, 2H), 3.17/2.95 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15/1.68 (2*m, 2H), 1.87/1.61 (2*m, 2H), 1.59/1.38 (2*m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25.1

ЯМР ^{13}C : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 147.4, 146.1, 128.3, 126.4, 122.2, 55, 53.2, 49.9, 36, 24.3, 23.9, 22.1, 17.3

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 452.1516 (452.1505)

Элементарный анализ: С=55.97(55.82); Н=5.86(6.02); N=9.28(9.30)

⁵ Промежуточное соединение 127: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутилкарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(3-фенил-1-бензотиофен-2-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 127 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 283 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ **ЯМР ^1H :** (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.95 (m, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.45-7.3 (m, 3H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.42/3.33 (m, 2H), 2.88/2.53 (m, 2H), 2.88/2.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 27H), 1.23 (t, 3H), 1.14/1.02 (m, 2H)

¹⁵ **ПРИМЕР 140:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-фенил-1-бензотиофен-2-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 140 получают исходя из промежуточного соединения 127 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.97 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.45

²⁰ (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.6/4.51 (dd, 2H), 3.55/3.18 (m, 2H), 3.26/2.9 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.18/1.68 (m, 2H), 1.86/1.34 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 473.1669 (473.1663)

Элементарный анализ:

C=61.52(61.00); Н=5.76(6.19); N=5.51(5.93); S=6.56(6.79)

²⁵ **ПРИМЕР 141:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 141 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-фенилбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.79-7.4 (m, 9H), 4.49 (m, 1H), 4.29 (d, 1H),

³⁰ 3.76 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (массивный, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.09 (m, 1H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 417.1937 (417.1943)

Элементарный анализ: С=64.07(63.45); Н=6.72(7.02); N=6.86(6.73)

³⁵ **ПРИМЕР 142:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(4-фенилбутил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 142 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-фенилбутаналя в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.29 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.5 (m,

⁴⁰ 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.75-1.1 (m, 10H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 383.2092 (383.2099)

Элементарный анализ: С=59.51(59.67); Н=8.12(8.17); N=7.34(7.33)

⁴⁵ **ПРИМЕР 143:** 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-(5-фенилпентил)-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 143 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 5-фенилпентаналя в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.33 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 3.6 (m,

1H), 3.52 (dd, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.8-1.6 (массивный, 2H), 1.8-1.15 (m, 10H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=397.2251 (397.2256)

Элементарный анализ: C=61.01(60.59); H=7.98(8.39); N=7.12(7.07)

⁵ ПРИМЕР 145: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-метилсульфанилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 145 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-формилтиоанизола в соответствии с описанными выше методиками F и D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.41/7.37 (2*d, 4H), 4.38/4.17 (2*d, 2H), 3.7/3.31 (2*m, 2H), 3.45/3.09 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22/1.78 (2*m, 2H), 1.92/1.59 (2*m, 2H), 1.58/1.47 (2*m, 2H), 1.22/1.1 (2*m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25.9

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=387.1512 (387.1507)

¹⁵ Элементарный анализ:

C=52.52(52.84); H=6.70(7.04); N=7.35(7.25); S=8.34(8.30)

ПРИМЕР 146: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3-карбоксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 146 получают исходя из промежуточного соединения 21 и метил-3-формилбензоата в соответствии с описанными выше методиками F и D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.03 (2*m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.52/4.3 (2*d, 2H), 3.75/3.4 (2*m, 2H), 3.4/3.12 (2*m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.25/1.81 (2*m, 2H), 1.95/1.58 (2*m, 2H), 1.62-1.43 (массивный, 2H), 1.2/1.1 (2*m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25

²⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=385.1522 (385.1528)

Элементарный анализ: C=53.60(53.12); H=6.54(6.56); N=7.42(7.29)

ПРИМЕР 147: 3-(4-Аминобутил)-1-[(4-карбоксифенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 147 получают исходя из промежуточного соединения 21 и метил-4-формилбензоат в соответствии с описанными выше методиками F и D.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 4.52/4.3 (2*d, 2H), 3.75/3.4 (2*m, 2H), 3.45/3.13 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (2*m, 2H), 1.9/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.5 (m, 2H), 1.2/1.1 (m, 2H)

³⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=385.1524 (385.1528)

Элементарный анализ: C=52.66(53.12); H=6.04(6.56); N=7.33(7.29)

ПРИМЕР 148: 3-(4-Аминобутил)-1-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 148 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 4-(дифторметокси)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 4.4/4.22 (2*d, 2H), 3.7/3.32 (dd, 2H), 3.45/3.1 (dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.25/1.78 (2*m, 2H), 1.9/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.46 (2*m, 2H), 1.22/1.1 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1551 (407.1547)

⁴⁵ Элементарный анализ: C=50.33(50.25); H=5.97(6.20); N=7.02(6.89)

ПРИМЕР 149: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(1S)-1-фенилэтил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 149 получают исходя из промежуточного соединения 21 и ацетофенона в

соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (гл, 5H), 4.67 (квадр., 1H), 3.72/3.53 (2*m, 1H), 3.62/3.41 (2*m, 1H), 3.29/3.13 (2*m, 1H), 3.09-2.9 (m, 1H), 3.09-2.9 (m, 2H), 2.28/2.11 (2*m, 1H), 2-1.65 (m, 1H), 2-1.65 (m, 2H), 1.7 (2*d, 3H), 1.7-1.05 (m, 2H), 1.7-1.05 (m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 26.4/26.2

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=355.1807 (355.1781)

Элементарный анализ: C=57.43(57.62); H=7.57(7.68); N=7.96(7.90)

ПРИМЕР 150: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3,4-дифторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 150 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3,4-дифторбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.46-7.22 (m, 3H), 4.28 (AB, 2H), 3.69/3.42 (2m, 2H), 3.34/3.1 (m+dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.23/1.77 (2m, 2H), 1.92/1.46 (2m, 2H), 1.59 (квинт., 2H), 1.22/1.09 (2m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. -135.5

ЯМР ³¹P: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 23

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=377.1416 (377.1441)

Элементарный анализ: C=50.40(51.06); H=6.20(6.16); N=7.38(7.44)

ПРИМЕР 151: 3-(4-Аминобутил)-1-[[3-[(диметиламино)метил]-4-гидроксифенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 151 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-(диметиламинометил)-4-гидрокси-бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.45 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.35/4.18 (2*d, 2H), 4.32/4.28 (2*d, 2H), 3.7/3.3 (2*m, 2H), 3.44/3.08 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (d, 6H), 2.2/1.75 (2*m, 2H), 1.9/1.45 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=414.2155 (414.2157)

Элементарный анализ: C=46.97(47.82); H=5.90(6.31); N=7.67(7.97)

ПРИМЕР 152: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-фторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 152 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фторбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.41 (sl, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.52/3.21 (2m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.22/1.77 (2m, 2H), 1.95/1.49 (2m, 2H), 1.61 (квинт., 2H), 1.28/1.14 (2m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. -115

ЯМР ³¹P: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 25.6

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=359.1530 (359.1535)

Элементарный анализ: C=53.34(53.63); H=6.46(6.75); N=7.77(7.82)

ПРИМЕР 153: 3-(4-Аминобутил)-1-[(3-фторфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 153 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 3-фторбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.48 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 4.31 (AB, 2H), 3.71/3.35 (2m, 2H), 3.45/3.12 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.24/1.77 (2m, 2H), 1.93/1.46 (2m, 2H),

1.58 (квинт., 2H), 1.22/1.1 (2m, 2H)

ЯМР ^{19}F : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. -112

ЯМР ^{31}P : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 22.9

5 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 359.1536 (359.1535)

Элементарный анализ: С=53.15(53.63); Н=6.41(6.75); N=7.83(7.82)

ПРИМЕР 154: 3-(4-Аминобутил)-1-[(6-аминопиридин-3-ил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 154 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(Вос-амино)пиридин-5-карбоксальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

10 **ЯМР ^1H :** (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.97 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.18 (AB, 2H), 3.67/3.29 (2m, 2H), 3.42/3.05 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.22/1.77 (2m, 2H), 1.93/1.47 (2m, 2H), 1.59 (квинт., 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 23.2

15 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 357.1696 (357.1691)

Элементарный анализ: С=51.09(50.56); Н=6.51(7.07); N=15.78(15.72)

ПРИМЕР 155: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-феноксифенил)-метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 155 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-

20 феноксибензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.47 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.27-7.09 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 4.27 (AB, 2H), 3.68/3.3 (2m, 2H), 3.46/3.07 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.23/1.76 (2m, 2H), 1.93/1.46 (2m, 2H), 1.6 (квинт., 2H), 1.15 (m, 2H)

25 **ЯМР ^{31}P :** (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 25.8

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 433.1894 (433.1892)

Элементарный анализ: С=61.51(61.10); Н=6.57(6.76); N=6.61(6.48)

ПРИМЕР 156: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

30 Пример 156 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(4-хлорфенил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6/7.52/7.4 (m, 3H), 7.52/7.34 (2d, 4H), 4.35 (AB, 2H), 3.4/3.1 (2m, 2H), 3.17/2.86 (2m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.09/1.64 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

35 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 451.1559 (451.1553)

Элементарный анализ: С=58.24(58.60); Н=5.82(6.26); N=6.48(6.21)

ПРИМЕР 157: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-бромфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 157 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-

40 бромбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.75 (dl, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.45 (tl, 1H), 7.39 (td, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.74/3.43 (2m, 2H), 3.5/3.28 (2m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.24/1.79 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.26/1.1 (2m, 2H)

45 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 419.0732 (419.0735)

Элементарный анализ: С=45.33(45.84); Н=5.29(5.77); N=7.00(6.68)

ПРИМЕР 159: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 159 получают исходя из промежуточного соединения 21 и оксиндол-5-

карбоксальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.35 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7 (d, 1H), 4.35/4.15 (dd, 2H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.6 (dd, 2H), 3.4/3.1 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.45 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.3-1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=396.1692 (396.1688)

Элементарный анализ: C=54.70(54.68); H=6.42(6.63); N=10.57(10.63)

ПРИМЕР 160: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(3-метил-1,2,4-оксациазол-5-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 160 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(3-метил-1,2,4-оксациазол-5-ил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.26 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 4.78/4.36 (2*d, 2H), 4/3.55 (m, 2H), 3.44/3.25 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.31/1.88 (m, 2H), 1.88/1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.22/1.02 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1801 (423.1797)

Элементарный анализ: C=53.57(54.02); H=6.25(6.44); N=12.77(13.26)

ПРИМЕР 161: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 161 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.71 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.3/4.18 (dl, 2H), 3.53/3.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.27/3.03 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.18/1.71 (m, 2H), 2.18/1.43 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.18/1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=489.1903 (489.1878)

Элементарный анализ: C=51.66(51.64); H=5.61(5.78); N=11.25(11.47)

ПРИМЕР 162: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,4-дифторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 162 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 287 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.1 (2*m, 2H), 4.45-4 (m, 2H), 3.7-2.8 (m, 2H), 3.7-2.8 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.15/1.66 (2*m, 2H), 1.88/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.38 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=453.1745 (453.1754)

Элементарный анализ: C=58.27(58.40); H=6.09(6.01); N=6.17(6.19)

ПРИМЕР 163: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-фтор-6-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 163 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фтор-6-(4-гидроксифенил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.52 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.41 (dd, 2H), 3.45/3.09 (m, 2H), 3.16/2.9 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.09/1.64 (m, 2H), 1.86/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1813 (451.1798)

Элементарный анализ: C=58.33(58.66); H=5.35(6.27); N=6.49(6.22)

ПРИМЕР 164: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 164 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 279 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.2-7.9 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6-1 (m, 7H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=461.1854$ (461.1841)

Элементарный анализ: C=60.04(59.99); H=6.06(6.35); N=5.62(6.08)

ПРИМЕР 165: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(6-метоксиридин-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 165 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-(6-метокси-3-пиридинил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.05 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.55-3.3 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.75-1.5 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.2-0.95 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=448.1996$ (448.2001)

Элементарный анализ: C=59.45(59.05); H=6.75(6.76); N=9.12(9.39)

ПРИМЕР 166: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(6-оксо-1Н-пиридин-3-ил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 166 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 237 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300/400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6-7.3 (2*m, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.4-3.05 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2.9 (t, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.25-0.95 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=434.1860$ (434.1844)

Элементарный анализ: C=58.86(58.19); H=6.27(6.51); N=9.89(9.69)

ПРИМЕР 167: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-имиазо[1,2-а]пиридин-3-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 167 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 227 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.98 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.65 (gl, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.45/3.1 (2*m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.12/1.55 (2*m, 2H), 1.8/1.55 (2*m, 2H), 1.55/0.95 (2*m, 2H), 1.28/0.95 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=457.2004$ (457.20046)

Элементарный анализ: C=59.82(60.52); H=5.48(6.40); N=11.98(12.27)

ПРИМЕР 168: 3-(4-Аминобутил)-1-[(2-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 168 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-хлорбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.58/7.53 (2*d, 2H), 7.48/7.4 (2*m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.71/3.41 (2*m, 2H), 3.51/3.28 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.22/1.78 (2*m, 2H), 1.95/1.61 (2*m, 2H), 1.6/1.49 (2*m, 2H), 1.28/1.11 (2*m, 2H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. -25.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=375.1235$ (375.1240)

Элементарный анализ: C=51.58(51.27); H=6.22(6.45); N=7.65(7.47)

ПРИМЕР 169: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(1R)-1-фенилэтил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 169 получают исходя из промежуточного соединения 21 и ацетофенона в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (m, 5H), 4.67 (квадр., 1H), 3.72/3.53 (2*m, 1H), 3.62/3.41 (2*m, 1H), 3.29/3.13 (2*m, 1H), 3.09-2.9 (m, 1H), 3.09-2.9 (m, 2H), 2.28/2.11 (2*m, 1H), 2-1.65 (m, 1H), 2-1.65 (m, 2H), 1.7 (2*d, 3H), 1.7-1.05 (m, 2H), 1.7-1.05 (m, 2H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 26.4/26.2

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=355.1783 (355.1786)

Элементарный анализ: C=58.22(57.62); H=7.85(7.68); N=8.04(7.90)

ПРИМЕР 170: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 170 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-фенилбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂CO-d₆) δ част. на млн. 7.65-7.3 (m, 6H), 4.33 (AB, 2H), 3.43-3 (m, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.06/1.57 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=417.1945 (417.1943)

Элементарный анализ: C=63.68(63.45); H=6.84(7.02); N=6.85(6.73)

ПРИМЕР 171: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(фуран-3-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 171 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 290 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 4H), 6.63 (m, 1H), 4.49/4.4 (2*d, 2H), 3.5/3.22 (2*m, 2H), 3.34/3.01 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.68 (2*m, 2H), 1.69/1.6 (2*m, 2H), 1.59/1.41 (2*m, 2H), 1.18/1.08 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1736 (407.1735)

Элементарный анализ: C=59.20(59.11); H=7.12(6.70); N=7.00(6.89)

ПРИМЕР 172: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(3-гидроксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 172 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 281 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.9 (dl, 1H), 6.85 (sl, 1H), 4.44/4.29 (d, 2H), 3.38/3.13 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 3.13/1.36 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1-1.65 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=433.1895 (433.1892)

Элементарный анализ: C=61.64(61.10); H=6.51(6.76); N=6.73(6.48)

ПРИМЕР 173: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 173 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 220 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.59 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.3 (AB, 2H), 3.37/3.06 (2m, 2H), 3.11/2.81 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.06/1.62 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=469.1470 (469.1459)

Элементарный анализ: C=56.07(56.35); H=5.39(5.80); N=6.03(5.97)

ПРИМЕР 174: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пропан-2-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 174 получают исходя из промежуточного соединения 21 и 2-изопропилбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁵ ЯМР ¹H: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.49 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.39 (dd, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.2/1.18 (2*s, 6H), 1.1 (m, 1H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=383.2097 (383.2099)

