



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129083** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)

C07F 5/02 (2006.01)**A61K 31/69** (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

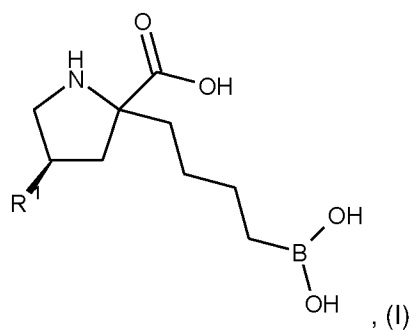
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 05697	(72) Винахідник(и): Млинарські Скотт Натан (US), Гріб Тайлер (US), Каваткар Самір (US), Фінлі Мауріс Реймонд Вершоіл (GB), Сімпсон Іен (GB), Ван Дзяньянь (US), Кук Стів (US), У Дедун (US)
(22) Дата подання заявки: 15.02.2019	(73) Володілець (володільці): АСТРАЗЕНЕКА АБ, 151 85 Sodertalje, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.01.2025	(74) Представник: Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/631,659, 62/671,576, 62/721,113, 62/778,002	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/133653 A1, 27.10.2011 WO 2016/210106 A1, 29.12.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.02.2018, 15.05.2018, 22.08.2018, 11.12.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2020, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.01.2025, Бюл.№ 2	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/IB2019/051236, 15.02.2019	

(54) ІНГІБІТОРИ АРГІНАЗИ ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), і їх застосування для лікування раку або респіраторного запального захворювання:

UA 129083 C2



де

R^1 являє собою $-\text{NHR}^{1a}$;

R^{1a} являє собою $-\text{H}$ або $-\text{C(O)CH(R}^{1b})\text{NH}_2$; і

R^{1b} являє собою $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH(CH}_3)_2$.

Рівень техніки

Аргіназа являє собою марганцевмісний металофермент, який каталізує перетворення L-аргініну в сечовину й L-орнітин. Існує дві ізоформи: аргіназа 1 являє собою цитозольний фермент, який переважно міститься в гепатоцитах, де відіграє вирішальну роль у видаленні аміаку за рахунок синтезу сечовини, та аргіназа 2, мітохондріальний фермент з високою експресією в нирках, залучений в утворення орнітину, попередника для поліамінів і пролінів, необхідних для проліферації клітин та утворення колагену відповідно.

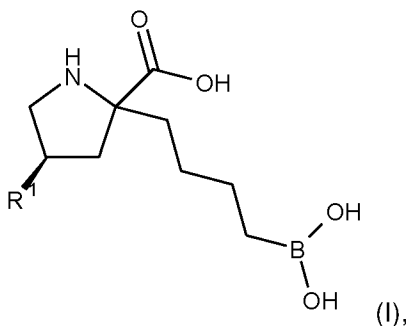
Хоча L-аргінін не є незамінною амінокислотою, оскільки він може бути одержаний за допомогою білкового обміну у здорових дорослих, підвищена експресія й секреція аргіназ призводить до знижених рівнів L-аргініну у випадку різноманітних фізіологічних і патологічних станів (наприклад, вагітності, аутоімунних захворювань, раку). Імунні клітини, зокрема, є чутливими до знижених рівнів L-аргініну. Коли Т-клітини перебувають в мікрооточенні з низьким рівнем L-аргініну, знижують свою швидкість проліферації й зменшують експресію ланцюга CD3ζ, IFNγ і літичних ферментів, що призводить до порушеної реактивності Т-клітин. Дендритні клітини відповідають на умови з низьким рівнем L-аргініну зниженням їх здатності надавати антигени, і у природних клітин-кілерів знижується як проліферація, так і експресія літичних ферментів.

У пухлинах задіяно безліч імуносупресорних механізмів для уникання імунної системи. Одним з таких являється зниження рівня L-аргініну за рахунок підвищених рівнів циркулюючої аргінази, підвищеної експресії й секреції аргінази пухлинними клітинами та залучення супресорних клітин мієлоїдного походження, що експресують і секретують аргіназу. Разом із тим це призводить до зниження рівня L-аргініну в мікрооточенні пухлини й імуносупресорного фенотипу.

Було показано, що фармакологічне інгібування активності аргінази відновлює індуковану низьким рівнем L-аргініну імуносупресію в тваринних моделях. Тому існує необхідність в ефективних і селективних інгібіторах аргінази для відновлення імуносупресії та реактивації протиракового імунітету в пацієнтів, чи то у вигляді окремого засобу, чи то у комбінації з видами терапії, за допомогою яких відновлюються додаткові імуносупресорні механізми.

Стислий опис

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



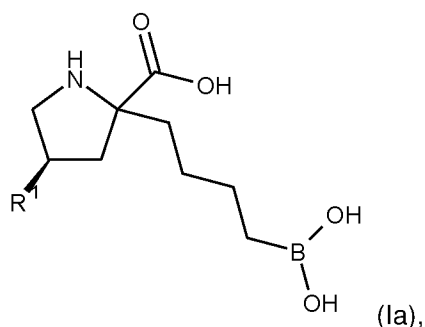
де

R¹ являє собою -NHR^{1a};

R^{1a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{1b})NH₂; і

R^{1b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ia) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R¹ являє собою -NHR^{1a};

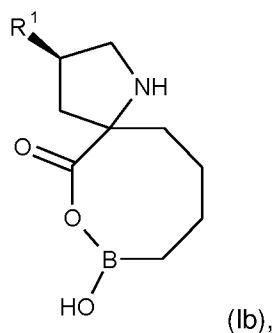
5 R^{1a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}; і

R^{1b} вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та CH₂OR^{1d}, і R^{1c} являє собою -H; або

R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне кільце; і

R^{1d} являє собою -H або -CH₃.

10 В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R¹ являє собою -NHR^{1a};

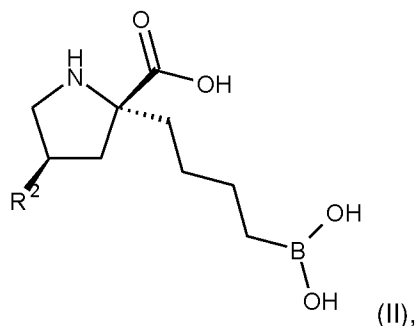
R^{1a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}; і

R^{1b} вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та CH₂OR^{1d}, і R^{1c} являє собою -H; або

20 R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне кільце; і

R^{1d} являє собою -H або -CH₃.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль:



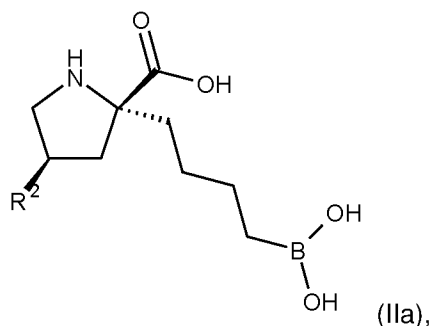
де

R² являє собою -OH або -NHR^{2a};

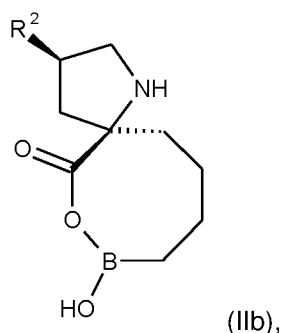
R^{2a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{2b})NH₂; і

30 R^{2b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

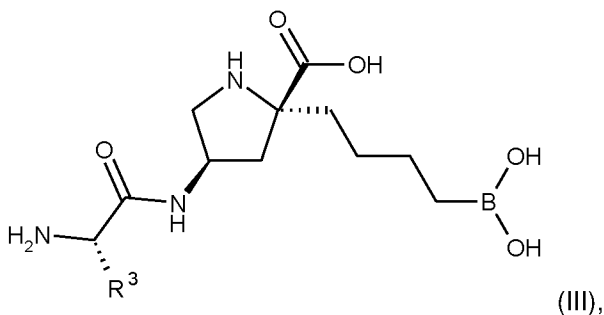
В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIa) або її фармацевтично прийнятна сіль:



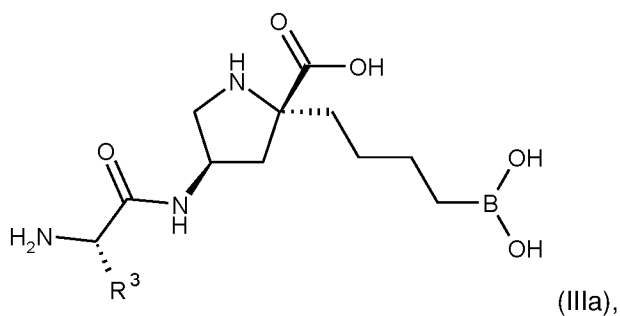
де
 R^2 являє собою -OH або -NHR^{2a};
 R^{2a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c};
 R^{2b} вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та CH₂OR^{2d}, і R^{2c} являє собою -H; або
 R^{2b} і R^{2c} разом із атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне
 кільце; і
 R^{2d} являє собою -H або -CH₃.
 В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIb) або її фармацевтично
 прийнятна сіль:



де
 R^2 являє собою -OH або -NHR^{2a};
 R^{2a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c};
 R^{2b} вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та CH₂OR^{2d}, і R^{2c} являє собою -H; або
 R^{2b} і R^{2c} разом із атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне
 кільце; і
 R^{2d} являє собою -H або -CH₃.
 У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (III) або її фармацевтично
 прийнятна сіль:

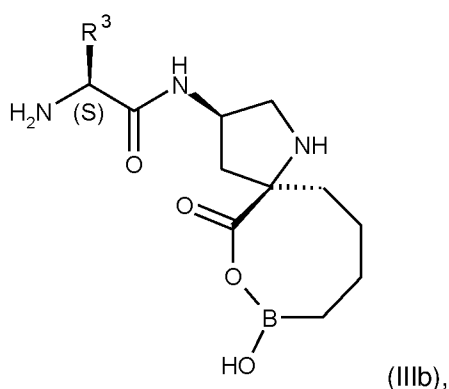


де R^3 являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.
 У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IIIa) або її фармацевтично
 прийнятна сіль:



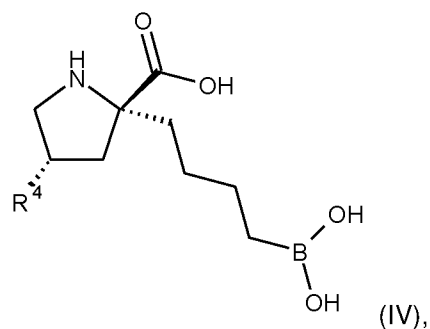
де
 R^3 вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та -CH₂OR^{3a}; і
 R^{3a} являє собою -H або -CH₃.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



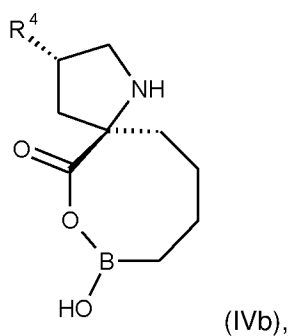
де
 R^3 вибраний із -H, -(C₁-C₄)алкілу та -CH₂OR^{3a}; і
 R^{3a} являє собою -H або -CH₃.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IV) або її фармацевтично прийнятна сіль:



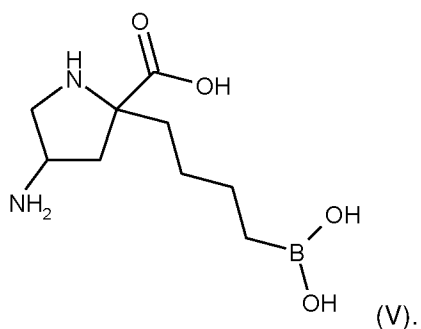
де R^4 являє собою -OH або -NH₂.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IVb) або її фармацевтично прийнятна сіль:

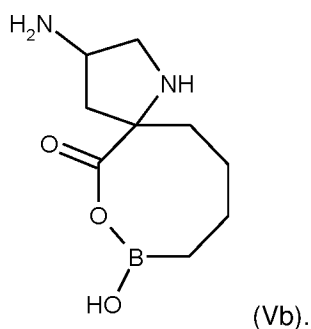


де R^4 являє собою -OH або -NH₂.

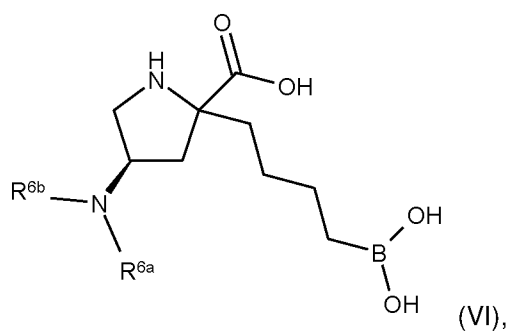
У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (V) або її фармацевтично прийнятна сіль:



В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Vb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VI) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де
 R^{6a} являє собою -H або -CH₃;

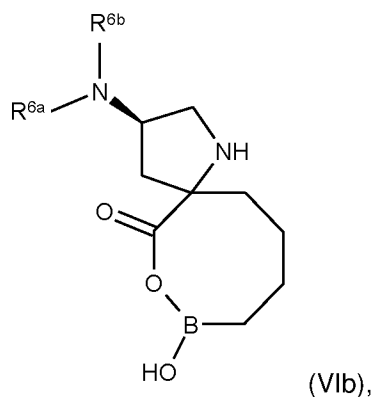
R^{6b} являє собою -C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH₂ або -(C₁-C₃)алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або -OR^{6e}; і

R^{6c} являє собою $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або $-OR^{6f}$;

R^{6d} являє собою $-H$ або $-CH_3$; і

R^{6e} і R^{6f} незалежно являють собою $-H$ або $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^{6a} являє собою $-H$ або $-CH_3$;

R^{6b} являє собою $-C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH_2$ або $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або $-OR^{6e}$; і

R^{6c} являє собою $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або $-OR^{6f}$;

R^{6d} являє собою $-H$ або $-CH_3$; і

R^{6e} і R^{6f} незалежно являють собою $-H$ або $-CH_3$.

У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах здійснення розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення розкриті способи лікування раку, які передбачають сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятна сіль для лікування раку.

У деяких варіантах здійснення розкриті застосування сполуки (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятною солі у виготовленні лікарського препарату для застосування в лікуванні раку.

У деяких варіантах здійснення розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні раку.

У деяких варіантах здійснення розкриті способи лікування респіраторного запального захворювання, які передбачають сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятна сіль для лікування респіраторного запального захворювання.

У деяких варіантах здійснення розкриті застосування сполуки (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятною солі у виготовленні лікарського препарату для застосування в лікуванні респіраторного запального захворювання.

У деяких варіантах здійснення розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі

будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні респіраторного запального захворювання.

У деяких варіантах здійснення вищевказане респіраторне запальне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легень (COPD) або астму.

5 Стислий опис графічних матеріалів

На Фіг. 1 показані спектри ЯМР, на яких зображено перетворення сполуки В в сполуку А, де сполука В одержана в 100 % d6-DMSO (позначено як А), 75 % D₂O в d6-DMSO (позначено як В), 50 % D₂O в d6-DMSO (позначено як С), 25 % D₂O в d6-DMSO (позначено як Е) і 100 % D₂O (позначено як F).

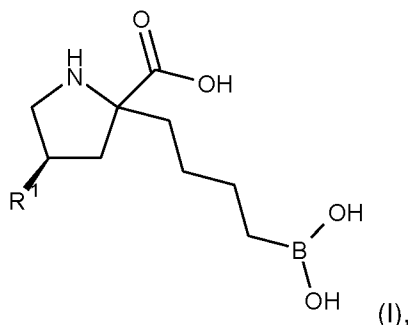
10 На Фіг. 2 показаний спектр ЯМР (в 0,1 М DCI в D₂O) сполуки В, на якому зображено, як підкислення обумовлює практично повне перетворення в сполуку А.

На Фіг. 3 наведено порівняння спектрів ЯМР аморфної речовини в d6-DMSO (позначено як В) з кристалічною сполукою В в d6-DMSO (позначено як А), яке показує, що обидва матеріали мають таку саму циклічну структуру, що й кристалічна сполука В.