Элементарный анализ: C=59.45(59.67); H=8.00(8.17); N=7.60(7.33)

¹⁰ ПРИМЕР 175: 3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3,4-дихлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 175 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 215 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.34 (AB, 2H), 3.45/3.07 (2m, 2H), 3.12/2.83 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.63 (2m, 2H), 1.84/1.33 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=485.1158 (485.1163)

Элементарный анализ: C=54.91(54.44); H=5.37(5.61); N=5.35(5.77)

²⁰ ПРИМЕР 176: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-фенилтиофер-2-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 176 получают исходя из промежуточных соединений 21 и 284 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

²⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (d, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.6 (AB, 2H), 3.52/3.13 (2m, 2H), 3.13/2.73 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.12/1.66 (2m, 2H), 1.81/1.26 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1525 (423.1507)

Элементарный анализ: C=56.76(56.86); H=6.46(6.44); N=7.19(6.63); S=7.30(7.59)

³⁰ Методика G: Хиральное разделение диастереоизомеров промежуточного соединения 20b

Промежуточное соединение 128: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-бензил-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

³⁵ В трехгорлую колбу объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, последовательно под атмосферой аргона вводят ДМСО (30 мл) и 60%-ый NaH (6.78 г, 186.6 ммолей, 1.6 экв.). Колбу выдерживают при комнатной температуре с использованием водяной бани. Раствор промежуточного соединения 204 (41.1 г, 116.7 ммолей, 1.1 экв.) в ДМСО (25 мл) затем добавляют по каплям в течение 5 минут. Затем добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 19 (37.54 г, 106 ммолей) в ДМСО (100 мл), поддерживая температуру ниже 20°C. На самом деле, добавление вызывает значительное нагревание и сильное утолщение реакционной среды. После окончания добавления, затем добавляют 100 мл безводного ТГФ для поддержания перемешивания. Через 3 ч. реакционную смесь охлаждают при помощи бани с ледяной водой и гидролизуют путем добавления 500 мл насыщенного раствора NH₄Cl. После чего смесь экстрагируют посредством AcOEt (3×300 мл). После этого органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (2×300 мл), и сушат над MgSO₄

⁴⁰ перед концентрированием под сниженным давлением, чтобы получить твердое вещество желтоватого цвета (69.94 г), смесь из 4 диастереоизомеров. 4 диастереоизомера промежуточного соединения 20b разделяют на 2,5 кг хиральной колонке типа (R,R)-Whelk-O-1 в партиях по 8 г, каждая партия требует 2 пропускания при следующих

условиях:

1^{-е} пропускание:

Смесь, содержащую 4 диастереоизомера промежуточного соединения 20b (8 г сырого продукта), осаждают на хиральной колонке типа (R,R)-Whelk-O-1 в 2.5 кг, применяя в качестве подвижной фазы ДХМ/гептан (55:45) + 10% NEt₃, чтобы выделить диастереоизомер 4 (присвоенный номер, соответствующий порядку выхода из колонки) промежуточного соединения 20b.

2^{-е} пропускание:

Смесь, содержащую 3 диастереоизомера, оставшихся от промежуточного соединения 20b, осаждают на хиральной колонке типа (R,R)-Whelk-O-1 в 2.5 кг применяя в качестве подвижной фазы МТВЕ + 10% ДЭА, чтобы выделить диастереоизомер 2.

После 9 впрыскиваний, фракции, содержащие диастереоизомеры 2 и 4 промежуточного соединения 20b, затем собирают и выпаривают под сниженным давлением, чтобы получить промежуточное соединение 128 (25.2 г, 40.3 ммолей), четвертичный углерод конфигурации (S) с выходом 38%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (3, 2H).

ИК (см⁻¹): 1760-1680 см⁻¹ (C=O), 1124 см⁻¹ (P=O), 1124 см⁻¹ (C-O-C).

Промежуточное соединение 129: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил) амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

В колбе объемом 500 мл при температуре окружающей среды и под потоком аргона последовательно вводят промежуточное соединение 128 (30.35 г, 48.6 ммолей), этанол (200 мл), Pd/C (3.03 г, 10 мас. %) и 37%-ую HCl (3 мл, 0.8 экв.). Затем аргон заменяют атмосферой водорода. Реакцию подвергают ЖХ/МС. Через 4 ч. реакция является завершенной, и катализатор отфильтровывают на стекловолокне. Фильтрат выпаривают досуха, чтобы получить желтое масло, которое экстрагируют при помощи AcOEt (200 мл) и посредством 10%-го раствора NaHCO₃ (200 мл). После отстаивания, водную fazу экстрагируют при помощи AcOEt (3×100 мл). Органические fazы объединяют, затем промывают насыщенным раствором NaCl (400 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют, чтобы получить промежуточное соединение 129 в виде твердого вещества белого цвета (23.12 г, 43.24 ммолей) с выходом 89%.

ЯМР ¹H: (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 4.01 до 3.88 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.95-2.68 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.3 (s, 9H), 1.27/0.97 (2m, 2H), 1.24/0.97 (2t, 3H).

ИК (см⁻¹): 1715-1692 см⁻¹ (C=O), 1125 см⁻¹, (C-O-C).

ПРИМЕР 177: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 177 получают исходя из промежуточного соединения 128 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.49 (m, 5H), 4.41/4.21 (2d, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.5/3.1 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.22/1.78 (2m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.22/1.1 (2m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=341.1638 (341.1630)

Элементарный анализ: C=56.43(56.46); H=7.33(7.40); N=8.20(8.23)

BC: -45.630 (589 нм, T=20°C, C=1.1)

Промежуточное соединение 131: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)-4-фторфенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 131 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 229 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (2s, 6H), 3.55 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 2-1.75 (m, 4H), 1.45-1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8-0.6 (m, 2H).

ПРИМЕР 179: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 179 получают исходя из промежуточного соединения 131 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1H), 7.2 (td, 1H), 7.1 (m, 1H), 7 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.4/4.25 (2 d, 2H), 3.8 (2s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.2-2.75 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=495.2056 (495.2060)

Элементарный анализ: C=58.64(58.29); H=6.44(6.52); N=5.72(5.67)

BC: -23.170 (589 нм, T=21°C, C=0.8)

Промежуточное соединение 132: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

²⁵ Промежуточное соединение 132 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 272 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.51 (dd, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.18 (td, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (AB, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.72/2.2 (2m, 2H), 2.72/2.32 (2m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 180: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 180 получают исходя из промежуточного соединения 132 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.61 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.41/4.26 (2*d, 2H), 3.35/3.09 (m, 2H), 3.17/2.81 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08/1.64 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=449.2005 (449.2005)

Элементарный анализ: C=61.57(61.60); H=6.53(6.74); N=6.45(6.25)

BC: -15.640 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 133: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 133 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-фенилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52-7.2 (m, 9H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.55/3.36 (AB, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.71/2.32/2.19 (3m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.42/1.34 (2s, 27H), 1.37 (m, 2H), 1.21/1.17 (2t, 3H), 0.68 (m, 2H)

ПРИМЕР 181: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-

1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 181 получают исходя из промежуточного соединения 133 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65-7.3 (m, 9H), 4.3 (AB, 2H), 3.43/3 (m, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.06-1.57 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H) 1.57 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=417.1938 (417.1943)

Элементарный анализ: C=62.99(63.45); H=6.45(7.02); N=6.93(6.73)

¹⁰ Промежуточное соединение 134: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-Бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиrimидин-5-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 134 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 236 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.45-2.15 (2*m, 2H), 2.15-1.7 (m, 2H), 2-1.55 (m, 4H), 1.5-1.25 (3s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.6 (m, 2H)

ПРИМЕР 182: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиrimидин-5-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

²⁰ Пример 182 получают исходя из промежуточного соединения 134 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.7-7.55 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 4.4/4.3 (2d, 2H), 3.6-3.35 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.15-1 (m, 2H)

²⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=419.1855 (419.1848)

Элементарный анализ: C=57.01(57.41); H=6.57(6.50); N=13.45(13.39)

ВС: -20.520 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 135: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-тиоферен-2-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-

³⁰ карбоксилат

Промежуточное соединение 135 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(2-тиенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.62 (d, 1H), 7.45-4.3 (m, 4H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.1-3.9 (квадр., 2H), 3.65/3.45 (d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.4/1.35 (2*s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.5 (m, 2H)

ПРИМЕР 183: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-тиоферен-2-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 183 получают исходя из промежуточного соединения 135 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.5/1.4 (2*d, 2H), 3.5-3.2 (m, 3H), 3-2.85 (m, 3H), 2.15/1.7 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=423.1505 (423.1507)

⁴⁵ Элементарный анализ:

C=57.14(56.86); H=6.12(6.44); N=6.61(6.63); S=7.33(7.59)

ВС: -18.340 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 136: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-3-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-

карбоксилат

Промежуточное соединение 136 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 260 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.59 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.42/7.39 (2td, 2H), 7.27 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.7/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2m, 2H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.42 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.63 (m, 2H)

ПРИМЕР 184: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-3-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁰ Пример 184 получают исходя из промежуточного соединения 136 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.57 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 4.41/4.29 (dd, 2H), 3.44/3.12 (dd, 2H), 3.2/2.86 (dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.67 (2*m, 2H), 1.85/1.35 (2*m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=418.1871 (418.1895)

Элементарный анализ: C=60.35(60.42); H=6.74(6.76); N=9.70(10.07)

BC: -20.940 (589 нм, T=28°C, C=0.9)

²⁰ Промежуточное соединение 137: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(3-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 137 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 222 в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.51 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.2 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52/3.33 (2*d, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.72/2.21 (m, 2H), 2.72/2.32 (m, 2H), 2-1.75 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.69 (m, 2H)

ПРИМЕР 185: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(3-метоксифенил)фенил]метил]-

³⁰ 4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 185 получают исходя из промежуточного соединения 137 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.62 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dl, 1H), 6.96 (sl, 1H), 4.41/4.27 (2*d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.37/3.09 (m, 2H), 3.16/2.83 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.66 (m, 2H), 1.86/1.35 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=465.1941 (465.1949)

Элементарный анализ: C=59.94(59.48); H=6.44(6.51); N=6.11(6.03)

BC: -19.240 (589 нм, T=20°C, C=0.6)

⁴⁰ Промежуточное соединение 138: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 138 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 291 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.55 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.42 (dd, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.63/3.44 (2*d, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98/2.51 (2*m, 2H), 2.64/2.36 (2*m, 2H), 1.91/1.75 (2*m, 2H), 1.75/1.62 (2*m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.59/0.34 (m, 2H)

ПРИМЕР 186: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 186 получают исходя из промежуточного соединения 138 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.3 (d, 2H), 4.4 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=452.1502 (452.1500)

Элементарный анализ: C=55.89(55.82); H=5.56(6.02); N=9.17(9.30)

¹⁰ BC: -5.260 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 139: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 139 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 221 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75/2.21 (2*m, 2H), 2.72/2.33 (2*m, 2H), 2-1.78 (массивный, 2H), 2-1.78 (массивный, 2H), 1.4/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

²⁰ ПРИМЕР 187: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 187 получают исходя из промежуточного соединения 139 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.57 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.19 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.32 (AB, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.33/3.07 (2m, 2H), 3.13/2.8 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.62 (2m, 2H), 1.83/1.32 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=465.1960 (465.1954)

Элементарный анализ: C=59.41(59.48); H=6.76(6.51); N=6.09(6.03)

³⁰ BC: -13.770 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 140: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 140 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 288 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.23 (2*d, 4H), 7.18 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54/3.35 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.74/2.2 (2*m, 2H), 2.74/2.32 (2*m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.71 (m, 2H)

⁴⁰ ПРИМЕР 188: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 188 получают исходя из промежуточного соединения 140 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6-7.35 (m, 4H), 7.33/7.22 (2d, 4H), 4.33 (AB, 2H), 3.33/3.07 (2m, 2H), 3.19/2.8 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06/1.58 (2m, 2H), 1.82/1.32 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=431.2097 (431.2099)

Элементарный анализ: C=64.03(64.17); H=6.92(7.26); N=6.45(6.51)

BC: -13.150 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 141: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 141 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 271 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.49 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.49/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.71/2.2 (2*m, 2H), 2.7/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.4/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.67 (m, 2H)

ПРИМЕР 189: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-фторфенил)фенил]-метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 189 получают исходя из промежуточного соединения 141 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.59 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.14 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.36/3.07 (2m, 2H), 3.16/2.83 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.06/1.58 (2m, 2H), 1.84/1.33 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. -111.4/-114.1

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=453.1750 (453.1754)

Элементарный анализ: C=58.26(58.40); H=5.79(6.01); N=6.18(6.19)

BC: -17.770 (589 нм, T=20°C, C=1.2)

Промежуточное соединение 142: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-фтор-2-пиридин-3-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 142 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 261 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.6 (dd, 1H), 8.58 (dl, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (AB, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.67/2.2 (2m, 2H), 2.67/2.35 (2m, 2H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

ПРИМЕР 190: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фтор-2-пиридин-3-илфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 190 получают исходя из промежуточного соединения 142 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.62 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.46/3.12 (2m, 2H), 3.18/2.87 (2m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.12/1.67 (2m, 2H), 1.88/1.37 (2m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. -111

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=436.1794 (436.1801)

Элементарный анализ: C=57.69(57.93); H=5.69(6.25); N=9.60(9.65)

BC: -19.680 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

⁴⁵ Промежуточное соединение 143: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-метокси-2-фенилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 143 получают исходя из промежуточных соединений

129 и 285 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.47-7.32 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.92 (квадр., 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47/3.27 (dd, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.75/2.28 (dd, 2H), 2.67/2.16 (dd, 2H), 1.85/1.72 (dd, 2H), 1.79 (t, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

ПРИМЕР 191: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-фенилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 191 получают исходя из промежуточного соединения 143 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.54-7.44 (m, 3H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (df, 1H), 4.34/4.19 (2*d, 2H), 3.33/3.05 (2*m, 2H), 3.19/2.78 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.07/1.63 (2*m, 2H), 1.85/1.35 (2*m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.2-1 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=433.1887 (433.1887)

Элементарный анализ: C=60.81(61.10); H=6.31(6.76); N=6.49(6.48)

BC: -39.130 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 144: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-фтор-2-пиридин-4-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

²⁰ Промежуточное соединение 144 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 262 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.65 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.44 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.69/2.21 (2m, 2H), 2.69/2.35 (2m, 2H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.66/0.58 (2m, 2H)

ПРИМЕР 192: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фтор-2-пиридин-4-илфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 192 получают исходя из промежуточного соединения 144 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.63 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.4/4.29 (2*d, 2H), 3.44/3.08 (m, 2H), 3.16/2.88 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.65 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=436.1804 (436.1801)

Элементарный анализ: C=58.11(57.93); H=5.71(6.25); N=9.79(9.65)

BC: -16.250 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 146: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(3-хлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁰ Промежуточное соединение 146 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 213 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.45/7.38/7.25 (3m, 4H), 7.33 (dt, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.53/3.32 (AB, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.76/2.37 (2m, 2H), 2.7/2.25 (2m, 2H), 1.95/1.78 (2m, 2H), 1.82/1.75 (2m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.66/0.57 (2m, 2H)

⁴⁵ ПРИМЕР 194: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 194 получают исходя из промежуточного соединения 146 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.63-7.23 (m, 8H), 4.33 (AB, 2H), 3.42/3.1 (2m, 2H), 3.17/2.82 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.63 (2m, 2H), 1.84/1.34 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 451.1539 (451.1548)

Элементарный анализ: C=58.76(58.60); H=6.46(6.26); N=6.38(6.21)

BC: -15.780 (589 нм, T=20°C, C=1.2)

Промежуточное соединение 147: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[4-хлор-2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 147 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 292 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.5/3.33 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8-2.6 (2m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 2-1.7 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.4-1.3 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