15 Докладний опис

Сполуки

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R¹ являє собою -NHR^{1a};

R^{1a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{1b})NH₂; і

25 R^{1b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

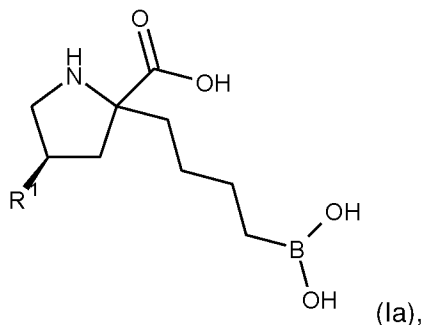
В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (I). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I).

У деяких варіантах здійснення формули (I) R¹ являє собою -NHR^{1a}, і R^{1a} являє собою -H.

30 У деяких варіантах здійснення формули (I) R¹ являє собою -NHR^{1a}, R^{1a} являє собою -C(O)CH(R^{1b})NH₂, і R^{1b} являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення формули (I) R¹ являє собою -NHR^{1a}, R^{1a} являє собою -C(O)CH(R^{1b})NH₂, і R^{1b} являє собою -CH(CH₃)₂.

35 В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ia) або її фармацевтично прийнятна сіль:



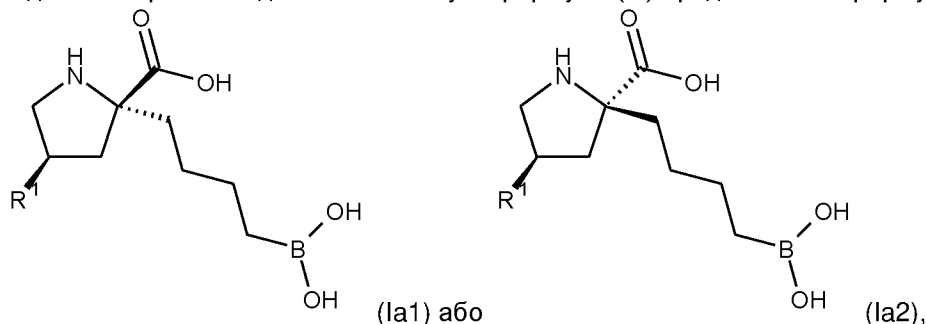
40 де

R¹ являє собою -NHR^{1a};

R^{1a} являє собою -H або $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; і
 R^{1b} вибраний із -H, $-(C_1-C_4)$ алкілу та CH_2OR^{1d} ; і R^{1c} являє собою -H; або
 R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; і
 R^{1d} являє собою -H або $-CH_3$.

5 В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ia). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (Ia).

У деяких варіантах здійснення сполука формули (Ia) представлена формулою (Ia1) або (Ia2):



10 де R^1 є таким, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою -H і R^{1c} являє собою -H.

15 У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою CH_2OR^{1d} ; R^{1c} являє собою -H, і R^{1d} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою CH_2OR^{1d} ; R^{1c} являє собою -H, і R^{1d} являє собою $-CH_3$.

20 У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою $-(C_1-C_4)$ алкіл, і R^{1c} являє собою -H. У деяких варіантах здійснення C_1-C_4 алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу, трет-бутилу й ізобутилу.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою метил; і R^{1c} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою етил; і R^{1c} являє собою -H.

25 У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою ізопропіл; і R^{1c} являє собою -H.

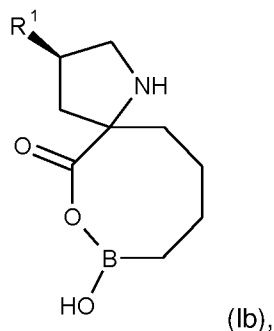
У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою втор-бутил; і R^{1c} являє собою -H.

30 У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою ізобутил; і R^{1c} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою трет-бутил; і R^{1c} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ia) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$, та R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне кільце.

35 В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль:



40

де
 R^1 являє собою $-NHR^{1a}$;

R^{1a} являє собою -H або $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; і

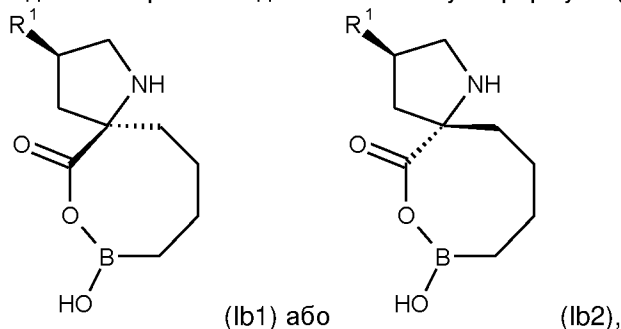
R^{1b} вибраний із -H, $-(C_1-C_4)$ алкілу та CH_2OR^{1d} ; і R^{1c} являє собою -H; або

R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне кільце; і

5 R^{1d} являє собою -H або $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Ib). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (Ib).

У деяких варіантах здійснення сполука формули (Ib) представлена формулою (Ib1) або (Ib2):



10

де R^1 є таким, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою -H, і R^{1c} являє собою -H.

15 У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою CH_2OR^{1d} ; R^{1c} являє собою -H, і R^{1d} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою CH_2OR^{1d} ; R^{1c} являє собою -H, і R^{1d} являє собою $-CH_3$.

20 У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою $-(C_1-C_4)$ алкіл, і R^{1c} являє собою -H. У деяких варіантах здійснення C_1-C_4 алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу, трет-бутилу й ізобутилу.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою метил; і R^{1c} являє собою -H.

25 У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою етил; і R^{1c} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою ізопропіл; і R^{1c} являє собою -H.

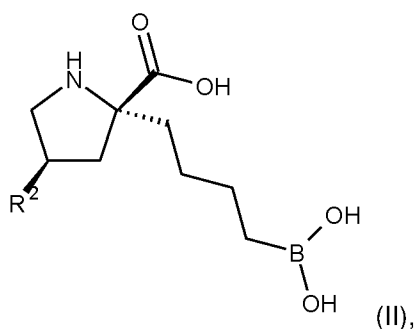
У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою втор-бутил; і R^{1c} являє собою -H.

30 У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою ізобутил; і R^{1c} являє собою -H.

У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$; R^{1b} являє собою трет-бутил; і R^{1c} являє собою -H.

35 У деяких варіантах здійснення формули (Ib) R^{1a} являє собою $-C(O)CH(R^{1b})NHR^{1c}$, та R^{1b} і R^{1c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне кільце.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль:



40

де

R^2 являє собою -ОН або -NHR^{2a};
 R^{2a} являє собою -Н або -C(O)CH(R^{2b})NH₂; і
 R^{2b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (II). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (II).

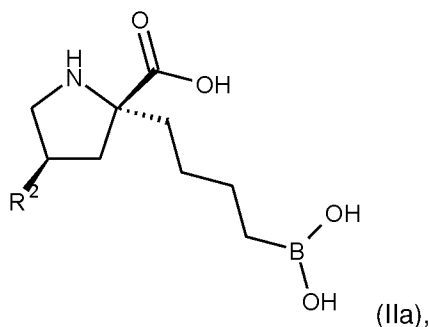
У деяких варіантах здійснення формули (II) R^2 являє собою -ОН.

У деяких варіантах здійснення формули (II) R^2 являє собою -NHR^{2a}, і R^{2a} являє собою -Н.

У деяких варіантах здійснення формули (II) R^2 являє собою -NHR^{2a}, R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NH₂, і R^{2b} являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення формули (II) R^2 являє собою -NHR^{2a}, R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NH₂, і R^{2b} являє собою -CH(CH₃)₂.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIa) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^2 являє собою -ОН або -NHR^{2a};

R^{2a} являє собою -Н або -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c};

R^{2b} вибраний із -Н, -(C₁-C₄)алкілу та CH₂OR^{2d}; і R^{2c} являє собою -Н; або

R^{2b} і R^{2c} разом із атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне кільце; і

R^{2d} являє собою -Н або -CH₃.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIa). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IIa).

В одному варіанті здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -ОН.

В одному варіанті здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; і R^{2a} являє собою -Н.

В одному варіанті здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; і R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою -Н, і R^{2c} являє собою -Н.

В одному варіанті здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; і R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою -CH₂OR^{2d}; R^{2c} являє собою -Н, і R^{2d} являє собою -Н.