ПРИМЕР 195: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-хлор-2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 195 получают исходя из промежуточного соединения 147 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.55-7.5 (2d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.3 (dd, 2H), 3.35/3.05 (2m, 2H), 3.15/2.8 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.05/1.65 (2m, 2H), 1.8/1.3 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 485.1162 (485.1163)

Элементарный анализ: C=55.11(54.44); H=5.26(5.61); N=5.87(5.77)

BC: -17.410 (589 нм, T=19°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 148: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[2-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 148 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 237 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.1 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.5-7.2 (m, 4H), 6.9 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 3.55/3.35 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2dd, 2H), 1.9/1.8 (2m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

ПРИМЕР 196: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[2-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 196 получают исходя из промежуточного соединения 148 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.05 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7 (d, 1H), 4.3 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.45/3.15 (2m, 2H), 3.2/2.85 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.8/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 448.2009 (448.2001)

Элементарный анализ: C=58.81(59.05); H=6.79(6.76); N=9.31(9.39)

BC: -11.510 (589 нм, T=19°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 149: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 149 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(4-фторфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.47 (dd, 1H), 7.39/7.33 (2*m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.52/3.34 (2*d, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.75/2.21 (2*m, 2H), 2.7/2.35 (2*m, 2H), 1.98-1.72 (m, 2H), 1.98-1.72 (m, 2H), 1.41/1.34 (2*s, 27H), 1.37 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

¹⁰ ПРИМЕР 197: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁰ Пример 197 получают исходя из промежуточного соединения 149 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.6 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.24 (dd, 2H), 4.41/4.29 (dd, 2H), 3.39/3.1 (2*m, 2H), 3.19/2.88 (2*m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.09/1.65 (2*m, 2H), 1.85/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.35 (2*m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=435.1843 (435.1843)

Элементарный анализ: C=60.70(60.82); H=6.56(6.50); N=6.49(6.45)

BC: -23.350 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

²⁰ Промежуточное соединение 150: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(4-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 150 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 220 в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.22 (dt, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4-3.86 (m, 2H), 3.5/3.32 (2*d, 2H), 3.4-3.25 (m, 2H), 2.71/2.21 (2*m, 2H), 2.71/2.35 (2*m, 2H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

³⁰ ПРИМЕР 198: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 198 получают исходя из промежуточного соединения 150 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.62 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.39/4.28 (2*d, 2H), 3.4/3.09 (2*m, 2H), 3.13/2.84 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.65 (2*m, 2H), 1.86/1.36 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=469.1452 (469.1454)

Элементарный анализ: C=56.19(56.35); H=5.57(5.80); N=5.97(5.97)

BC: -12.560 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

⁴⁰ Промежуточное соединение 151: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-нафталин-1-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 151 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 228 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8 (m, 2H), 7.65-7.2 (m, 9H), 3.85 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.35-3 (2dd, 2H), 2.65/2.2 (2m, 2H), 2.5/2 (2m, 2H), 1.9-1.5 (m, 4H), 1.4 (2s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.3 (2s, 9H), 1.1 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

⁴⁵ ПРИМЕР 199: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-нафталин-1-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 199 получают исходя из промежуточного соединения 151 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8 (m, 2H), 7.75-7.3 (m, 9H), 4.35-3.8 (2dd, 2H), 3.4/2.95 (2m, 2H), 3.2/2.7 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.05/1.55 (2m, 2H), 1.75/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.2-0.7 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=467.2109 (467.2099)

Элементарный анализ: C=66.50(66.94); H=6.26(6.70); N=6.08(6.00)

BC: -25.420 (589 нм, T=19°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 152: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбокси)амино]бутил}-1-[(2-трет-бутилфенил)метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 152 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-трет-бутилбензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.6-7.15 (3m, 4H), 4 (m, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3-2.75 (2m, 2H), 2.5 (dd, 2H), 2.4 (m, 2H), 2-1.85 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.4 (t, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.95-0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 200: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[(2-трет-бутилфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 200 получают исходя из промежуточного соединения 152 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.57/7.46 (2m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (AB, 2H), 3.68/3.41 (2m, 2H), 3.46/3.22 (2m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.46 (2m, 2H), 1.56 (квинт., 2H), 1.35 (s, 9H), 1.13 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=397.2253 (397.2256)

Элементарный анализ: C=61.19(60.59); H=8.40(8.39); N=7.29(7.07)

BC: -41.120 (589 нм, T=19°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 153: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-фтор-3-метоксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 153 получают исходя из промежуточных соединений

129 и 273 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.51 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52/3.35 (2*d, 2H), 3.4-3.25 (m, 2H), 2.72/2.21 (2*m, 2H), 2.72/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ПРИМЕР 201: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-фтор-3-метоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 201 получают исходя из промежуточного соединения 153 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.4/4.3 (2*d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.2-3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.2-1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=483.1854 (483.1855)

Элементарный анализ: C=57.37(57.26); H=5.95(6.06); N=5.86(5.81)

BC: -21.910 (589 нм, T=21°C, C=1.1)

Промежуточное соединение 154: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-изохинолин-4-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 154 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 264 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.35 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.6 (2*d, 1H), 7.5 (2*t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3.32/3.2/3.05 (m, 2H), 2.62/2.2 (m, 2H), 2.58/2 (m, 2H), 1.8-1.25 (m, 6H), 1.6 (m, 2H), 1.42/1.4 (2*s, 18H), 1.32/1.3 (2*s, 9H), 1.1 (m, 3H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 44.94

ПРИМЕР 202: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-изохинолин-4-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 202 получают исходя из промежуточного соединения 154 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 9.3 (s, 1H), 8.35/8 (2*s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8-7.4 (m, 7H), 4.4-3.8 (2AB, 2H), 3.6-3.2/3 (m, 2H), 3.1/2.7 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.1/1.55 (m, 2H), 1.75/1.25 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15-0.75 (m, 2H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 25.29

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 468.2046 (468.2047)

Элементарный анализ: C=64.83(64.23); H=5.86(6.47); N=9.17(8.99)

Промежуточное соединение 155: трет-Бутил (3S)-3-{[бис{трет-бутоксикарбонил}амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 155 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 244 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.2 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.45-7.3 (2m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7 (dd, 1H), 6.8 (sl, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6/3.35 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.35 (dd, 2H), 2.7/2.25 (2m, 2H), 1.95/1.75 (2m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.5 (m, 2H)

ПРИМЕР 203: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 203 получают исходя из промежуточного соединения 155 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.18 (d, 1H), 7.65-7.35 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.65-3 (m, 3H), 3-2.8 (m, 3H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 448.1989 (448.2001)

Элементарный анализ: C=59.15(59.05); H=6.25(6.76); N=9.64(9.39)

BC: -11.440 (589 нм, T=19.5°C, C=0.9)

ПРИМЕР 204: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(2-оксо-1Н-пиридин-4-ил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 204 получают исходя из промежуточного соединения 155 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.65-7.3 (m, 4H), 7.6 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.35 (dd, 2H), 3.5 (2m, 2H), 3.25/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.15/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 434.1838 (434.1 839)

Элементарный анализ: C=58.88(58.19); H=6.31(6.51); N=9.95(9.69)

BC: -10.530 (589 нм, T=19°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 156: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-{2-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]бензил}-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 156 получают исходя из промежуточных соединений

⁵ 129 и 293 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.6 (d, 1H), 7.6-7.2 (m, 4H), 6.3 (d, 1H), 4.9-4.8 (dd, 1H), 4-3.8 (m, 4H), 3.5-3.2 (m, 4H), 2.85-2.6 (m, 2H), 2.5-2.1 (m, 3H), 2-1.65 (m, 6H), 1.5-1.25 (m, 5H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.85-0.6 (m, 2H)

ПРИМЕР 205: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[2-(1Н-пиразол-3-ил)

¹⁰ бензил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 205 получают исходя из промежуточного соединения 156 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300/400/500 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.62 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.32/4.05 (dd, 2H), 3.59/3.19 (dd, 2H), 3.33/2.93 (dd, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.11/1.61 (2*m, 2H), 1.73/1.29 (2*m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.04/0.88 (2*m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=407.1843 (407.1848)

Элементарный анализ: C=56.28(56.15); H=6.42(6.70); N=13.82(13.79)

BC: -84.390 (589 нм, T=19°C, C=1.1)

Промежуточное соединение 157: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[2-(2-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 157 получают исходя из промежуточных соединений ²⁵ 129 и 253 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65-7.4 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.95-1.7 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.45/1.35 (2*s, 27H), 1.15 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)

ЯМР ¹⁹F: (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -114.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=753.3436 (753.3441)

ПРИМЕР 206: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[2-(2-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 206 получают исходя из промежуточного соединения 157 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7-7.35 (m, 4H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.7-3 (m, 3H), 3-2.7 (m, 3H), 2.2-2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.45-1 (m, 3H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=469.1456 (469.1454)

Элементарный анализ: C=56.86(56.35); H=5.21(5.80); N=5.91(5.97)

BC: -15.060 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 158: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[2-(2,3-диметоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 158 получают исходя из промежуточного соединения ⁴⁵ 129 и 2-(2,3-диметоксифенилбензальдегида) в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5 (m, 1H), 7.35-7.2 (2m, 2H), 7.1 (m,

1H), 7.05-7 (2m, 2H), 6.7 (dd, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 2.7/2.4 (2m, 2H), 2.65/2.2 (2m, 2H), 1.95-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.9 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=761.4136 (761.4142)

⁵ ПРИМЕР 207: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,3-диметоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 207 получают исходя из промежуточного соединения 158 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.65-7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.9-6.8 (2dd, 1H), 4.35-3.9 (2dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.7-2.65 (m, 4H), 3.4-3.35 (2s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.5-1.6 (m, 4H), 1.6 (m, 2H), 1.5-0.9 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=477.2149 (477.2154)

Элементарный анализ: C=61.06(60.50); H=6.99(6.98); N=5.97(5.88)

¹⁵ Промежуточное соединение 159: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-гидрокси-1-[[2-(2-метилсульфонилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 159 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(2-метилсульфонилфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁰ ЯМР ¹H: (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.1 (d, 1H), 7.8-7.65 (2*m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.5-3.25 (m, 4H), 3.1 (dd, 1H), 2.9-2.6 (2*m, 2H), 2.85 (2*s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2-1.65 (m, 4H), 1.5-1.3 (4s, 27H), 1.2 (m, 3H), 0.75 (m, 2H)

²⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=779.3696 (779.3701)

ПРИМЕР 208: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(2-метилсульфонилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 208 получают исходя из промежуточного соединения 159 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.2 (d, 1H), 7.9/7.8 (2*m, 2H), 7.8-7.4 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 4.4-3.8 (4d, 2H), 3.8-3.5 (m, 1H), 3.5-2.85 (m, 5H), 3.1/3 (2*s, 3H), 2.4-1.85 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.6-1.1 (m, 3H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=495.1716 (495.1713)

Элементарный анализ:

³⁵ C=55.39(55.86); H=5.77(6.32); N=5.61(5.66); S=6.24(6.48)

Промежуточное соединение 160: трет-бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 160 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 240 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8-7.3 (m, 11H), 3.9 (m, 2H), 3.6/3.4 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.3 (2dd, 2H), 2.7/2.2 (2m, 2H), 1.9/1.7 (2m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

⁴⁵ ПРИМЕР 209: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 209 получают исходя из промежуточного соединения 160 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 8-7.4 (m, 11H), 4.35 (dd, 2H), 3.35/3 (2m, 2H),

3.1/2.7 (2dd, 2H), 2.8 (m, 2H), 2/1.6 (2m, 2H), 1.75/1.2 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.9 (m, 2H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=467.2095 (467.2099)

Элементарный анализ: C=67.07(66.94); H=6.46(6.70); N=5.88(6.00)

BC: -8.570 (589 нм, T=19°C, C=0.8)

⁵ Промежуточное соединение 161: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[4-хлор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

¹⁰ Промежуточное соединение 161 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-хлор-2-(4-фторфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5/3.3 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.2 (2*m, 2H), 2.67/2.35 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 44.88, -113.8

ПРИМЕР 210: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-хлор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

²⁰ Пример 210 получают исходя из промежуточного соединения 161 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.57 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 4.4/4.27 (AB, 2H), 3.38/3.1 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.09/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 25.4, -110.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=469.1455 (469.1454)

Элементарный анализ:

C=56.27(56.35); H=5.43(5.80); N=5.97(5.97); Cl=7.28(7.56)

BC: -28.440 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

³⁰ Промежуточное соединение 162: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 162 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 265 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.6 (sl, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.12 (td, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.81 (d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.5/3.3 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.2 (2*m, 2 H), 2.67/2.35 (2*m, 2 H), 2-1.7 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 45.1, -114.8

⁴⁰ ПРИМЕР 211: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-гидроксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 211 получают исходя из промежуточного соединения 162 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.47 (dd, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 7.09 (td, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 4.3/4.16 (AB, 2 H), 3.23/2.98 (m, 2 H), 3/2.7 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 1.96/1.55 (m, 2 H), 1.72/1.21 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 0.95 (m, 2 H)

ЯМР ³¹P: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 25.4, -113

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1794 (451.1793)

Элементарный анализ: С=58.16(58.66); Н=5.71(6.27); N=6.30(6.22)

ВС: -16.520 (589 нм, Т=20°C, С=0.9)

Промежуточное соединение 163: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)аминогруппа]бутил}-4-этокси-1-[4-фтор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-4-оксо-1,4-

⁵ азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 163 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 250 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8 (s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.05 (td, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.6/3.4 (dd, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3/2.35 (2 m, 2 H), 2.8/2.45 (2 m, 2 H), 2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

ПРИМЕР 212: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[4-фтор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁵ Пример 212 получают исходя из промежуточного соединения 163 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.81 (s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.6 (dd, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 4.45 (dd, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.5/3.25 (2m, 2 H), 3.3/3 (2m, 2 H), 3 (m, 2 H), 2.1/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H)

²⁰ ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. -110.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=439.1905 (439.1910)

Элементарный анализ: С=54.79(54.79); Н=6.05(6.44); N=12.61(12.78)

ВС:-18.620 (589 нм, Т=19°C, С=0.9)

Промежуточное соединение 164: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)аминогруппа]бутил}-4-этокси-1-[4-фтор-2-тиофен-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 164 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 246 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.66 (dd, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 7.16 (td, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.63/3.4 (dd, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.88/2.32 (2m, 2 H), 2.79/2.42 (dd, 2 H), 2.05-1.9 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.39 (s, 18 H), 1.33 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.7-0.4 (2m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -113.9

³⁵ ПРИМЕР 213: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[4-фтор-2-тиофен-2-илфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 213 получают исходя из промежуточного соединения 164 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65 (dd, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.2 (td, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 4.5 (dd, 2 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.3/2.9 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.75 (2m, 2 H), 1.85/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -110

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=441.1405 (441.1413)

Элементарный анализ:

⁴⁵ С=54.66(54.54); Н=5.90(5.95); N=6.35(6.36); S=7.27(7.28)

ВС: -13.110 (589 нм, Т=19.5°C, С=0.7)

Промежуточное соединение 165: трет-Бутил (3S)-3-{4-бис(трет-бутоксикарбонил)аминогруппа]бутил}-4-этокси-1-[(2-изохинолин-5-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-

карбоксилат

Промежуточное соединение 165 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 216 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.4 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.6-7.4 (m, 3 H), 7.2 (m, 1 H), 7.15 (2*d, 1 H), 3.95-3.7 (m, 2 H), 3.5-3 (m, 4 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 2.7-2.4 (m, 2 H), 2.2 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 1.7-1.5 (m, 1 H), 1.5-1.25 (4s, 27 H), 1.1 (t, 3 H), 0.75-0.5 (m, 2 H)

ПРИМЕР 214: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-изохинолин-5-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁰ Пример 214 получают исходя из промежуточного соединения 165 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 9.25 (s, 1 H), 8.3 (dd, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.85-7.55 (m, 5 H), 7.35 (m, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 4.45-3.8 (4d, 2 H), 3.65-3.05 (m, 2 H), 3.05-2.8 (m, 3 H), 2.7 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.7-1.5 (m, 3 H), 1.35-0.6 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=468.2051 (468.2047)

Элементарный анализ: C=64.96(64.23); H=6.08(6.47); N=9.03(8.99)

Промежуточное соединение 166: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутилоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-фтор-2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

²⁰ Промежуточное соединение 166 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 247 в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8-7.9 (m, 3 H), 7.9 (sl, 1 H), 7.6-7.5 (m, 4 H), 7.25 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.6/3.4 (dd, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.75/2.3 (2m, 2 H), 2.7/2.2 (2m, 2 H), 1.9/1.75 (2m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.3 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

ПРИМЕР 215: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фтор-2-нафталин-2-илфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁰ Пример 215 получают исходя из промежуточного соединения 166 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.08 (d, 1 H), 8 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 4.65-4.2 (m, 2 H), 3.35/3.05 (2m, 2 H), 3.05/2.8 (2m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2/1.65 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=485.2002 (485.2005)

Элементарный анализ: C=63.97(64.45); H=6.21(6.24); N=5.93(5.78)

BC: -6.790 (589 нм, T=19°C, C=0.7)

Промежуточное соединение 167: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутилоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(1-бензотиофен-2-ил)-4-фторфенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

⁴⁰ Промежуточное соединение 167 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 217 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.05 (d, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.75 (d, 1 H), 3.5 (d, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 2.45 (dd, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.05-1.6 (m, 4 H), 1.42 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 1 H), 0.55 (m, 1 H)

ПРИМЕР 216: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(1-бензотиофен-2-ил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 216 получают исходя из промежуточного соединения 167 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.95/7.9 (2*d, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.4 (s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 4.55/4.4 (2*d, 2 H), 3.6-3.4 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6-0.85 (m, 5 H)
ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=491.1565 (491.1564)

Элементарный анализ:

C=59.10(58.77); H=5.38(5.75); N=5.84(5.71); S=6.42(6.54)

BC: 0.930 (589 нм, T=20.5°C, C=1.0)

¹⁰ Промежуточное соединение 168: трет-Бутал (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[4-фтор-2-(1-метил-1Н-имида́зол-5-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 168 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 248 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.75 (s, 1 H), 7.56 (2d, 1 H), 7.29 (2t, 1 H), 7.15 (2d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.5-3.25 (m, 4 H), 3.4 (s, 3 H), 2.9/2.2 (2m, 2 H), 2.65/2.3 (2m, 2 H), 1.95/1.85 (2m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (2s, 18 H), 1.35 (2s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 1.1-0.65 (m, 2 H)

²⁰ ПРИМЕР 217: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[4-фтор-2-(1-метил-1Н-имида́зол-5-ил)бензил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 217 получают исходя из промежуточного соединения 168 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.8 (s, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.33 (td, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.1 (s, 1 H), 4.25/4.18 (AB, 2 H), 3.6/3.2 (2m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.3/3 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.12/1.71 (2m, 2 H), 1.9/1.42 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. -109.75

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=439.1905 (439.1905)

Элементарный анализ: C=54.41 (54.79); H=6.12(6.44); N=12.74(12.78)

BC: -27.720 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

Промежуточное соединение 169: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[4-хлор-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 169 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-хлор-2-(4-метилфенил)бензальдегида в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 7.52 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.25 (dd, 4 H), 7.2 (d, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.5/2.8 (dd, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.75/2.2 (2m, 2 H), 2.65/2.3 (2dd, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.95/1.8 (2m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H)

ПРИМЕР 218: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-хлор-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 218 получают исходя из промежуточного соединения 169 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.58 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 4.4/4.25 (AB, 2 H), 3.35/3.1 (2m, 2 H), 3.2/2.81 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.09/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺- 465.1707 (465.1704)

Элементарный анализ: C=60.11(59.42); H=6.34(6.50); N=6.09(6.03)

BC: -26.100 (589 нм, T=20°C, C=0.3)

Промежуточное соединение 170: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)

⁵ амино]бутил}-1-[2-(1,2-диметил-1Н-имида^зол-5-ил)-4-фторбензил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 170 получают исходя из промежуточных соединений

129 и 274 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁰ ЯМР ¹H: (300/400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.55 (dd, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7 (d, 1

H), 6.75 (s, 1 H), 4.05-3.7 (m, 4 H), 3.5-3.3 (2*d, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3-2.2 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2-1.3 (m, 6 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (m, 3 H), 0.85 (m, 2 H)

ПРИМЕР 219: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[2-(1,2-диметил-1Н-имида^зол-5-ил)-4-фторбензил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

¹⁵ Пример 219 получают исходя из промежуточного соединения 170 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (dd, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.4 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.3 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=453.2058 (453.2061)

Элементарный анализ: C=46.18(47.29); H=5.24(5.86); N=10.02(10.50)

BC: -28.200 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 171: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[4-фтор-2-имида^зо[1,2-а]пиридин-3-илфенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 171 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 234 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ¹H: (300 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.9 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H),

³⁰ 7.35-7.2 (m, 3 H), 6.9 (m, 1 H), 3.9 (квадр., 2 H), 3.35 (t, 2 H), 3.35/3.25 (2*d, 2 H), 2.8-2.4 (m, 3 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9-1.6 (m, 3 H), 1.5-1.3 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H), 1-0.75 (m, 2 H)

ПРИМЕР 220: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[4-фтор-2-имида^зо[1,2-а]пиридин-3-илфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁵ Пример 220 получают исходя из промежуточного соединения 171 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.05 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.7 (d, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7 (m, 1 H), 4.6-4 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.8 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.3 (m, 1 H), 0.95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=475.1906 (475.1905)

Элементарный анализ: C=58.69(58.22); H=5.71(5.95); N=11.94(11.81)

BC: -27.190 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 172: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[4-фтор-2-(2-метокси пиридин-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 172 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 249 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.23 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.26 (td, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.85 (sl, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.53/3.34 (dd, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.74/2.24 (2m, 2 H), 2.68/2.37 (2dd, 2 H), 1.93/1.75 (2m, 2 H), 1.86-1.66 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.36 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19 (2m, 2 H), 0.69/0.61 (t, 3 H)

⁵ ПРИМЕР 221: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(2-метоксиридин-4-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 221 получают исходя из промежуточного соединения 172 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.17 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.32 (dd, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.45/3.07 (2m, 2 H), 3.17/2.84 (2m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=466.1905 (466.1902)

Элементарный анализ: C=56.79(56.77); H=6.15(6.28); N=8.94(9.03)

BC: -9.530 (589 нм, T=19°C, C=1.0)

¹⁵ ПРИМЕР 222: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(2-оксо-1Н-пиридин-4-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 222 получают исходя из промежуточного соединения 172 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.64 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 4.3 (dd, 2 H), 3.51/3.15 (2m, 2 H), 3.24/2.95 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.13/1.7 (2m, 2 H), 1.86/1.38 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. -109.6

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=452.1745 (452.1745)

Элементарный анализ: C=56.06(55.87); H=5.96(6.031; N=9.21(9.31)

BC: -10.270 (589 нм, T=19°C, C=0.9)

²⁵ Промежуточное соединение 173: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 173 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 266 в соответствии с описанной выше методикой F.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.4 (s, 1 H), 7.2 (s, 4 H), 7.2 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.7 (t, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.4 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.8 (m, 3 H), 2.7 (dd, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 3 H), 1.35 (2s, 18 H), 1.25 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.75 (m, 2 H)

³⁵ ПРИМЕР 223: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 223 получают исходя из промежуточного соединения 173 в соответствии с описанной выше методикой D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.47 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.32/4.19 (AB, 2 H), 3.32/3.05 (2m, 2 H), 3.18/2.77 (2m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.09/1.68 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=447.2045 (447.2043)

Элементарный анализ: C=62.20(61.87); H=6.77(7.00); N=6.19(6.27)

BC: -32.320 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

Промежуточное соединение 174: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)

амино]бутил}-4-этокси-1-[4-метокси-2-(имиазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 174 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 267 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.98 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.5 (s, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.9 (t, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.35/3.19 (AB, 2 H), 2.7/2.25 (m, 2 H), 2.62/2.1 (m, 2 H), 1.85/1.7 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.3 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

ПРИМЕР 224: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[4-гидрокси-2-(имиазо

¹⁰ [1,2-*a*]пиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 224 получают исходя из промежуточного соединения 174 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.96 (df, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.4/3.02 (m, 2 H), 3.02/2.72 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1/1.6 (m, 2 H), 1.75/1.22 (m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=473.1950 (473.1948)

Элементарный анализ: C=58.82(58.47); H=6.00(6.19); N=11.80(11.86)

²⁰ BC: -34.930 (589 нм, T=18°C, C=0.9)

Промежуточное соединение 175: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-метокси-2-пиридин-4-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 175 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 268 в соответствии с описанной выше методикой F.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 8.61 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.49/3.3 (AB, 2 H), 2.73/2.18 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 2.67/2.3 (m, 2 H), 1.95-1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.35 (2s, 18 H), 1.22 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 0.69/0.55 (m, 2 H)

³⁰ ПРИМЕР 225: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-пиридин-4-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 225 получают исходя из промежуточного соединения 175 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 8.6 (d, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.31/4.2 (AB, 2 H), 3.41/3.05 (m, 2 H), 3.15/2.8 (m, 2 H), 2.97 (m, 2 H), 2.09/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=434.1841 (434.1839)

Элементарный анализ: C=58.51(58.19); H=5.87(6.51); N=9.77(9.69)

BC: -28.730 (589 нм, T=18°C, C=0.6)

⁴⁰ Промежуточное соединение 176: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[4-фтор-2-(3-фторфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 176 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 269 в соответствии с описанной выше методикой F.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.52-7.08 (m, 7 H), 3.92 (m, 2 H), 3.51/3.32 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.21 (m, 2 H), 2.69/2.36 (m, 2 H), 2-1.85 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.34 (m, 2 H), 1.31 (s, 9 H), 1.18 (m, 3 H), 0.65 (t, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -112/-114

ПРИМЕР 226: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(3-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 226 получают исходя из промежуточного соединения 176 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.65 (dd, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.25-7.1 (m, 3 H), 4.4 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.5-3.35 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 453.1748 (453.1749)

Элементарный анализ: C=58.06(58.40); H=6.00(6.01); N=6.14(6.19)

BC: -15.830 (589 нм, T=20.5°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 177: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[(4-гидрокси-2-тиофен-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 177 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 255 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.55 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.8 (s, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4 (m, 2 H), 3.5 (d, 1 H), 3.3 (d, 1 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95-2.8 (m, 2 H), 2.4 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.05-1.8 (m, 4 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.3 (m, 2 H), 1.2 (t, 3 H), 0.65 (m, 2 H)

ПРИМЕР 227: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-тиофен-2-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 227 получают исходя из промежуточного соединения 177 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.55 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 4.45 (d, 1 H), 4.35 (d, 1 H), 3.55-3.4 (m, 1 H), 3.35-3.25 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.9 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.2 (m, 1 H), 1.1 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=$ 439.1450 (439.1451)

Элементарный анализ:

C=55.29(54.78); H=6.41(6.21); N=6.46(6.39); S=7.06(7.31)

BC: -36.090 (589 нм, T=20.5°C, C=1.0)

Промежуточное соединение 178: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-1-[[2-(4-фторфенил)-4-гидроксифенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 178 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 270 в соответствии с описанной выше методикой F.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.5 (sl, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.75 (dd, 2 H), 6.6 (d, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.31/3.21 (AB, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.72/2.12 (2*m, 2 H), 2.67/2.3 (2*m, 2 H), 2-1.8 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.18 (t, 3 H), 0.7 (m, 2 H).

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. -114.8

ПРИМЕР 228: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-фторфенил)-4-гидроксифенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 228 получают исходя из промежуточного соединения 178 в соответствии с

описанной выше методикой D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.47 (d, 1 H), 7.32 (dd, 2 H), 7.22 (dd, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.32/4.2 (AB, 2 H), 3.37/3.05 (m, 2 H), 3.15/2.8 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.09/1.65 (m, 2 H), 1.85/1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.1 (m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. -113.5

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=451.1792 (451.1793)

Элементарный анализ: C=58.29(58.66); H=6.12(6.27); N=6.20(6.22)

BC: -36.630 (589 нм, T=21°C, C=1.0)

¹⁰ Промежуточное соединение 179: трет-Бутил (3S)-3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)-4-гидроксифенил]метил]-4-этокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 179 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 256 в соответствии с описанной выше методикой F.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.4 (m, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 6.7 (dd, 1 H), 6.6 (dd, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.8 (2s, 6 H), 3.4/3.25 (2d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 2.8 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.3 (dd, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.8 (m, 3 H), 1.4/1.25 (2m, 2 H), 1.4 (s, 18 H), 1.35 (s, 9 H), 1.2 (t, 3 H), 0.75 (квинт, 2 H)

ПРИМЕР 229: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)-4-гидроксифенил]

²⁰ метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 229 получают исходя из промежуточного соединения 179 в соответствии с описанной выше методикой D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.05 (s, 1 H), 7-6.85 (dd; d, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.25 (dd, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 3.2 (d, 1 H), 3.05 (d, 1 H), 3-2.85 (m, 1 H), 2.8-2.65 (m, 1 H), 2.45-2.25 (m, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.3-1.15 (m, 3 H), 0.9 (m, 1 H), 0.8 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI-HR+/-: [M+H]+=493.2098 (493.2098)

Элементарный анализ: C=58.52(58.53); H=6.32(6.75); N=5.48(5.69)

BC: -32.470 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

³⁰ ПРИМЕР 230: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидроксифенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 230 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-гидроксибензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

³⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.32 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), центрированный при 4.2 (AB, 2 H), 3.7/3.28 (2m, 2 H), 3.45/3.05 (2dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.21/1.75 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.22/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=357.1577 (357.1574)

Элементарный анализ: C=54.12(53.93); H=6.96(7.07); N=7.93(7.86)

BC: -56.580 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

⁴⁰ ПРИМЕР 231: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 231 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(4-хлорфенил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁴⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D2O) δ част. на млн. 7.59 (m, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 4.33 (AB, 2 H), 3.39/3.08 (2m, 2 H), 3.15/2.83 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.07/1.62 (2m, 2 H), 1.83/1.34 (2m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=451.1541 (451.1553)

Элементарный анализ: C=58.91(58.60); H=6.12(6.26); N=5.85(6.21)
 BC:-10.140 (589 нм, T=20°C, C=0.8)

ПРИМЕР 232: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-[2-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-ил]фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

5 Пример 232 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.63/7.46 (m, 4 H), 6.81 (s, 1 H), 4.21 (AB, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.5/3.19 (2m, 2 H), 3.26/3 (2m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.15/1.69 (2m, 2 H), 1.87/1.4 (2m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. -61.8

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=489.1869 (489.1878)

Элементарный анализ: C=51.64(51.64); H=6.03(5.78); N=11.47(11.47)

15 BC: -27.030 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

ПРИМЕР 233: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[[2-(трифторметил)фенил]метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 233 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-трифторметилбензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

20 ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.88-7.6 (m, 4 H), 4.51 (AB, 2 H), 3.69/3.43 (2m, 2 H), 3.48/3.25 (2m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.22/1.78 (2m, 2 H), 1.93/1.49 (2m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.23/1.09 (2m, 2 H)

ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. -58.3

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=409.1492 (409.1499)

25 Элементарный анализ: C=49.52(50.0); H=5.85(5.92); N=7.00(6.86)

BC:-38.120 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

ПРИМЕР 234: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[(4-фтор-2-пиридин-5-илфенил)метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

30 Пример 234 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-фтор-(2-пиридин-5-ил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 9.2 (s, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.35 (td, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 4.38/4.28 (2*d, 2 H), 3.5/3.15 (2*m, 2 H), 3.25/2.9 (2*m, 2 H), 2.9 (t, 2 H), 2.1/1.6 (2*m, 2 H), 1.85/1.6 (2*m, 2 H), 1.6/1.1 (2*m, 2 H), 1.38/1.1 (2*m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=437.1740 (437.1753)