В одному варіанті здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; і R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою -CH₂OR^{2d}; R^{2c} являє собою -Н, і R^{2d} являє собою -CH₃.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою

-(C₁-C₄)алкіл, і R^{2c} являє собою -Н. У деяких варіантах здійснення C₁-C₄алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу, трет-бутилу й ізобутилу.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою метил; і R^{2c} являє собою -Н.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою етил; і R^{2c} являє собою -Н.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою ізопропіл; і R^{2c} являє собою -Н.

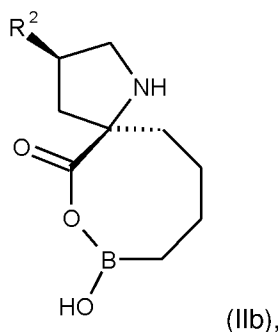
У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою втор-бутил; і R^{2c} являє собою -Н.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою -NHR^{2a}; R^{2a} являє собою -C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}; R^{2b} являє собою ізобутил; і R^{2c} являє собою -Н.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою трет-бутил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIa) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$, та R^{2b} і R^{2c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне кільце.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^2 являє собою $-OH$ або $-NHR^{2a}$;

R^{2a} являє собою $-H$ або $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$;

R^{2b} вибраний із $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу та CH_2OR^{2d} ; і R^{2c} являє собою $-H$; або

R^{2b} і R^{2c} разом із атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероциклічне кільце; і

R^{2d} являє собою $-H$ або $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIb). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IIb).

В одному варіанті здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-OH$.

В одному варіанті здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; і R^{2a} являє собою $-H$.

В одному варіанті здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; і R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою $-H$, і R^{2c} являє собою $-H$.

В одному варіанті здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; і R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою

$-CH_2OR^{2d}$; R^{2c} являє собою $-H$, і R^{2d} являє собою $-H$.

В одному варіанті здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; і R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою

$-CH_2OR^{2d}$; R^{2c} являє собою $-H$, і R^{2d} являє собою $-CH_3$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою

$-(C_1-C_4)$ алкіл, і R^{2c} являє собою $-H$. У деяких варіантах здійснення C_1-C_4 алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу, трет-бутилу й ізобутилу.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою метил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою етил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою ізопропіл; і R^{2c} являє собою $-H$.

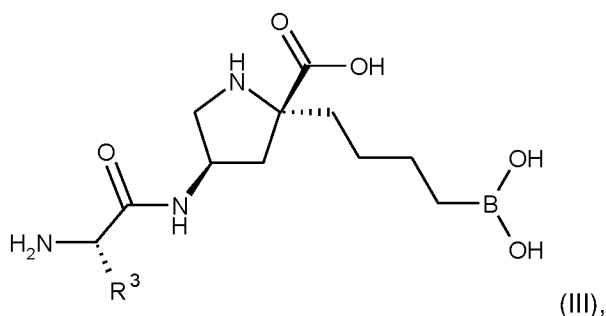
У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою втор-бутил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою ізобутил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$; R^{2b} являє собою трет-бутил; і R^{2c} являє собою $-H$.

У деяких варіантах здійснення формули (IIb) R^2 являє собою $-NHR^{2a}$; R^{2a} являє собою $-C(O)CH(R^{2b})NHR^{2c}$, та R^{2b} і R^{2c} разом із атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5-членне кільце.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (III) або її фармацевтично прийнятна сіль:



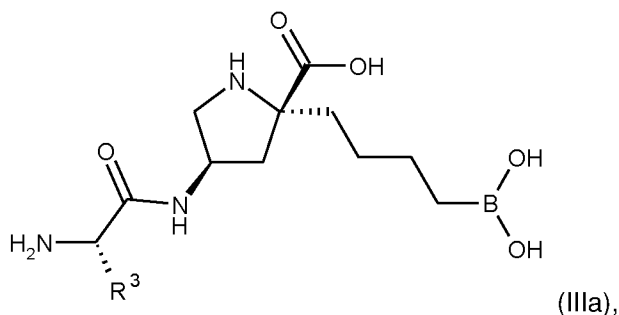
де R^3 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (III). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (III).

У деяких варіантах здійснення формули (III) R^3 являє собою $-CH_3$.

У деяких варіантах здійснення формули (III) R^3 являє собою $-CH(CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IIIa) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^3 вибраний із $-H$, $-(C_1-C_4)$ алкілу та CH_2OR^{3a} ; і

R^{3a} являє собою $-H$ або $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIIa). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IIIa).

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою $-H$.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою $-CH_2OR^{3a}$, і R^{3a} являє собою $-H$.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою $-CH_2OR^{3a}$, і R^{3a} являє собою $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою $-(C_1-C_4)$ алкіл. У деяких варіантах здійснення

$-(C_1-C_4)$ алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу й ізобутилу.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою метил.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою етил.

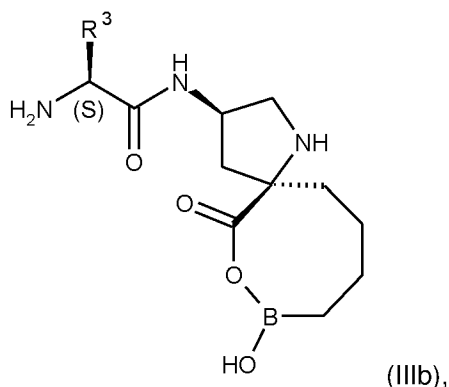
В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою ізопропіл.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою втор-бутил.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою ізобутил.

В одному варіанті здійснення формули (IIIa) R^3 являє собою трет-бутил.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де

R^3 вибраний із -H, $-(C_1-C_4)$ алкілу та $-CH_2OR^{3a}$; і

5 R^{3a} являє собою -H або $-CH_3$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IIIb). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IIIb).

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою -H.

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою $-CH_2OR^{3a}$, і R^{3a} являє собою -H.

10 В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою $-CH_2OR^{3a}$, і R^{3a} являє собою - CH_3 .

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою $-(C_1-C_4)$ алкіл. У деяких варіантах здійснення

$-(C_1-C_4)$ алкіл вибраний із метилу, етилу, ізопропілу, втор-бутилу й ізобутилу.

15 В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою метил.

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою етил.

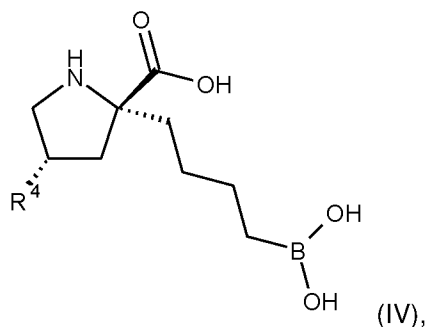
В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою ізопропіл.

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою втор-бутил.

В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою ізобутил.

20 В одному варіанті здійснення формули (IIIb) R^3 являє собою трет-бутил.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IV) або її фармацевтично прийнятна сіль:



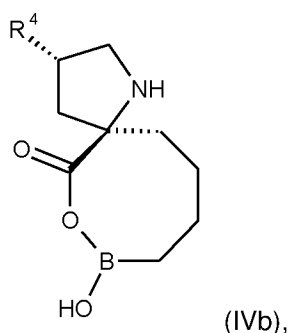
25 де R^4 являє собою -OH або $-NH_2$.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IV). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IV).

У деяких варіантах здійснення формули (IV) R^4 являє собою -OH.

30 У деяких варіантах здійснення формули (IV) R^4 являє собою $-NH_2$.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (IVb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



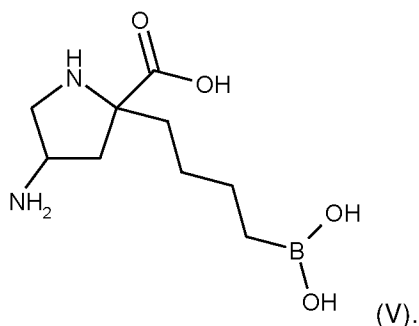
де R^4 являє собою -OH або -NH₂.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (IVb). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (IVb).

У деяких варіантах здійснення формули (IVb) R^4 являє собою -OH.

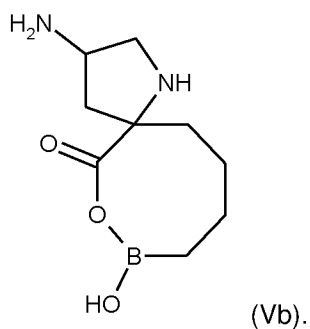
У деяких варіантах здійснення формули (IVb) R^4 являє собою -NH₂.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (V) або її фармацевтично прийнятна сіль:



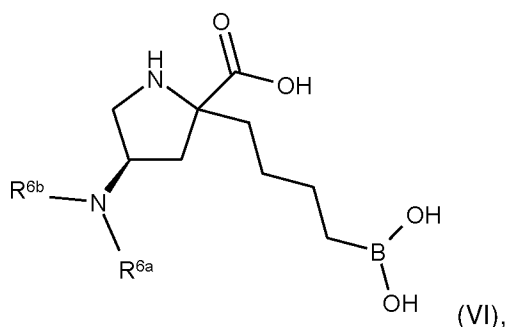
В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (V). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (V).

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (Vb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (Vb). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (Vb).

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (VI) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де
 R^{6a} являє собою -H або -CH₃;
 R^{6b} являє собою -C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH₂ або -(C₁-C₃)алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або -OR^{6e}; і

R^{6c} являє собою -(C₁-C₃)алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або -OR^{6f};

R^{6d} являє собою -H або -CH₃; і

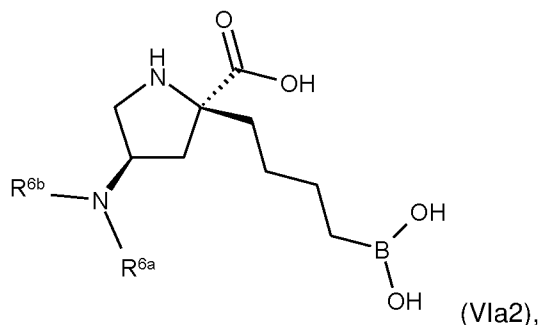
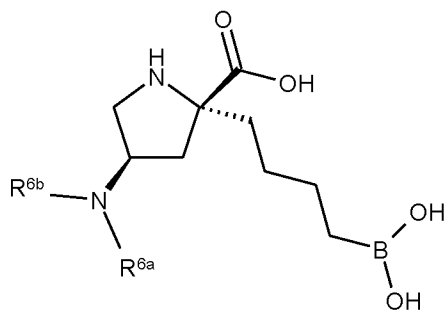
R^{6e} і R^{6f} незалежно являють собою -H або -CH₃.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VI). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (VI).

У деяких варіантах здійснення формули (VI) R^{6a} являє собою -H або -CH₃; і R^{6b} являє собою -(C₁-C₃)алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою.

У деяких варіантах здійснення формули (VI) R^{6a} являє собою -H або -CH₃; R^{6b} являє собою -C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH₂; R^{6c} являє собою -(C₁-C₃)алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або -OH; і R^{6d} являє собою H або -CH₃.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (VI) представлена формулою (VIa1) або (VIa2):



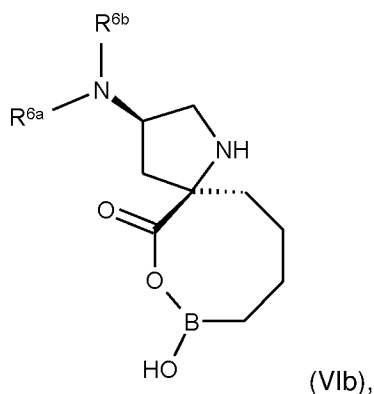
де R^{6a} і R^{6b} є такими, як визначено вище.

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VIa1). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (VIa1).

В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VIa2). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (VIa2).

В одному варіанті здійснення формули (VI) R^{6b} являє собою -CH₃ або -CH₂CH₂NH₂.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука формули (VIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



де
 R^{6a} являє собою -H або $-CH_3$;
 R^{6b} являє собою $-C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH_2$ або $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або $-OR^{6e}$; і

R^{6c} являє собою $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або $-OR^{6f}$;

R^{6d} являє собою -H або $-CH_3$; і

R^{6e} і R^{6f} незалежно являють собою -H або $-CH_3$.

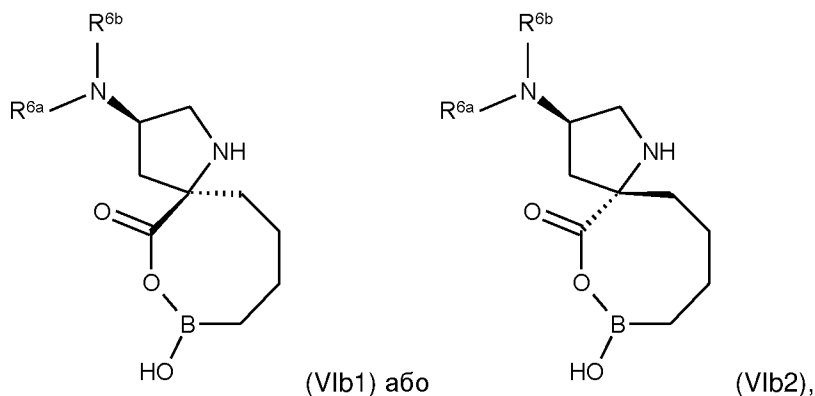
В одному варіанті здійснення розкрита сполука формули (VIb). В іншому варіанті здійснення розкрита фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (VIb).

В одному варіанті здійснення формули (VIb) R^{6b} являє собою $-CH_3$ або $-CH_2CH_2NH_2$.

У деяких варіантах здійснення формули (VIb) R^{6a} являє собою -H або $-CH_3$; і R^{6b} являє собою $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою.

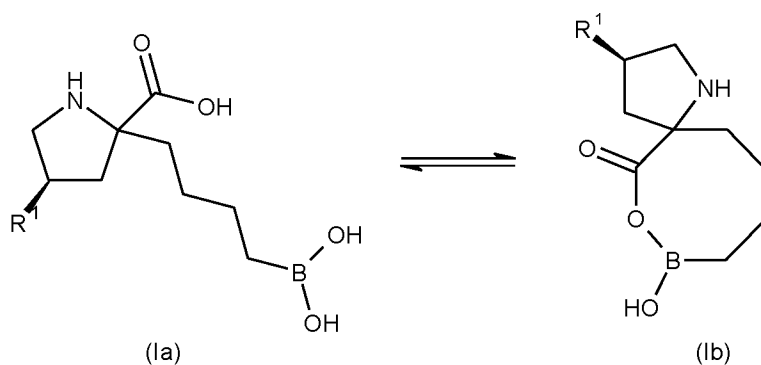
У деяких варіантах здійснення формули (VIb) R^{6a} являє собою -H або $-CH_3$; R^{6b} являє собою $-C(O)C(R^{6c}R^{6d})NH_2$; R^{6c} являє собою $-(C_1-C_3)$ алкіл, який заміщений 0 або 1 аміногрупою або -OH; і R^{6d} являє собою H або $-CH_3$.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (VIb) представлена формулою (VIb1) або (VIb2):



де R^{6a} і R^{6b} є такими, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V) і (VI), у тому числі їх види, перетворюються у сполуки формул (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), (Vb) і (VIb), у тому числі їх види, за допомогою внутрішньомолекулярної циклізації та навпаки. Тобто, це процес взаємоперетворення. Усі сполуки формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V) і (VI), у тому числі їх види, і сполуки формул (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), (Vb) і (VIb), у тому числі їх види, перетворюються одна в іншу залежно, частково або повністю, від таких умов, як температура, тиск, вологість, pH та/або склад середовища (наприклад, розчинники) тощо. Це проілюстровано на схемі нижче:



де R¹ є таким, як визначено у формулі (Ia) і (Ib) вище.

У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль.