Элементарный анализ: C=54.96(55.04); H=4.82(6.00); N=12.78(12.84)

BC:-23.070 (589 нм, T=20°C, C=1.1)

ПРИМЕР 235: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

40 Пример 235 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 280 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.35 (m, 4 H), 7.65 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.25/4.15 (dd, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.3/3 (dd, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15/1.7 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.3-1 (m, 2 H)

45 ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=421.1998 (421.2004)

Элементарный анализ: C=57.19(57.13); H=7.08(6.95); N=13.43(13.33)

BC:-29.970 (589 нм, T=19.5°C, C=1.0)

ПРИМЕР 236: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]

метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 236 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 277 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.39 (td, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 4.25/4.13 (AB, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.48/3.18 (m, 2 H), 3.29/3 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.17/1.7 (m, 2 H), 1.9/1.41 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=439.1903 (439.1905)

Элементарный анализ: C=54.74(54.79); H=6.38(6.44); N=12.57(12.78)

BC: -26.790 (589 нм, T=21°C, C=1.0)

¹⁰ ПРИМЕР 237: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[(2-имидаzo[1,2-а]пиридин-3-илфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 237 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 227 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.98 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.45/3.1 (2*m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.12/1.55 (2*m, 2 H), 1.8/1.55 (2*m, 2 H), 1.55/0.95 (2*m, 2 H), 1.28/0.95 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=457.1993 (457.1999)

Элементарный анализ: C=60.73(60.52); H=6.00(6.40); N=12.29(12.27)

BC: -33.550 (589 нм, T=19°C, C=0.9)

²⁰ ПРИМЕР 238: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(3-гидроксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 238 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 254 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.5-3.3 (m, 1 H), 3.25-3 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

³⁰ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.1794 (451.1793)

Элементарный анализ: C=58.81(58.66); H=5.81(6.27); N=6.19(6.22)

BC: -19.520 (589 нм, T=21°C, C=1.0)

³⁵ ПРИМЕР 239: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(6-метоксицирдин-3-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 239 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-фтор-2-(6-метокси-3-цирдинил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.1 (d, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.4/4.3 (2 d, 2 H), 3.9 (s, 3 H), 3.45 (m, 1 H), 3.2 (dd, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=466.1903 (466.1902)

Элементарный анализ: C=57.18(56.77); H=6.17(6.28); N=9.05(9.03)

BC: -11.850 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

⁴⁵ ПРИМЕР 240: (35)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[2-(6-гидроксицирдин-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 240 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(6-метокси-3-цирдинил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.55-7.4 (2m, 4 H), 6.7 (d, 1 H), 4.4 (2 d коал., 2 H), 3.5 (m, 1 H), 3.3 (dd, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=434.1840$ (434.1839)

Элементарный анализ: C=58.14(58.19); H=6.38(6.51); N=9.60(9.69)

BC: -8.440 (589 нм, T=20°C, C=0.8)

ПРИМЕР 241: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(6-гидроксиридин-3-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 241 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-фтор-2-(6-метокси-3-пиридинил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7 (dd, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.3 (td, 1 H), 7.2 (dd, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 4.35 (2 d коал., 2 H), 3.5 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.6 (квинт, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=452.1746$ (452.1745)

Элементарный анализ: C=55.62(55.87); H=5.85(6.03); N=9.16(9.31)

BC: -7.630 (589 нм, T=20°C, C=0.7)

ПРИМЕР 242: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[4-гидрокси-2-(6-метоксиридин-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 242 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 230 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.95 (d, 1 H), 7.6 (dd, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 6.9 (m,

25 2 H), 6.7 (d, 1 H), 4.2-4.1(2d., 2 H), 3.8 (s, 3 H), 3.3-2.95 (2m, 2 H), 3.1-2.7 (2m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.0-1.5 (2m, 2 H), 1.75-1.25 (2m, 2 H), 1.5 (m, 2 H), 1.0 (m, 2 H)

Элементарный анализ: C=56.79(57.01); H=6.62(6.52); N=8.99(9.07)

BC: -27.320 (589 нм, T=20°C, C=0.8)

ПРИМЕР 243: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-оксо-1,3-

30 дигидробензимидазол-5-ил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 243 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-оксо-1,3-дигидробензотиазол-5-карбальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.25 (s, 1 H), 7.2 (m, 2 H), 4.45 (d, 1 H), 4.25

35 (d, 1 H), 3.8-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.4 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.1 (dd, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.3-2.15 (m, 1 H), 2-1.85 (m, 1 H), 1.85-1.7 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.55-1.4 (m, 1 H), 1.3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=397.1635$ (397.1635)

ПРИМЕР 244: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(6-метоксиридин-2-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

40 Пример 244 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 231 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ^1H : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.2 (t, 1 H), 7.8 (dd, 1 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.55

(m, 2 H), 7.2 (d, 1 H), 4.7 (d, 1 H), 4.5 (d, 1 H), 4.2 (s (+m, 3 H), 3.9 (m, 1 H), 3.6 (m, 3 H), 3.2 (t (+m, 2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 1 H), 1.4/1.3 (2m, 2 H)

ЯМР ^{19}F : (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. -110.9

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $=466.1901$ (466.1902)

Элементарный анализ: C=57.09(56.77); H=6.16(6.28); N=8.87(9.03)

BC: -69.790 (589 нм, T=19°C, C=0.8)

ПРИМЕР 245: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(1,3-тиазол-2-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 245 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 232 в соответствии

⁵ с описанными выше методиками F и D.

¹⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8 (d, 1 H), 7.7 (m, 2 H), 7.7 (dd, 1 H), 7.3 (td, 1 H), 4.5 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.15 (dd, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 1.85 (m, 2 H), 1.55 (m, 3 H), 1.2 (m, 1 H), 1 (m, 1 H) ЯМР ¹⁹F: (300 МГц, D₂O) δ

¹⁰ част. на млн. -109

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=442.1358 (442.1360)

Элементарный анализ:

C=51.13(51.69); H=5.30(5.71); N=9.42(9.52); S=7.25(7.26)

BC:-99.540 (589 нм, T=18°C, C=0.8)

ПРИМЕР 246: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[4-гидрокси-2-(3-метилимидазол-4-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота, бромгидрат

Пример 246 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 276 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.85 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.2 (dd,

²⁰ 1 H), 7 (d, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.55-3.2 (2m, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 1.6 (m, 3 H), 1.25 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=437.1947 (437.1948)

Элементарный анализ: C=39.13(40.15); H=5.22(5.22); N=8.85(9.37)

BC: -15.390 (589 нм, T=21°C, C=1.0)

ПРИМЕР 247: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-1-[[4-гидрокси-2-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 247 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-гидрокси-2-(2-метилпиразол-3-ил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

³⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.63 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.9 (s, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.18/4.05 (2m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.45/3.15 (2m, 2 H), 3.26/2.95 (2dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.15/1.68 (2m, 2 H), 1.9/1.4 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.2/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=437.1947 (437.1948)

Элементарный анализ: C=55.22(55.04); H=6.48(6.70); N=12.72(12.84)

³⁵ BC: -44.210 (589 нм, T=20°C, C=1.0)

ПРИМЕР 248: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 248 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(3,4-диметоксифенил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁴⁰ ЯМР ¹H: (300 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (dd, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 4.45/4.3 (2 d, 2 H), 3.85 (2 s, 6 H), 3.35/3.1 (2m, 2 H), 3.1/2.9 (m + dd, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.1/1.65 (2m, 2 H), 1.85/1.35 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=477.2147 (477.2149)

Элементарный анализ: C=60.13(60.50); H=6.84(6.98); N=5.68(5.88)

BC:-21.710 (589 нм, T=18°C, C=1.0)

ПРИМЕР 249: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,3-диметилимидазол-4-ил)-4-гидроксифенил] метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 249 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 275 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.55 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.15 (sl, 2 H), 3.65-3.5 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.35 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.9 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H), 1.35-1.05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=451.2102 (451.2105)

Элементарный анализ: C=46.98(47.47); H=6.05(6.07); N=10.40(10.54)

BC: -37.730 (589 нм, T=20.5°C, C=1.0)

¹⁰ ПРИМЕР 250: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[2-(2,3-диметилимидазол-4-ил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 250 получают исходя из промежуточных соединений 129 и 226 в соответствии с описанными выше методиками F и D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75-7.45 (m, 4 H), 7.45 (s, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.5/3.2 (2m, 2 H), 3.4/3.1 (m, 2 H), 3.4 (s, 3 H), 2.9 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.1/1.7 (2m, 2 H), 1.9/1.45 (2m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.25/1.1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=435.2179 (435.2161)

Элементарный анализ: C=49.57(50.37); H=5.92(5.88); N=9.92(10.21)

BC: -23.310 (589 нм, T=20°C, C=0.9)

²⁰ ПРИМЕР 251: (3S)-3-(4-Аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-фтор-3-гидроксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

Пример 251 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 4-фтор-2-(4-фтор-3-гидроксифенил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

²⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.6 (d, 1 H), 7.25 (2*m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.3 (d, 1 H), 3.5-3.35 (m, 1 H), 3.2-3.05 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.2-1 (m, 2 H)

³⁰ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=469.1696 (469.1698)

Элементарный анализ: C=56.82(56.41); H=5.77(5.81); N=6.02(5.98)

BC: -12.950 (589 нм, T=21°C, C=1.0)

ПРИМЕР 252: (3S)-3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-пиридин-4-илфенил)метил]-1,4-азафосфинан-3-карбоновая кислота

³⁵ Пример 252 получают исходя из промежуточного соединения 129 и 2-(4-пиридинил)бензальдегида в соответствии с описанными выше методиками F и D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 8.6 (d, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 4.42/4.3 (dd, 2 H), 3.44/3.09 (dd, 2 H), 3.18/2.88 (dd, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.09/1.64 (2*m, 2 H), 1.85/1.35 (2*m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H)

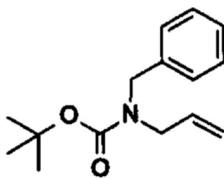
⁴⁰ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=418.1897 (418.1895)

Элементарный анализ: C=61.00(60.42); H=6.62(6.76); N=10.20(10.07)

BC: -17.980 (589 нм, T=28°C, C=0.9)

Методика Н: Синтез азафосфепанов

Промежуточное соединение 180

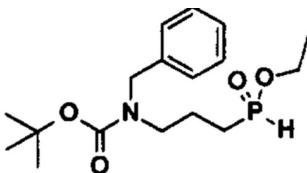


К 60%-ой суспензии NaH (11.45 г, 285 ммолей, 1.5 экв.) в ТГФ (100 мл) и под атмосферой аргона, добавляют по каплям раствор N-Вос аллиламина (30 г, 190 ммолей) в ТГФ (170 мл). Смесь оставляют контактировать в течение 1 ч. 30 мин., затем добавляют бензилбромид (34 мл, 285 ммолей, 1.5 экв.) в растворе в ТГФ (30 мл). Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 48 ч. ТГФ выпаривают под сниженным давлением и сухой остаток ресуспендируют в ДХМ (10 мл), охлаждают в бане с ледяной водой, затем выливают медленно в H₂O (100 мл).

10 Органическую фазу сцеживают, водную фазу экстрагируют повторно при помощи ДХМ (2 × 100 мл). Органические фазы объединяют, промывают посредством H₂O (2 × 50 мл), сушат над MgSO₄, затем выпаривают. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент гептан/ДХМ (от 50:50 до 0:100). Промежуточное соединение 180 получают в виде бесцветного масла (39.8 г, 160.92 ммолей) с выходом 85%.

20 ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.65 (t, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 5.75 (m, 1 H), 5.1 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H)

Промежуточное соединение 181:

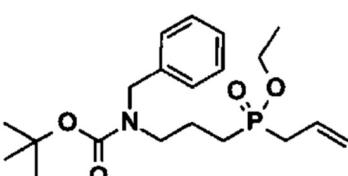


К раствору фосфорноватистой кислоты (11.42 г, 173 ммолей, 2 экв.) в ацетонитриле (224 мл) при 0°C и под атмосферой аргона, добавляют по каплям тетраэтоксисилен (38.35 мл, 173 ммолей, 2 экв.). После достижения температуры окружающей среды, в реакционную смесь (дегазированную под аргоном) добавляют промежуточное соединение 180 (21.4 г, 86.5 ммолей) в растворе в MeCN (44.7 мл), Xantphos (0.55 г, 11 ммолей) затем Pd₂dba₃ (0.396 г, 5 ммолей). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После концентрации под сниженным давлением, полученный остаток очищают флаш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/EtOH (от 95:5 до 90:10). Промежуточное соединение 181 получают в виде бесцветного масла (10.1 г, 29.58 ммолей) с выходом 34%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.32 (t, 2 H), 7.22 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.21 (t, 3 H)

40 ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 40.7

Промежуточное соединение 182:

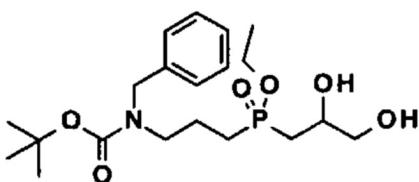


К раствору промежуточного соединения 181 (10.1 г, 29.6 ммолей) в ТГФ (100 мл)

предварительно дегазированном аргоном, добавляют раствор LiHMDS 1М в ТГФ (29.6 мл, 29.6 ммолей, 1 экв.). После 30 мин. взбалтывания при -70°C, добавляют аллилбромид (2.56 мл, 29.6 ммолей, 1 экв.). Реакционную среду перемешивают в течение 2 ч. при температуре окружающей среды, затем выливают в насыщенный водный раствор 5 NH₄Cl. Смесь экстрагируют при помощи ДХМ (3 × 100 мл), органическую фазу промывают при помощи H₂O (2 × 100 мл), сушат над Na₂SO₄. После концентрации под снижением давлением, полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/EtOH (от 100% - 90:10). 10 Ожидаемое промежуточное соединение 182 получают в виде бесцветного масла (9.3 г, 24.3 ммолей) с выходом 82%.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. 7.4-7.2 (m, 5 H), 5.2 (m, 1 H), 5.18 (2dd, 2 H), 4.4 (s, 2 H), 3.91 (квадр, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.6 (dd, 2 H), 1.6 (m, 4 H), 1.4 (sl, 9 H), 1.2 (t, 3 H)

Промежуточное соединение 183:

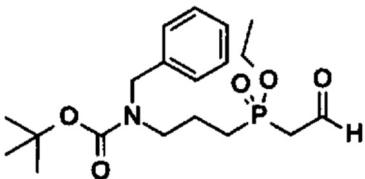


К раствору промежуточного соединения 182 (9.3 г, 24.3 ммолей) и N-оксида 4-метилморфолина (3.14 г, 26.7 ммолей, 1.1 экв.) в 100 мл смеси ацетон/H₂O (2:1) добавляют по каплям 4%-ый раствор OsO₄ в H₂O (4.64 мл, 0.73 ммолей) при температуре 20 окружающей среды. Реакционную среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч., затем выливают в 10%-ый раствор метабисульфита натрия в H₂O (100 мл). Смесь экстрагируют при помощи AcOEt (2 × 100 мл). Органические фазы объединяют и промывают посредством H₂O (1 × 100 мл), сушат над MgSO₄, затем концентрируют под вакуумом. Промежуточное соединение 183 (9.8 г, 23.58 ммолей) 25 получают без дополнительной очистки в виде темного масла с выходом 97%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. 7.35-7.2 (m, 5 H), 4.8/4.78 (2d, 1 H), 4.65 (2t, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.35-3.2 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.9/1.7 (m, 2 H), 1.63 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.17 (t, 3 H)

³⁵ ЯМР ³¹P: (400 МГц, DMSO-d6) δ част. на млн. 58.6/57.7

Промежуточное соединение 184:



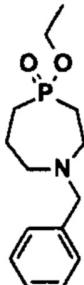
К раствору промежуточного соединения 183 (9.79 г, 23.5 ммолей) в 320 мл смеси ТГФ/H₂O (3:1) при температуре окружающей среды добавляют порционно перидат 40 натрия (20.16 г, 94.25 ммолей, 4 экв.). Перемешивание продолжают в течение 72 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем экстрагируют при помощи AcOEt (2 × 150 мл), органические фазы объединяют и промывают при помощи H₂O (1 × 100 мл), сушат над MgSO₄ затем концентрируют под вакуумом. Промежуточное 45 соединение 184 (8.13 г, 21.2 ммолей) получают без дополнительной очистки в виде масла

с выходом 90%.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 9.6 (m, 1 H), 7.35-7.2 (m, 5 H), 4.38 (s, 2 H), 4-3.75 (m, 2 H), 3.25 (dd, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.4 (m, 9 H), 1.2 (m, 3 H)

Промежуточное соединение 186:

5



10

Раствор промежуточного соединения 184 (8.13 г, 21.2 ммолей) в 2N HCl (53 мл, 106 ммолей, 5 экв.) перемешивают в течение 4 ч. при температуре окружающей среды.