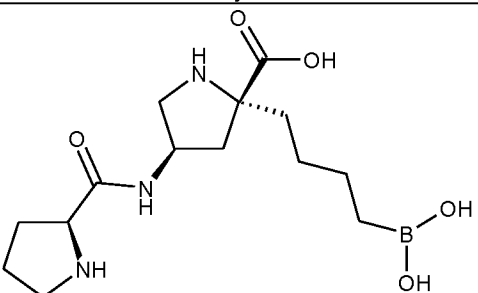
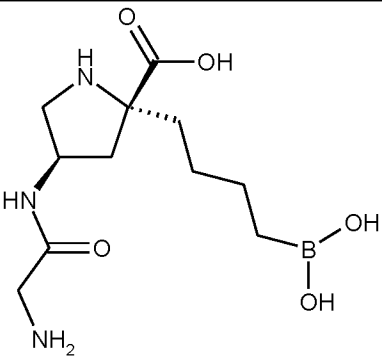
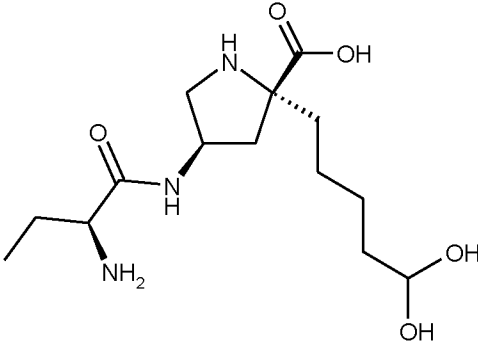
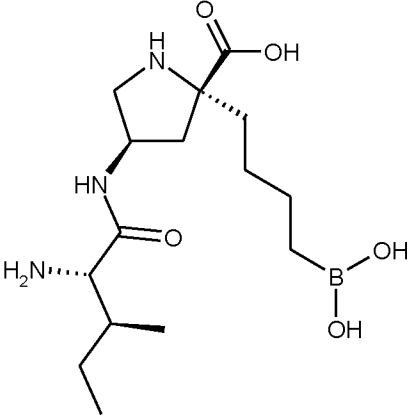
Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
2		(2R,4S)-2-(4-Боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота
3		(2R,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота
4		(2S,4S)-4-Аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота
5		(2R,4S)-4-Аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
6		(2S,4R)-4-Аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
7		(2R,4R)-4-Аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
8		(2R,4R)-4-((S)-2-Амінопропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
9		(2R,4R)-4-((S)-2-Аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
10		(2R,4R)-4-((R)-2-Аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
11		(2R,4R)-4-((S)-2-Аміно-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
12		(2R,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-((S)-піролідин-2-карбоксамідо)піролідин-2-карбонова кислота
13		(2R,4R)-4-(2-Аміноацетамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
14		(2R,4R)-4-((S)-2-Амінобутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
15		(2R,4R)-4-((2S,3S)-2-Аміно-3-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

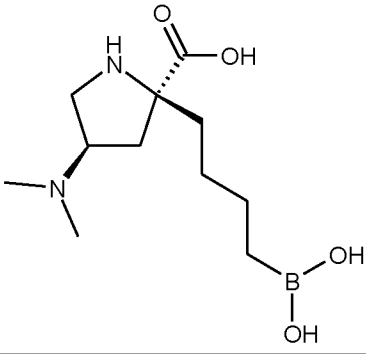
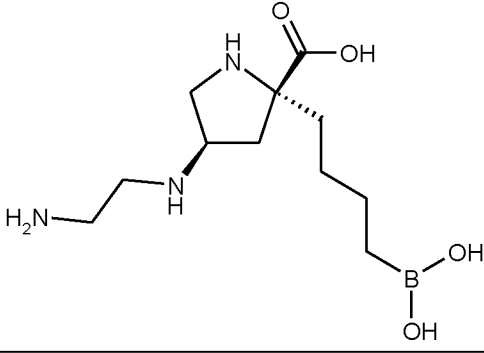
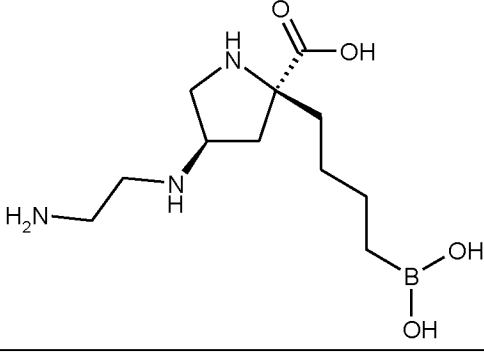
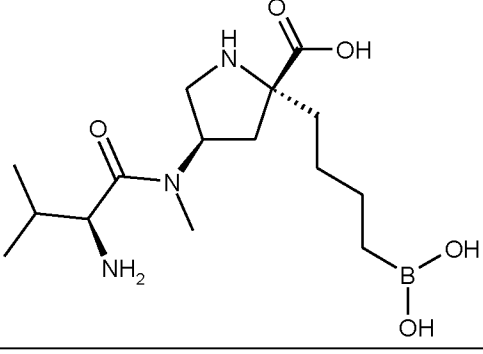
Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
16		(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-4-метилпентаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
17		(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-3-гідроксипропаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
18		(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-3-метоксипропаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
19		(S)-2-Аміно-N-((3R,5R)-8-гідрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспіро[4.7]додекан-3-іл)-3-метилбутанамід
20		(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-3-гідрокси-3-метилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

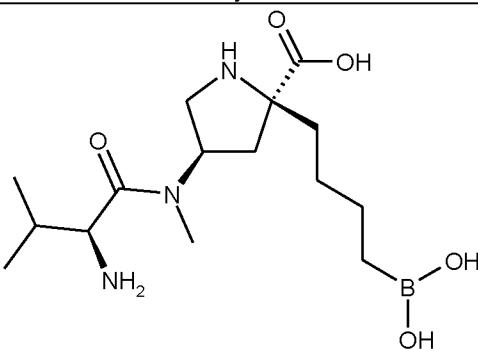
Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
21		(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
22		(2R,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-[[[(2S)-2,3-діамінопропаноїл]аміно]піролідин-2-карбонова кислота
23		(2R,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-(метиламіно)піролідин-2-карбонова кислота
24		(2S,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-(метиламіно)піролідин-2-карбонова кислота
25		(2R,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонова кислота

Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
26		(2S,4R)-2-(4-Боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідін-2-карбонова кислота
27		(2R,4R)-4-(2-Аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота
28		(2S,4R)-4-(2-Аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота
29		(2R,4R)-4-[(2S)-2-Аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Таблиця 1

Приклад	Сполука	Назва
30		(2S,4R)-4-[[[(2S)-2-Аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Вираз "C₁-C₄алкіл" включає ациклічні алкільні фрагменти, які мають 1-4 атоми вуглецю. Приклади C₁-C₄алкільних фрагментів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил і трет-бутил.

5 Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" включає солі приєднання кислоти або приєднання основи, які зберігають біологічну ефективність і властивості сполук формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких їх підвидів або видів, і сполук із таблиці 1, та які зазвичай не є біологічно або іншим чином небажаними. У багатьох випадках сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 здатні до утворення солей кислоти та/або основи завдяки наявності основних та/або карбоксильних груп або подібних до них груп.

15 Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можуть утворюватися за допомогою неорганічних кислот і органічних кислот, наприклад, ацетатна, аспартатна, бензоатна, безилатна, бромідна/гідробромідна, бікарбонатна/карбонатна, бісульфатна/сульфатна, камфорсульфонатна, хлоридна/гідрохлоридна, хлортеофілонатна, цитратна, етандисульфонатна, фумаратна, глюцептатна, глюконатна, глюкуронатна, гіпуратна, гідродіодидна/йодидна, ізетонатна, лактатна, лактобіонатна, лаурилсульфатна, малатна, малеатна, малонатна, манделатна, мезилатна, метилсульфатна, нафтоатна, напсилатна, 20 нікотинатна, нітратна, октадеканоатна, олеатна, оксалатна, пальмітатна, пальмоатна, фосфатна/гідрофосфатна/дигідрофосфатна, полігалактуронатна, пропіонатна, стеаратна, сукцинатна, субсаліцилатна, сульфатна/гідросульфатна, тартратна, тозилатна і трифторацетатна солі. Неорганічні кислоти, з яких можна одержати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, 25 фосфорну кислоту тощо. Органічні кислоти, з яких можна одержати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, трифтороцтову кислоту, сульфосаліцилову кислоту тощо.

30 Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можуть утворюватися за допомогою неорганічних і органічних основ. Неорганічні основи, з яких можна одержати солі, включають, наприклад, аміак і солі амонію й металів із груп I-XII періодичної таблиці елементів. У певних варіантах здійснення солі одержують із натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку й міді; особливо придатні солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію й магнію. 35 Органічні основи, з яких можна одержати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні й третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли тощо. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглюмін, піперазин і трометамін.

40 Фармацевтично прийнятні солі сполук формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких їх підвидів або видів, і сполук із таблиці 1 можуть бути синтезовані з основного або кислотного фрагменту за допомогою традиційних хімічних способів. Зазвичай такі солі можна одержати за допомогою проведення реакції форм вільної кислоти таких сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ або K⁺ або подібної), або за допомогою проведення реакції 45 форм вільної основи таких сполук зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції зазвичай здійснюють у воді, або в органічному розчиннику, або в суміші обох. Зазвичай

бажаним, де це можливо реалізувати, є застосування неводних середовищ, таких як етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки додаткових придатних солей можна знайти, наприклад, в "Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, і в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Будь-яка формула, наведена в даному документі, також представляє собою немічені форми, а також ізотопно мічені форми сполук формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких їх підвидів або видів, і сполук із таблиці 1. Ізотопно мічені сполуки характеризуються структурами, зображеними за допомогою формул, наведених у даному документі, за винятком того, що один або декілька атомів замінені атомом того самого елемента, але з відмінним масовим числом. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1, та їх фармацевтично прийнятні солі включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору та йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{36}Cl і ^{125}I . Ізотопно мічені сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 можуть загалом бути одержані за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі, або за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в супутніх прикладах, із застосуванням придатних ізотопно мічених реагентів замість немічених реагентів, використовуваних раніше.

Сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 можуть мати різні ізомерні форми. Вираз "оптичний ізомер", "стереоізомер" або "діастереоізомер" стосується будь-якої з різноманітних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для наведеної сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, і сполук із таблиці 1. Зрозуміло, що замісник може бути приєднаний при хіральному центрі, що являє собою атом вуглецю, і тому розкриті сполуки включають енантіомери, діастереомери та рацемати. Термін "енантіомер" включає пари стереоізомерів, які є дзеркальними відображеннями один одного, що не збігаються під час накладання. Суміш 1:1 пари енантіомерів є рацемічною сумішшю. Термін використовують для позначення рацемічної суміші за необхідності. Терміни "діастереомери" або "діастереоізомери" включають стереоізомери, які мають щонайменше два асиметричних атома, але які не є дзеркальними відображеннями один одного. Абсолютна стереохімія вказана згідно із системою R-S Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія при кожному хіральному центрі може бути вказана як R, чи то як S. Виділені сполуки, абсолютна конфігурація яких є невідомою, можуть бути позначені як (+) або як (-) залежно від напрямку (право- або лівообертальний), в якому вони обертають плоскополяризоване світло за довжини хвилі D-лінії натрію. Деякі сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 містять один або декілька асиметричних центрів або осей і можуть таким чином утворювати енантіомери, діастереомери або інші стереоізомерні форми, що можуть бути визначені з точки зору абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-. Передбачається, що даний винахід включає всі такі можливі ізомери, у тому числі рацемічні суміші, оптично чисті форми та суміші проміжних сполук. Оптично активні (R)- і (S)-ізомери можна одержувати із застосуванням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або виділяти із застосуванням традиційних методик, добре відомих із рівня техніки, таких як хіральна HPLC.

Також у даному документі розкриті проміжні сполуки 1-48 в прикладах і їх солі.

Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах здійснення розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1 і фармацевтично прийнятний носій.

Вираз "фармацевтично прийнятний носій" передбачає сполуки, матеріали, композиції та/або лікарські форми, які за результатами ретельної медичної оцінки є придатними для застосування в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблеми чи ускладнення, встановлених фахівцем у даній галузі.

Розкриті композиції можуть перебувати у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, твердих або м'яких капсул, водних чи масляних суспензій, емульсій, здатних до диспергування порошків або гранул, сиропів або настоек), для місцевого застосування (наприклад, у вигляді кремів, мазей, гелів або водних чи масляних

розчинів чи суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонкодисперсного порошку або рідкого аерозолі), для введення шляхом інсуфляції (наприклад, у вигляді тонкодисперсного порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньом'язового введення дози або у вигляді супозиторія для ректального введення дози).

Кількість активного інгредієнта, який поєднують з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями для одержання одиної лікарської форми, буде неминуче варіювати залежно від реціпієнта, якого піддають лікуванню, і конкретного шляху введення. Для одержання додаткової інформації щодо шляхів введення та режимів дозування читачеві надається посилання на главу 25.3 тому 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; голова редакційної ради), Pergamon Press 1990.

Терапевтична значимість

Сполуки за даним винаходом придатні як інгібітори аргінази у видах терапії.

В одному аспекті розкриті способи лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, що передбачають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі.

В одному аспекті розкриті способи лікування респіраторного запального захворювання у суб'єкта, який цього потребує, що передбачають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі.

В одному аспекті розкрита сполука формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні раку.

В одному аспекті розкрита сполука формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполука з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні респіраторного запального захворювання.

В одному аспекті розкриті застосування сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для лікування раку.

В одному аспекті розкриті застосування сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для лікування респіраторного запального захворювання.

В одному аспекті розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні раку.

В одному аспекті розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні респіраторного запального захворювання.

Термін "рак" включає, наприклад, нирково-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному голови та шиї, рак легені (наприклад, дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легені (NSCLC), мезотеліому), рак підшлункової залози, колоректальний рак, рак молочної залози, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), рак передміхурової залози, рак шлунка, рак сечового міхура, меланому, рак нирки і рак яєчника. У деяких варіантах здійснення рак дав метастази. У деяких варіантах здійснення рак асоційований з модуляцією аргінази 1 та/або аргінази 2.

У деяких варіантах здійснення рак асоційований з підвищеними рівнями аргінази 1 в плазмі крові. У деяких варіантах здійснення рак асоційований зі зниженими рівнями аргініну в плазмі крові. У деяких варіантах здійснення рак асоційований як з підвищеними рівнями аргінази 1 в плазмі крові, так і зі зниженими рівнями аргініну в плазмі крові. У деяких варіантах здійснення рак, асоційований з підвищеними рівнями аргінази 1 в плазмі крові та/або зі зниженими рівнями аргініну в плазмі крові, включає нирково-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному голови та шиї, рак легені (наприклад, дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легені (NSCLC), мезотеліому), рак підшлункової залози, колоректальний рак і рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення у випадку раку секретується аргіназа 2, наприклад, у випадку

гострого мієлоїдного лейкозу і раку передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення рак асоційований з аргінази 1-позитивними імунними клітинами, що інфільтрують пухлини, наприклад, рак легені (дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легені (NSCLC)), рак шлунка, рак сечового міхура, колоректальний рак, меланома, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак яєчника, рак підшлункової залози і рак нирки.

Термін "респіраторне запальне захворювання" стосується запальних станів або порушень, які впливають на заповнювані повітрям порожнини, легеневу судинну систему, легеневу інтерстиціальну тканину або їх комбінацію. Вони можуть бути локалізованими в легенях, або можуть бути залучені безліч органів. В одному варіанті здійснення респіраторне запальне захворювання являє собою запальне захворювання легені. В іншому варіанті здійснення запальне захворювання легені є неінфекційним.

У деяких варіантах здійснення респіраторне запальне захворювання являє собою астму, хронічну обструктивну хворобу легень (COPD), хімічно індукований фіброз легень, ідіопатичний легеневий фіброз, кістозний фіброз або їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення респіраторне запальне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легень (COPD) або астму.

В одному аспекті розкриті способи інгібування аргінази у суб'єкта, який цього потребує, що передбачають введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі.

В одному аспекті розкрита сполука формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятна сіль для застосування в інгібуванні аргінази.

В одному аспекті розкриті застосування сполуки формули (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук із таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для інгібування аргінази.

В одному аспекті розкриті фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які її підвиди або види, або сполуки з таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в інгібуванні аргінази.

Термін "аргіназа" передбачає марганцевмісні ферменти, які належать до родини уреогідролаз, що каталізують п'яту і останню стадію в циклі сечовини з перетворенням L-аргініну в L-орнітин і сечовину. Термін "аргіназа" передбачає два ізоферменти ферменту, наприклад, аргіназу 1, яка функціонує в циклі сечовини і знаходиться переважно в цитоплазмі клітин печінки, та аргіназу 2, яка знаходиться в мітохондріях декількох тканин в організмі й залучена в регуляцію концентрацій аргініну/орнітину в клітині. У деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль є селективними щодо аргінази 1. У деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль є селективними щодо аргінази 2. У деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль інгібують як аргіназу 1, так і аргіназу 2.