15

Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением промежуточного соединения 185, которое применяют непосредственно без дополнительной очистки. Промежуточное соединение 185 растворяют в ДХМ (150 мл) и перемешивают в течение 1 ч. с MgSO₄ (10 г). Затем порционно добавляют NaBH(OAc)₃ (6.75 г, 31,8 ммолей, 1.5 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После фильтрации нерастворимых веществ, органическую фазу промывают при помощи водного 10%-ого раствора NaHCO₃ (2 × 100 мл), затем посредством H₂O (1 × 100 мл), сушат над MgSO₄. После концентрации под сниженным давлением, полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/EtOH (98:2 до 94:6). Целевой продукт получают в виде бесцветного масла (1.9 г, 7.1 ммолей) с выходом 33%.

20

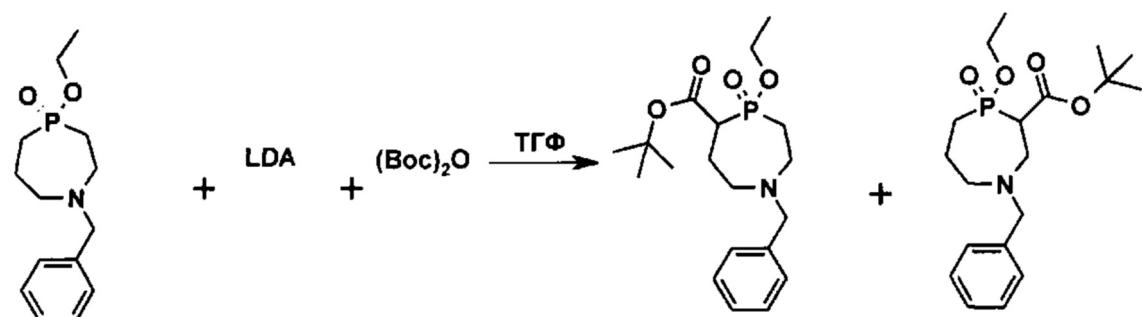
25

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3 (m, 5 H), 3.9 (квадр., 2 H), 3.7 (s, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 2-1.6 (m, 6 H), 1.2 (t, 3 H)

30

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 62

35



40

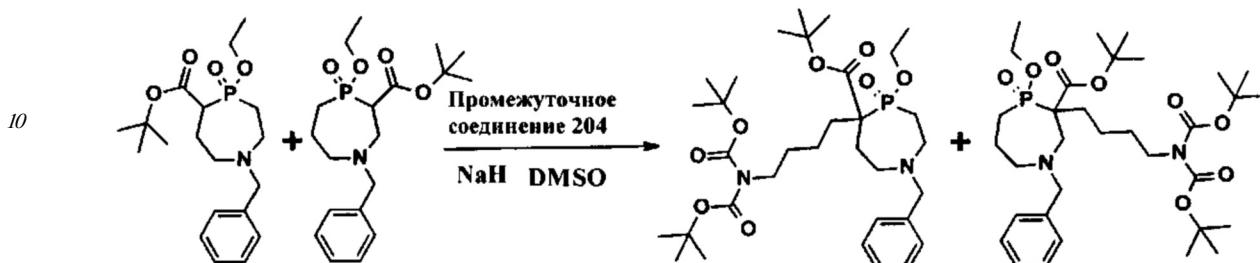
Промежуточное соединение 186

Промежуточное соединение 187

Промежуточное соединение 188

К раствору промежуточного соединения 186 (1.9 г, 7.1 ммолей) в ТГФ (18 мл) при -78°C под атмосферой аргона добавляют по каплям 2N LDA в ТГФ (5.33 мл, 10.6 ммолей, 1.5 экв.). Через 30 мин, добавляют ди-трет-бутил дикарбонат (2.17 г, 9.95 ммолей, 1.4 экв.), растворенный в ТГФ (9 мл). Реакционную среду перемешивают в течение 1 ч. 30 мин., поддерживая температуру при -78°C. По каплям добавляют 1.5 экв. LDA 2N в ТГФ (5.33 мл, 10.6 ммолей). Через 2 ч., реакционную среду гидролизуют при охлаждении посредством водного раствора NH₄Cl (10 мл), после чего следует AcOEt (10 мл). После

достижения температуры окружающей среды, реакционную среду экстрагируют при помощи AcOEt (2×100 мл). Органические фазы объединяют, промывают при помощи H₂O (100 мл), сушат над MgSO₄, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/TГФ (от 100% до 70:30). Ожидаемые промежуточные соединения 187 и 188 получают в виде масляной смеси (1.7 г, 4.62 ммолей) с выходом 63%.



15 Промежуточное соединение 187 Промежуточное соединение 188

Промежуточное соединение 189

Промежуточное соединение 190

К раствору промежуточного соединения 204 (1.74 г, 4,94 ммолей, 1.1 экв.) в ДМСО (10 мл) под аргоном, добавляют при 10°C и порционно 60%-ый NaH (0.287 г, 7.18 ммолей, 1.6 экв.). Промежуточные соединения 187 и 188 (1.65 г, 4.49 ммолей) в растворе в ДМСО (5.9 мл) затем добавляют к суспензии, и смесь перемешивают в течение 6 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем гидролизуют посредством водного раствора NH₄Cl (30 мл) и экстрагируют при помощи AcOEt (2×50 мл).

20 Органическую фазу промывают при помощи H₂O (2×50 мл), сушат над MgSO₄ и 25 концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент ДХМ/AcOEt (90:10 до 50:50). Промежуточное соединение 189 (0.342 г, 0.54 ммолей) и промежуточное соединение 190 (1 г, 1.6 ммолей), получают в виде смеси диастереоизомеров с соответствующим выходом 36% и 12%.

30 ПРИМЕР 253: 5-(4-Аминобутил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфепан-5-карбоновая кислота

К раствору промежуточного соединения 189 (0.342 г, 0.54 ммолей) в ДХМ (4 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды, добавляют по каплям TMSBr (0.87 мл, 6.6 ммолей, 12 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч. при температуре окружающей среды затем концентрируют под вакуумом. Остаток ресусцидируют в MeOH (20 мл) и перемешивают 20 мин. при температуре окружающей среды перед выпариванием досуха. Сухой остаток растворяют в ДХМ (4 мл) и добавляют трифтторуксусную кислоту (0.81 мл, 10.9 ммолей, 20 экв.). Реакционную среду перемешивают 10 ч. при температуре окружающей среды, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают 35 с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент H₂O/MeCN. Пример 253 (0.11 г, 0.31 ммолей) получают в виде твердого вещества белого цвета с выходом 57%.

40 ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.42 (s, 5 H), 4.32 (AB, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.9 (m, 2 H), 2.1-1 (m, 10 H)

45 ЯМР ³¹P: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 40.25

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=355.1780 (355.1786)

Элементарный анализ: C=57.16(57.62); H=7.28(7.68); N=7.83(7.90)

ПРИМЕР 254: 3-(4-Аминобутил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфепан-3-

карбоновая кислота

К раствору промежуточного соединения 190 (1 г, 1.61 ммолей) в растворе в ДХМ (5 мл) под аргоном и при температуре окружающей среды, добавляют по каплям TMSBr (2.53 мл, 19.2 ммолей, 12 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч. при температуре 5 окружающей среды затем концентрируют под вакуумом. Остаток ресуспенсируют в MeOH (20 мл) и перемешивают 20 мин. при температуре окружающей среды перед выпариванием досуха. Сухой остаток растворяют в ДХМ (4 мл) и добавляют трифтторуксусную кислоту (2.37 мл, 32 ммолей, 20 экв.). Реакционную среду перемешивают 10 ч. при температуре окружающей среды затем концентрируют под 10 вакуумом. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой, применяя в качестве элюента градиент H₂O/MeCN. Пример 254 (0.34 г, 0.96 15 ммолей) получают в виде твердого вещества белого цвета с выходом 60%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.5 (m, 5 H), 4.35 (m, 2 H), 3.75-3.1 (m, 4 H), 2.95 (t, 2 H), 2.15-1.4 (m, 4 H), 2.1 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.35/1.2 (m)+(m, 1+1 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=355.1780 (355.1786)

Элементарный анализ: C=57.16(57.621:H=7.28(7.681:N=7.83(7.90)

ПРИМЕР 255: 5-(5-Аминопентил)-1-бензил-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфепан-5-карбоновая кислота

Пример 255 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив 20 промежуточное соединение 204 на промежуточное соединение 206.

ЯМР ¹H: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.54 (m, 5 H), 4.41/4.34 (d)+(d, 1+1 H), 3.7/3.63 (m)+(m, 1+1 H), 3.51/3.22 (m)+(m, 1+1 H), 2.99 (t, 2 H), 2.16/1.58 (m)+(m, 1+1 H), 2.14/1.51 (m)+(m, 1+1 H), 2.11/1.82 (m)+(m, 1+1 H), 1.67 (квинт., 2 H), 1.39 (квинт., 2 H), 1.35/1.18 (m)+(m, 1+1 H)

ЯМР ¹³C: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 129.4, 61, 54.7, 51.8, 39.1, 32.3, 29.4, 26, 26, 25.8, 23.

ЯМР ³¹P: (500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 37

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=369.1955 (369.1943)

Элементарный анализ: C=58.53(58.681:H=7.80(7.93); N=7.5U7.60)

Промежуточное соединение 191: трет-Бутил 5-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[3-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоксилат

Промежуточное соединение 191 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромид бензила на бромид 3-фенилбензила.

ЯМР ¹H: (400/500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 7.65 (d, 2 H), 7.63 (t, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.46 (t, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.69/3.63 (2*d, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 2.83/2.71 (2*m, 2 H), 2.8/2.67 (2*m, 2 H), 2.21/1.6 (2*m, 2 H), 2.12/1.88 (2*m, 2 H), 1.9/1.67 (2*m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.41 (s, 18 H), 1.39 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H), 1.22/0.99 (2*m, 2 H)

ЯМР ¹³C: (400/500 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 129.1, 128.9, 127.9, 127.6, 127, 126.7, 125.4, 61.5, 60.3, 50.8, 48.2, 45.8, 31.2, 31.2, 29, 28.3, 28, 28, 21.6, 16.6

ПРИМЕР 256: 5-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[3-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоновая кислота

Пример 256 получают исходя из промежуточного соединения 191 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.8-7.4 (m, 9 H), 4.45/4.35 (d, 2 H), 3.7-3.2 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 2.2-1.75 (m, 4 H), 1.6-1.2 (m, 6 H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 86

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 431.2092 (431.2094)

Элементарный анализ: C=63.35(64.17); H=6.85(7.26); N=6.42(6.51)

Промежуточное соединение 192: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(3-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 192 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромид бензила на бромид 3-фенилбензила.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7 (s, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.5 (t, 1 H),

7.42 (t, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 4.01/3.8 (2*d, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.32/2.76 (dd, 2 H), 2.62-2.45 (m, 2 H), 2-1.3 (m, 8 H), 1.4/1.1 (2*m, 2 H), 1.4 (s, 27 H), 1.25 (t, 3 H)

ПРИМЕР 257: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(3-фенилфенил)метил]-1,4-

азафосфепан-3-карбоновая кислота

Пример 257 получают исходя из промежуточного соединения 192 в соответствии с описанным выше способом D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.8-7.4 (m, 9 H), 4.45/4.35 (d, 2 H), 3.6-3.25 (m, 4 H), 2.8 (m, 2 H), 2.1-1.9 (m, 4 H), 1.75-1.1 (m, 6 H)

ЯМР ^{31}P : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 86

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H] $+=$ 431.2095 (431.2094)

Элементарный анализ: C=63.89(64.17); H=6.92(7.26); N=6.50(6.51)

Промежуточное соединение 193: трет-Бутил 3-{4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино}бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-3-карбоксилат

Промежуточное соединение 193 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромид бензила на бромид 4-фенилбензила.

ЯМР ^1H : (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.7-7.55 (2d, 4 H), 7.5 (m, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 4.1 (m, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 3.8 (d, 1 H), 3.45 (t, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2-1.35 (m, 9 H), 1.4 (3s, 27 H), 1.25 (t, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 1.1 (m, 1 H)

ПРИМЕР 258: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-3-карбоновая кислота

Пример 258 получают исходя из промежуточного соединения 193 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7 (2d, 4 H), 7.5 (t+d, 4 H), 7.4 (td, 1 H), 4.35

(2d, 2 H), 3.5-3.2 (m, 4 H), 2.85 (m, 2 H), 2.15-1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: ESI-HR+/-: [M+H] $+=$ 431.2093 (431.2094)

Элементарный анализ: C=63.92(64.17); H=7.15(7.26); N=6.47(6.51)

Промежуточное соединение 62: трет-Бутил 5-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоксилат

Промежуточное соединение 62 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромид бензила на бромид 4-фенилбензила.

ПРИМЕР 259: 5-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(4-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоновая кислота

Пример 259 получают исходя из промежуточного соединения 62 в соответствии с описанной выше методикой D.

ЯМР ^1H : (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.75 (d, 2 H), 7.7 (d, 2 H), 7.6 (d, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 4.45/4.35 (2d, 2 H), 3.75-3.1 (m, 4 H), 2.95 (t, 2 H), 2.2-1.85 (m, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 1.7-1.05 (m, 6 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: EI-HR: [M+H]⁺=431.2093 (431.2094)

Элементарный анализ: C=64.46(64.17); H=7.17(7.26); N=6.46(6.51)

Промежуточное соединение 194: трет-Бутил 3-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-3-карбоксилат

⁵ Промежуточное соединение 194 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромидベンзила на бромид 2-фенилбензила.

¹⁰ ЯМР ¹H: (400 МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 7.88 (d, 1 H), 7.48-7.2 (m, 5 H), 7.35 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 3.9/3.7 (2*d, 2 H), 3.42 (t, 2 H), 3.2/2.65 (dd, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 2-1.5 (m, 6 H), 1.42 (s, 18 H), 1.4 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H), 1.15/1 (2*m, 2 H)

¹⁰ ПРИМЕР 260: 3-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-3-карбоновая кислота

Пример 260 получают исходя из промежуточного соединения 194 в соответствии с описанной выше методикой D.

¹⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.7-7.3 (m, 9 H), 4.45 (d, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 3.25-3 (m, 4 H), 2.95 (q, 2 H), 1.95-1.5 (m, 5 H), 1.65 (m, 2 H), 1.35 (m, 1 H), 1.3-1.05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=431.2094 (431.2094)

Элементарный анализ: C=63.81(64.17); H=7.03(7.26); N=6.45(6.51)

²⁰ Промежуточное соединение 67: трет-Бутил 5-{4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}-4-этокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоксилат

Промежуточное соединение 67 получают в соответствии с описанной выше методикой Н, заменив бромидベンзила на бромид 2-фенилбензил.

²⁵ ПРИМЕР 261: 5-(4-Аминобутил)-4-гидрокси-4-оксо-1-[(2-фенилфенил)метил]-1,4-азафосфепан-5-карбоновая кислота

Пример 261 получают исходя из промежуточного соединения 67 в соответствии с описанной выше методикой D.

³⁰ ЯМР ¹H: (300/500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 7.63/7.61 (m, 1 H), 7.54-7.45 (m, 4 H), 7.44 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.33/7.31 (m, 2 H), 4.38 (m, 2 H), 3.48-2.77 (m, 4 H), 2.94 (m, 2 H), 2.05/1.42 (m, 2 H), 2.03/1.43 (m, 2 H), 2.01/1.66 (m, 2 H), 1.6 (m, 2 H), 1.33/1.14 (m, 2 H)

ЯМР ¹³C: (300/500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 178.5, 143.3, 130.4, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 127.7, 57.8, 55.1/51.6, 38.8, 31.7, 28.9, 26.3, 25.9, 20.5

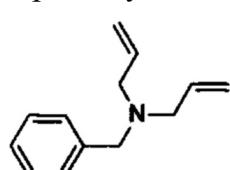
ЯМР ³¹P: (300/500 МГц, D₂O) δ част. на млн. 36.5

³⁵ ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]⁺=431.2095 (431.2094)

Элементарный анализ: C=63.81(64.17); H=7.14(7.26); N=6.45(6.51)

Получение примера 262:

Промежуточное соединение 195



⁴⁵ К дегазированному под аргоном раствору изベンзиламина (3 г, 28 ммолей) и ацетата палладия (0.31 г, 1.4 ммолей) в ТГФ (64 мл) добавляют в течение 30 мин. последовательно аллиловый спирт (15.27 мл, 224 ммолей, 8 экв.), триэтилборан (6.4 мл, 6.39 ммолей, 0.23 экв.) и трибутилfosфор (1.17 мл, 5.6 ммолей, 0.2 экв.). Реакционную среду дегазируют в течение 15 мин. при помощи аргона и нагревают до 70°C в течение 20 ч. Среду концентрируют под сниженным давлением. Полученный остаток очишают фланш-

хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/AcOEt (от 100% до 95:5) в качестве элюента. Промежуточное соединение 195 (3.45 г, 18.4 ммолей) получают в виде масла с выходом 66%.

⁵ ЯМР ¹H: (400 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 7.3 (m, 5 H), 5.9 (m, 2 H), 5.15 (m, 4 H), 3.6 (s, 2 H), 3.1 (s, 4 H)

Промежуточное соединение 196:

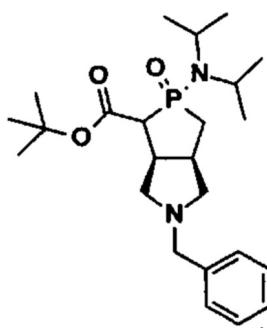


¹⁰ К суспензии хлорида алюминия (3.27 г, 24.6 ммолей, 2 экв.) в ДХМ (41.5 мл) при -20°C и под атмосферой аргона, добавляют раствор дизопропиламино-дихлорид фосфора (4.96 г, 24.6 ммолей, 2 экв.) в ДХМ (41.5 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч. при температуре окружающей среды, затем охлаждают при -20°C и после чего ¹⁵ промежуточное соединение 195 (2.3 г, 12.3 ммолей) в растворе добавляют в 10 мл ДХМ. Реакционную среду перемешивают в течение 16 ч. при температуре окружающей среды ²⁰ затем нагревают 1 ч. с обратным холодильником. Раствор (25 мл, 1:1) EDTA (0.2M в H₂O) и NaHCO₃ (10% в H₂O) затем добавляют при 0°C, и смесь перемешивают в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем добавляют к 100 ²⁵ мл ДХМ, охлажденного на ледяной бане и подщелоченного насыщенным раствором Na₂CO₃. Органическую фазу сцеживают и промывают посредством H₂O (2 × 50 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают ³⁰ флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/TГФ (100% при 95:5). Промежуточное соединение 196 (2.3 г, 6.8 ммолей) получают в виде масла с выходом 54%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3 (m, 5 H), 3.52 (2s, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 2.78/2.6 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 1.99/1.72 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.17 (2d, 12 H)

³⁵ ЯМР ³¹P: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 69.2/66.9

Промежуточное соединение 197:



⁴⁰ К раствору промежуточного соединения 196 (2.3 г, 6.87 ммолей) в ТГФ (16.5 мл) при -70°C и под атмосферой аргона, добавляют раствор LDA 2N в ТГФ (4.81 мл, 9.6 ммолей, 1.4 экв.). После 15 мин. взбалтывания при -70°C добавляют по каплям раствор (Boc)₂O ⁴⁵

(2.1 г, 9.6 ммолей, 1.4 экв.) в ТГФ (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 90 мин. при -70°C. Затем добавляют 1.4 экв. LDA 2N в ТГФ (4.81 мл, 9.6 ммолей, 1.4 экв.). В конце добавления, реакционную среду поддерживают при -70°C в течение 90 мин. После этого добавляют насыщенный раствор NH₄Cl (30 мл), а также AcOEt (60 мл), и

⁵ реакционную среду медленно доводят до температуры окружающей среды. Смесь экстрагируют при помощи AcOEt (2 × 100 мл). Органические фазы объединяют, сушат, затем концентрируют под сниженным давлением. Полученный продукт очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/TГФ (50: 50 к 20:80). Промежуточное соединение 197 (0.808 г, 1.86 ммолей), смесь

¹⁰ диастереоизомеров, получают в виде желтого масла с выходом 27%.

ЯМР ¹H: (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.25 (m, 5 H), 3.55 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 2.6/2.3 (m, 4 H), 2.15/1.65 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.15 (m, 12 H)

¹⁵ **ЯМР ³¹P:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 68.58

Промежуточное соединение 198: трет-Бутил (3aR*, 4S*, 6aS*)-2-бензил-4-{4-[бис(трет-бутилоксикарбонил)амино]бутил}-5-[ди(пропан-2-ил)амино]-5-оксо-октагидрофосфоло [3,4-с]пиррол-4-карбоксилат

К 60%-ой суспензии NaH (0.12 г, 2 ммолей, 1.1 экв.) в ДМСО (6 мл) под аргоном

²⁰ добавляют раствор промежуточного соединения 204 (0.71 г, 2 ммолей, 1.1 экв.) в ДМСО (1.5 мл). Затем добавляют промежуточное соединение 197 (0.8 г, 1.84 ммолей) в раствор в ДМСО (2 мл), и смесь перемешивают в течение 15 ч. при температуре окружающей среды. Реакционную среду затем гидролизуют при 0°C посредством водного раствора NH₄Cl (10 мл) и экстрагируют при помощи ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывают

²⁵ при помощи H₂O (2 × 10 мл), сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом.

Полученный остаток очищают фланш-хроматографией на силикагеле, применяя в качестве элюента градиент AcOEt/TГФ (100% при 80:20). Промежуточное соединение 198 (0.232 г, 0.33 ммолей), смесь диастереоизомеров, получают в виде масла с выходом 18%.

³⁰ **ЯМР ¹H:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 7.3 (m, 4 H), 7.22 (m, 1 H), 3.58/3.43 (d)+(d, 1+1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.29 (m, 1 H), 3.1/2.09 (m)+(m, 1+1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.82/2.59 (m)+(m, 1+1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.05/1.46 (m)+(m, 1+1 H), 1.92/1.65 (m)+(m, 1+1 H), 1.45 (m, 2 H), 1.42 (2*(s, 27 H), 1.26/1.09 (m)+(m, 1+1 H), 1.17 (d, 12 H)

³⁵ **ЯМР ¹³C:** (400 МГц, ДМСО-d6) δ част. на млн. 128.1, 126.6, 60.8, 59.1, 55.7, 45.5, 45.4, 44.1, 34.3, 29.1, 27.7, 27.3, 26.6, 22.9, 22.3

ПРИМЕР 262: (3aR*, 4S*, 6aS*)-4-(4-Аминобутил)-2-бензил-5-гидрокси-5-оксо-октагидрофосфоло[3,4-с]пиррол-4-карбоновая кислота, трифторацетат

Промежуточное соединение 198 (0.232 г, 0.328 ммолей) и 6N хлористоводородную

⁴⁰ кислоту (5 мл, 30 ммолей) кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч.

Реакционную среду концентрируют под сниженным давлением, затем лиофилизируют.

Осадок очищают хроматографией на силикагеле RP18 на обращенной фазе, применяя в качестве элюента градиент H₂O/MeCN/TФУ. Пример 262 (0.040 г, 0.109 ммолей) получают в виде соли ТФУ после лиофилизации с выходом 33%.

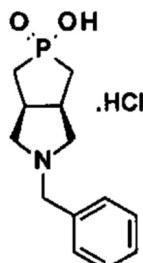
⁴⁵ **ЯМР ¹H:** (500 МГц, D₂O+NaOD) δ част. на млн. 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.59 (m, 2 H), 3.18/2.07 (m)+(m, 1+1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.84/2.37 (m)+(m, 1+1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.48 (m, 2 H), 1.85/1.31 (m)+(m, 1+1 H), 1.78/1.22 (m)+(m, 1+1 H), 1.31 (m, 2 H), 1.24/1.07 (m)+(m, 1+1 H)

ЯМР ^{13}C : (500 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$) δ част. на млн. 127-129, 60.9, 59.2, 55.5, 44.1, 40.1, 33.5, 32.2, 29.3, 28, 23

ESI/FIA/HR и MC/MC: $[\text{M}+\text{H}]^+=367.1789$ (367.1786)

Получение примера 263

Промежуточное соединение 199:



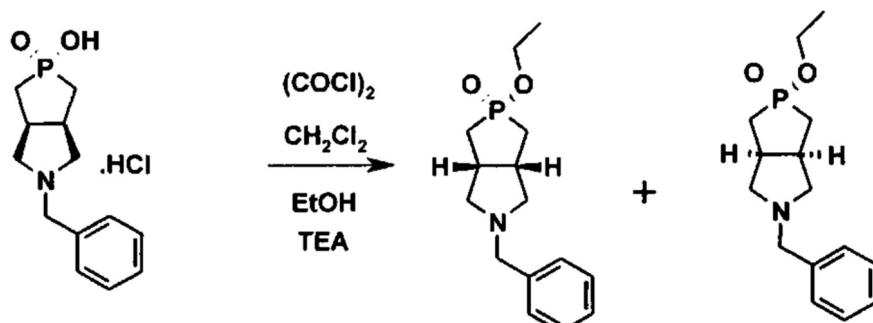
Промежуточное соединение 196 (6.15 г, 18.4 ммолей) и 6 н. хлористоводородную

кислоту (12.2 мл, 73.2 ммолей) кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч.

Реакционную среду концентрируют под вакуумом, извлекают этанолом (50 мл) и концентрируют под сниженным давлением.

Промежуточное соединение 199 (7.57 г, 26.3 ммолей) применяют без дополнительной очистки.

ЯМР ^1H : (400 МГц, DMSO-d_6) δ част. на млн. 11.2 (sl, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.4 (m, 3 H), 4.3 (d, 2 H), 2.95; 2.8 (m, 2*1H H), 3.6; 3.3 (m, 2 H), 3.2; 2.95 (m, 2 H), 1.85; 1.5 (m, 4 H)



Промежуточное
соединение 199

Промежуточное
соединение 200

Промежуточное
соединение 201

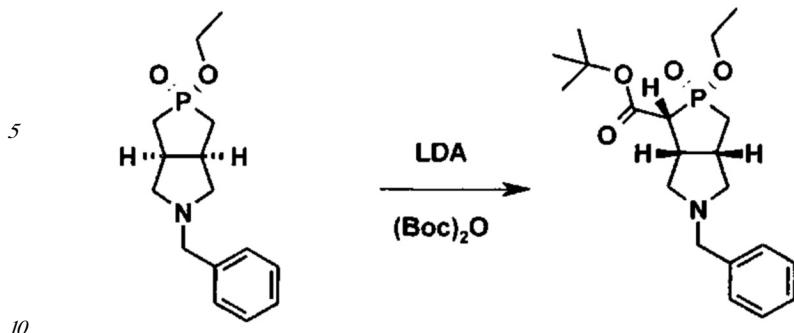
Промежуточные соединения 200 и 201:

К раствору промежуточного соединения 199 (5.29 г, 18.4 ммолей) в растворе в ДХМ (170 мл) при 0°C и под атмосферой аргона добавляют по каплям раствор оксалилхлорида (3.16 мл, 36.8 ммолей, 2 экв.). Реакционную среду перемешивают в течение 4 ч. при температуре окружающей среды, выпаривают под вакуумом, затем сушат под сниженным давлением. Остаток ресуспензируют в безводном ДХМ (150 мл) и затем добавляют DMAP (0.0225 г, 0.18 ммолей). Смесь охлаждают при -70°C .

Последовательно добавляют TEA (3.1 мл, 22 ммолей, 1.2 экв.) и EtOH (1.3 мл, 22 ммолей, 1.2 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч. при температуре окружающей среды, выливают в водный раствор NH_4Cl , затем подщелачивают посредством водного раствора NaHCO_3 . Раствор экстрагируют при помощи ДХМ (150 мл). Органическую фазу промывают посредством H_2O (2×50 мл), сушат над Na_2SO_4 , затем концентрируют под вакуумом. Полученный продукт очищают фланш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/EtOH (от 95:5 до 85:15) в качестве элюента.

Промежуточные соединения 200 (0.291 г, 1.04 ммолей) и 201 (2.95 г, 10.56 ммолей)

получают с соответствующим выходом 5% и 57%.



Промежуточное соединение 201

Промежуточное соединение 202

Промежуточное соединение 202:

К раствору промежуточного соединения 201 (2.95 г, 10.5 ммолей) в ТГФ (31 мл) при -70°C и под аргоном, добавляют раствор LDA 2М в ТГФ (14.7 ммолей, 7.39 мл, 1.4 экв.). Затем через 15 мин. при -70°C, раствор Boc_2O (4.16 г, 14.7 ммолей, 1.4 экв.) добавляют по каплям в 10 мл ТГФ. Перемешивание продолжают в течение 90 мин и затем добавляют по каплям 1.4 экв. 2М LDA в ТГФ (14.7 ммолей, 7.39 мл). В конце добавления, реакционную среду поддерживают при -70°C в течение 90 мин. Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл), а также AcOEt (60 мл), и реакционную среду медленно доводят до температуры окружающей среды. Затем продукт экстрагируют при помощи AcOEt (2×150 мл). Органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (2×150 мл), сушат над MgSO_4 и концентрируют под сниженным давлением.

Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента AcOEt/TGF (100% при 70:30) в качестве элюента. Промежуточное соединение 202 (2.52 г, 6.64 ммоля) получают в виде масла желтоватого цвета с выходом 63%.

Промежуточное соединение 203: трет-Бутил (3aR*, 4R*, 6aS*)-2-Бензил-4-{4-[бис(трет-бутоxикарбонил)амино]-бутил}-5-этокси-5-оксо-октагидрофосфоло[3,4-с]пиррол-4-карбоксилат

В трехгорлую колбу объемом 250 мл под атмосферой аргона последовательно вводят DMCO (5 мл) и 60%-ый NaH (0.425 г, 10.6 молей, 1.6 экв.). Колбу выдерживают при комнатной температуре с использованием водяной бани. Раствор промежуточного соединения 204 (2.57 г, 7.3 молей, 1.1 экв.) в DMCO (7.2 мл) затем добавляют по каплям в течение 5 минут. Раствор промежуточного соединения 202 (2.52 г, 6.64 ммоля) в DMCO (7.2 мл) затем добавляют по каплям, поддерживая температуру ниже 20°C. Через 7 ч. реакционную смесь охлаждают при помощи бани с ледяной водой и гидролизуют путем добавления 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl . После чего смесь экстрагируют посредством $\text{D}\chi\text{M}$ (3×50 мл). Затем органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), и сушат над MgSO_4 перед концентрированием под сниженным давлением. Полученный таким образом осадок, очищают хроматографией на силикагеле, применяя смесь AcOEt/TGF (от 100% до 80:20) в качестве элюента. Промежуточное соединение 203 (1.86 г, 2.86 ммолей) получают с выходом 43%.

ЯМР ^1H : (500 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 7.29 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.66/3.58 (d)+(d, 1+1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.06/2.49 (m)+(m, 1+1 H), 2.99/2.23 (m)+(m, 1+1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.69 (m, 1 H), 2.07/1.63 (m)+(m, 1+1 H), 2.02/1.78 (m)+(m, 1+1 H), 1.65-1.5

(m, 2 H), 1.45/1.19 (s)+(s, 18+9 H), 1.4 (m, 2 H), 1.31 (t, 3 H)

ЯМР ^{13}C : (500 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 128.1, 126.6, 61.2, 60.4, 59.4, 56.7, 45.8, 45.1, 33.8, 32.9, 29.2, 27.9, 26.9, 22.1, 16.5

⁵ **ЯМР ^{31}P :** (500 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 74.9

ПРИМЕР 263: (3aR*, 4R*, 6aS*)-4-(4-Аминобутил)-2-бензил-5-гидрокси-5-оксооктагидрофосфоло[3,4-с]пиррол-4-карбоновая кислота

Промежуточное соединение 203 (1.85 г, 2.84 ммолей) и бромид триметилсилана (4.5 мл, 34.11 ммолей, 12 экв.) в растворе в ДХМ (20 мл) взбалтывают в течение ночи при ¹⁰ температуре окружающей среды, затем концентрируют под вакуумом. Остаток ресуспендируют в MeOH (20 мл), перемешивают в течение 20 мин., затем концентрируют под вакуумом. Продукт ресуспендируют в ДХМ (20 мл) и ТФУ (4.22 мл, 56.8 ммолей, 20 экв.) добавляют. Смесь перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. После этого реакционную среду концентрируют под сниженным давлением и ¹⁵ очищают хроматографией на обращенной фазе с применением градиента $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ в качестве элюента. Пример 263 (0.29 г, 0.79 ммолей) получают в виде лиофилизата с выходом 28%.

ЯМР ^1H : (500 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$) δ част. на млн. 7.4-7.25 (m, 5 H), 3.57 (m, 2 H), 3.08/
²⁰ 2.38 (m, 1+1 H), 3.04/2.17 (m)+(m, 1+1 H), 2.52 (t, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 1.73/ 1.45 (m)+(m, 1+1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H)

ЯМР ^{13}C : (500 МГц, $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$) δ част. на млн. 127-129, 60.5, 59.1, 57.4, 46.1, 40, 33.9, 33.2, 32.4, 28.3, 22.9

²⁵ C=58.27(59.01); H=7.24(7.43); N=7.58(7.65)

ESI/FIA/HR и MC/MC: [M+H]+=367.1775 (367.1786)

Фармакологическое исследование

ПРИМЕР 264: Ингибиование TAFIa (Тест Hippuryl-Arg)

Человеческий TAFI (4 нМ) инкубируют с тромбином человека (10 нМ) и ³⁰ тромбомодулином человека (5 нМ) в присутствии 10 мМ кальция. После 20 минут инкубации реакцию активации останавливают добавлением PPACK (1 мкМ конечная), необратимого ингибитора тромбина.

Реакции протекают в буфере Hepes (25 мМ Hepes, 137 мМ NaCl, 3.5 мМ KCl)+0,1% бычий сывороточный альбумин, pH 7.4 при 28°C и при перемешивании.

Исследуемое соединение добавляют к раствору TAFIa (2 нМ) и инкубируют в течение ³⁵ 45 минут в присутствии Hippuryl-Arginine (5 мМ). Реакцию останавливают добавлением хлористоводородной кислоты (1М), затем нейтрализуют гидроксидом натрия (1 М), после этого среду забуферивают гидрофосфатом динатрия (1 М pH 7.4). Продукт реакции - гиппуревую кислоту - обнаруживают добавлением цианурилхлорида (6%). ⁴⁰ Реакционную смесь перемешивают (вибрь), затем центрифугируют. Супернатант переносят в 96-луночный микропланшет, поглощение измеряют на спектрофотометре при 405 нм (Spectramax plus, Molecular Devices).

Значение ОП лунки, содержащей реагенты без TAFI, вычитают из всех измеренных значений ОП. Процент ингибиования TAFIa при заданной концентрации исследуемого соединения определяют по следующей формуле:

⁴⁵ % ингибиования=100 - [(ОП соединения ×100)/ОП носителя]

Соединения оценивают при 10 нМ и 20 нМ в экспериментальных условиях, описанных выше, и результаты, выражают в процентах ингибиования по отношению к контролю, содержащему носитель в отсутствие соединения.

Пример	% ингибирования при 10 нМ	% ингибирования при 20 нМ
48	45 (+/- 6)	54 (+/- 9)
49	60 (+/- 3)	73 (+/- 3)
50	53 (+/- 5)	66 (+/- 6)
104	37 (+/- 13)	68 (+/- 3)
105	44 (+/- 10)	66 (+/- 10)
108	25 (+/- 1)	29 (+/- 6)
109	58 (+/- 10)	71 (+/- 9)
113	68 (+/- 14)	90 (+/- 9)
114	42 (+/- 11)	51 (+/- 1)
164	66 (+/- 18)	87 (+/- 10)
165	76 (+/- 8)	91 (+/- 4)
166	66 (+/- 11)	93 (+/- 14)
167	61 (+/- 3)	67 (+/- 1)
174	43 (+/- 12)	51 (+/- 2)
175	55 (+/- 2)	77 (+/- 1)
179	74	83 (+/- 3)
180	54 (+/- 8)	73 (+/- 9)
182	81 (+/- 1)	95 (+/- 7)
183	73 (+/- 8)	88 (+/- 14)
184	67 (+/- 6)	95 (+/- 1)
185	69 (+/- 1)	85 (+/- 0)
187	74 (+/- 14)	97 (+/- 2)
188	64 (+/- 1)	86 (+/- 14)
189	71 (+/- 8)	78 (+/- 7)
190	88 (+/- 12)	95 (+/- 6)
191	66 (+/- 4)	83 (+/- 4)
192	77 (+/- 11)	91 (+/- 6)
194	64 (+/- 2)	80 (+/- 0)
195	74 (+/- 4)	87 (+/- 3)
196	77 (+/- 1)	91 (+/- 1)
197	60 (+/- 1)	78 (+/- 1)
198	72 (+/- 6)	91 (+/- 5)

Пример	% ингибирования при 10 нМ	% ингибирования при 20 нМ
5	199	54 (+/- 6)
	200	28 (+/- 11)
	201	69 (+/- 5)
	202	74 (+/- 3)
	203	75 (+/- 4)
10	204	70 (+/- 7)
	206	67 (+/- 7)
	207	71 (+/- 13)
	208	35 (+/- 2)
	209	76 (+/- 4)
15	210	71
	211	85 (+/- 2)
	212	62 (+/- 6)
	213	83 (+/- 4)
	214	79 (+/- 4)
20	215	82 (+/- 4)
	216	71 (+/- 4)
	217	66 (+/- 10)
	218	67 (+/- 6)
	219	92 (+/- 9)
25	220	83 (+/- 3)
	221	75 (+/- 2)
	222	73 (+/- 5)
	223	71 (+/- 2)
	224	86 (+/- 3)
30	225	76 (+/- 2)
	226	71 (+/- 3)
	227	84 (+/- 7)
	228	63 (+/- 4)
	229	81
35	232	80 (+/- 10)
	234	68 (+/- 8)
		89
		89 (+/- 19)
		79 (+/- 1)

Пример	% ингибирования при 10 нМ	% ингибирования при 20 нМ
5	235	60 (+/- 3)
	236	81 (+/- 4)
	237	77 (+/- 5)
	238	70 (+/- 7)
	239	85 (+/- 3)
10	240	66 (+/- 1)
	241	77 (+/- 11)
	242	75 (+/- 2)
	244	49 (+/- 1)
	245	38 (+/- 2)
15	246	72 (+/- 4)
	247	85 (+/- 16)
	248	87 (+/- 14)
	249	88 (+/- 6)
	250	88 (+/- 1)
20	251	70 (+/- 14)
	252	76 (+/- 7)
		90 (+/- 11)
		90 (+/- 2)

ПРИМЕР 265: Фармацевтическая композиция - таблетка

Формула изготовления для 1000 таблеток с дозой в 10 мг:

Соединение одного из Примеров 1-263	10 г
Гидроксипропилцелллюзоза	2 г
Пшеничный крахмал	10 г
Лактоза	100 г
Стеарат магния	3 г
Тальк	3 г

ПРИМЕР 266: Фармацевтическая композиция - таблетка в сочетании с варфарином

Формула изготовления для 1000 таблеток с дозой в 10 мг:

Соединение одного из Примеров 1-263	10 г
Варфарин	2 г
Гидроксипропилцелллюзоза	2 г
Пшеничный крахмал	10 г
Лактоза	100 г
Стеарат магния	3 г
Тальк	3 г

ПРИМЕР 267: Фармацевтическая композиция - таблетка в сочетании с аспирином

Формула изготовления для 1000 таблеток с дозой в 10 мг:

Соединение одного из Примеров 1-263	10 г
Аспирин	100 г
Гидроксипропилцелллюзоза	2 г
Пшеничный крахмал	10 г

Лактоза	100 г
Стеарат магния	3 г
Тальк	3 г

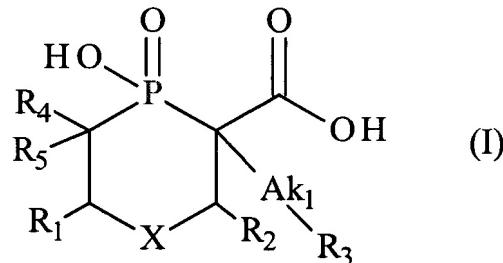
ПРИМЕР 268: Раствор для инъекций

5 Формула изготовления 10 мл раствора:

Соединение одного из Примеров 1-263	200 мг
Препарат для инъекций NaCl 0,9%	10 мл

10 (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



в которой:

20 Ak₁ представляет собой C₁-C₆-алкильную цепь,X представляет собой -(CH₂)_m- , -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- или -CH₂-N(R)-CH₂- ,

m представляет собой 0 или целое число от 1 до 4,

R представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₆-алкила,-Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ и -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂ , -Ak₂-циклогексила или -Ak₂-OH,Ak₂ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную цепь,Ar₁ и Ar₂, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый представляет собой арильную или гетероарильную группу,30 R₁ и R₂ каждый представляет собой атом водорода, когда X представляет собой -(CH₂)_m- , -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- или -N(R)-CH₂- , или вместе образуют связь, когда X представляет собой -CH₂-N(R)-CH₂- ,R₃ представляет собой NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ или пиперидин-4-ил,35 Cy представляет собой группу, выбранную из циклогексила, арила и гетероарила, Ak₃ представляет собой C₁-C₃-алкильную цепь,R₄ и R₅ каждый представляет собой атом водорода,где арил означает фенил, нафтил или бифенил, при необходимости замещенный одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, 40 гидрокси, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, метилсульфонила, метилтио,карбокси, линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкокси, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного 45 (C₁-C₆)-аминоалкила, аминогруппа аминоалкильной группы при необходимости замещена одной или двумя группами линейного или разветвленного (C₁-C₆)-алкила,

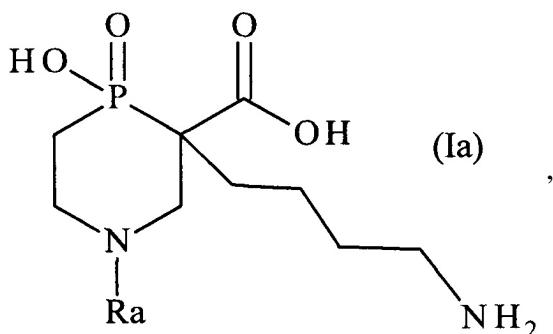
и гетероарил означает 5-11-членную моноциклическую ароматическую группу или бициклическую ароматическую или частично ароматическую группу, и содержащую

один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, при условии, что гетероарил может быть при необходимости замещенным одной или несколькими группами, одинаковыми или разными, выбранными из галогена, гидрокси, амино, оксо, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкила, при необходимости замещенного одним или несколькими атомами галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6)-алкокси,

его оптические изомеры, а также его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, в которой R_1 , R_2 , R_4 и R_5 каждый представляет собой атом водорода, R_3 представляет собой NH_2 , X представляет собой $-N(R)-$, $-CH_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)-CH_2-$ или $-CH_2-N(R)-CH_2-$, и R представляет собой группу, выбранную из $-Ak_2-Ar_1$, $-Ak_2-Ar_1-Ar_2$ и $-Ak_2-Ar_1-O-Ar_2$, где Ak_2 , Ar_1 и Ar_2 имеют определения, приведенные в п. 1.

3. Соединение формулы (Ia), отдельный случай соединений формулы (I) по п. 1:



в которой Ra представляет собой группу, выбранную из $-CH_2-Ar_1$ и $-CH_2-Ar_1-Ar_2$,

где Ar_1 и Ar_2 имеют определения, приведенные в п. 1.

4. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-1-[[2-(3,4-диметоксифенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

5. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

6. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-метоксифенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-1-[[4-фтор-2-(4-фторфенил)фенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

8. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-4-гидрокси-1-[(4-гидрокси-2-фенилфенил)метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

9. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой (*3S*)-3-(4-аминобутил)-4-гидрокси-1-[2-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую

кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

10. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой $(3S)$ -3-(4-амиnobутил)-1-
[[2-(4-хлорфенил)-4-фторфенил]метил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-карбоновую
5 кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к фармацевтически приемлемой кислоте.

11. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой $(3S)$ -3-(4-амиnobутил)-1-
[4-фтор-2-(1-метил-1*H*-имида^зол-5-ил)бензил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-
карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к
10 фармацевтически приемлемой кислоте.

12. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой $(3S)$ -3-(4-амиnobутил)-1-
[2-(1,2-диметил-1*H*-имида^зол-5-ил)-4-фторбензил]-4-гидрокси-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-
карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к
фармацевтически приемлемой кислоте.

15. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой $(3S)$ -3-(4-амиnobутил)-4-
гидрокси-1-[[4-гидрокси-2-(4-метилфенил)фенил]метил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-
карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к
фармацевтически приемлемой кислоте.

14. Соединение формулы (I) по п. 1, представляющее собой $(3S)$ -3-(4-амиnobутил)-4-
20 гидрокси-1-[4-гидрокси-2-(имида^зо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)бензил]-4-оксо-1,4-азафосфинан-3-
карбоновую кислоту, а также его оптические изомеры и его соли присоединения к
фармацевтически приемлемой кислоте.

15. Фармацевтическая композиция, ингибирующая TAFIa, содержащая соединение
формулы (I) по одному из пп. 1-14 в сочетании с одним или несколькими нетоксическими,
25 фармацевтически приемлемыми наполнителями или инертными носителями.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что она также
содержит фибринолитическое средство, антикоагулирующее средство или
антитромбоцитарное средство.

17. Соединение по одному из пп. 1-14, предназначенное для применения в качестве
30 ингибитора TAFIa.

18. Соединение по одному из пп. 1-14, предназначенное для применения в лечении,
профилактике или вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения,
инфаркта миокарда, стенокардии, артериита нижних конечностей, тромбозов, в
частности венозных тромбозов, легочной эмболии, аневризм аорты или деменций.

35. 19. Соединение по одному из пп. 1-14, предназначенное для применения по п. 17 или
18 в сочетании с фибринолитическим средством, антикоагулирующим средством или
антитромбоцитарным средством.

20. Соединение по одному из пп. 1-14, предназначенное для применения по п. 19 в
сочетании с инъектируемым фибринолитическим средством, выбранным из альтеплазы
40 и тенектеплазы.