Вираз "ефективна кількість" включає кількість сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук із таблиці 1, яка викликає біологічну або медичну відповідь у суб'єкта, наприклад, зниження або інгібування активності ферменту або білка, пов'язаних з аргіназою або раком, зменшення інтенсивності симптомів раку або уповільнення чи затримку прогресування раку. У деяких варіантах здійснення вираз "ефективна кількість" передбачає кількість сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-яких її підвидів або видів, або сполук із таблиці 1, яка у разі введення суб'єкту є ефективною для щонайменше часткового полегшення, пригнічення та/або зменшення інтенсивності раку, або інгібування аргінази, та/або зниження або пригнічення росту пухлини або проліферації ракових клітин у суб'єкта.

Термін "суб'єкт" передбачає теплокровних ссавців, наприклад, приматів, собак, кішок, кроликів, щурів і мишей. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою примата, наприклад людину. У деяких варіантах здійснення суб'єкт страждає раком. У деяких варіантах здійснення

суб'єкт потребує лікування (наприклад, суб'єкт одержить біологічну або медичну користь від лікування). У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає раком. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується підвищеними рівнями аргінази 1 в плазмі крові. У деяких варіантах здійснення суб'єкт характеризується зниженими рівнями аргініну. У деяких варіантах здійснення пацієнт характеризується як підвищеними рівнями аргінази 1, так і зниженими рівнями аргініну. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак, у випадку якого секретується аргіназа 2 (наприклад, у випадку гострого мієлоїдного лейкозу або раку передміхурової залози). У деяких варіантах здійснення у суб'єкта наявні аргіназа 1-позитивні імунні клітини, що інфільтрують пухлини.

Вирази "інгібувати", "інгібування" або "здійснення інгібування" передбачають зниження відносно вихідного рівня активності біологічної активності або процесу. У деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVb), (V), (Vb), (VI), (VIb), у тому числі будь-які їх підвиди або види, і сполуки з таблиці 1 інгібують аргіназу.

Вирази "лікувати", "лікування" і "здійснення лікування" передбачають зниження або інгібування активності ферменту або білка, пов'язаних з аргіназою, в суб'єкта, зменшення інтенсивності одного або декількох симптомів раку або уповільнення чи затримку прогресування раку в суб'єкта. Вирази "лікувати", "лікування" і "здійснення лікування" також передбачають зменшення або інгібування росту пухлини або проліферації ракових клітин у суб'єкта.

Приклади

Аспекти даного винаходу можуть бути додатково визначені за допомогою посилання на наведені далі необмежувальні приклади, у яких докладно описане одержання певних сполук і проміжних сполук згідно з даним винаходом, а також способи застосування сполук згідно з даним винаходом. Фахівцям у даній галузі буде очевидно, що на практиці може бути здійснено багато модифікацій, як матеріалів, так і способів, не відступаючи від об'єму даного винаходу.

Якщо не зазначено інше:

(i) усі синтези проводили за температури навколишнього середовища, тобто в діапазоні від 17 до 25 °C, і в атмосфері інертного газу, такого як азот, якщо не зазначено інше;

(ii) випарювання проводили шляхом ротаційного випарювання або з використанням обладнання Genevac або випарювача Biotage v10 in vacuo, а процедури виділення продукту проводили після видалення осадових твердих речовин за допомогою фільтрації.

(iii) очищення за допомогою флеш-хроматографії здійснювали на автоматизованій системі Teledyne Isco CombiFlash® Rf або Teledyne Isco CombiFlash® Companion® із застосуванням попередньо заповнених колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферичні частинки), картриджів GraceResolv™ (сілікагель Davisil®) або картриджів Silicycle (40-63 мкм).

(iv) препаративну хроматографію проводили на пристрої для препаративної HPLC Gilson з УФ-системою збору; альтернативно препаративну хроматографію проводили на пристрої для HPLC-MS AutoPurification від Waters з основою на застосуванні MS і УФ системою збору;

(v) хірально препаративну хроматографію проводили на пристрої Gilson з УФ-системою збору (233 інжектор/колектор фракцій, 333 і 334 насоси, 155 УФ-детектор) або на пристрої Varian Prep Star (2x SD1 насоси, 325 УФ-детектор, 701 колектор фракцій) з насосом, що працює з інжектором Gilson 305; альтернативно хірально препаративну хроматографію проводили на пристрої Waters Prep 100 SFC-MS з основою на застосуванні MS і УФ системою збору або на пристрої Thar MultiGram III SFC з УФ-системою збору;

(vi) значення виходу за наявності необов'язково були досяжним максимумом.

(vii) зазвичай структури кінцевих продуктів формули I підтверджували за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР); значення хімічного зсуву за ЯМР вимірювали за дельта-шкалою [спектри протонного магнітного резонансу визначали за допомогою пристрою Bruker Avance III 600 (600 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц) або Bruker DRX 500 (500 МГц)]; вимірювання проводили за температури навколишнього середовища, якщо не вказано інше; були використані наступні скорочення: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетів; ddd, дублет дублета дублетів; dt, дублет триплетів; bs, широкий сигнал.

(viii) зазвичай характеристики кінцевих продуктів формули I також визначали за допомогою мас-спектрометрії після рідинної хроматографії (LCMS або UPLC); UPLC здійснювали із застосуванням Waters UPLC, оснащеної мас-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40 °C, УФ = 220-300 нм або 190-400 нм, мас-спектрометрія = ESI з перемиканням режиму позитивної/негативної іонізації) за швидкості потоку 1 мл/хв. Із застосуванням системи розчинників від 97 % A + 3 % B до 3 % A + 97 % B протягом 1,50 хв. (загальний аналіз з урівноваженням назад до вихідних умов тощо - 1,70 хв.), де A = 0,1 % мурашина кислота або 0,05 % трифтороцтова кислота у воді (для кислотної обробки) або 0,1 % гідроксид амонію у воді

(для основної обробки) і В = ацетонітрил. У випадку кислотного аналізу застосовували колонку Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 x 50 мм), у випадку основного аналізу застосовували колонку Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм). Як альтернатива UPLC здійснювали із застосуванням Waters UPLC, оснащеної мас-спектрометром Waters SQ (температура колонки 30 °С, УФ = 210-400 нм, мас-спектрометр = ESI з перемиканням режиму позитивної/негативної іонізації), за швидкості потоку 1 мл/хв. із застосуванням градієнта розчинника від 2 до 98 % В протягом 1,5 хв. (загальний час аналізу зі урівноваженням назад до вихідних умов - 2 хв.), де А = 0,1 % мурашина кислота у воді й В = 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі (для кислотної обробки) або А = 0,1 % гідроксид амонію у воді й В = ацетонітрил (для основної обробки). У випадку кислотного аналізу застосовуваною колонкою служила Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 x 30 мм), у випадку основного аналізу застосовуваною колонкою служила Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 30 мм); LCMS проводили із застосуванням системи Waters Alliance HT (2795), оснащеної мас-спектрометром Waters ZQ ESCi і Phenomenex Gemini -NX C18 (колонка 5 мкм, 110А, 2,1 x 50 мм) за швидкості потоку 1,1 мл/хв. від 95 % А до 95 % В протягом 4 хв. з утримуванням 0,5 хв., де А = 0,1 % мурашина кислота і В = 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі (у випадку кислотної обробки) або А = 0,1 % гідроксид амонію у воді і В = ацетонітрил (для основної обробки). Додатково LCMS проводили із застосуванням системи Shimadzu UFLC, оснащеної мас-спектрометром Shimadzu LCMS-2020 і колонкою Waters HSS C18 (1,8 мкм, 2,1 x 50 мм) або Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, 3,0 x 50 мм), або Phenomenex Gemini-NX C18 (3 мкм, 3,0 x 50 мм) за швидкості потоку 0,7 мл/хв. (для колонки Waters HSS C18), 1,0 мл/хв. (для колонки Shim-pack XR-ODS) або 1,2 мл/хв. (для Phenomenex Gemini-NX C18) від 95 % А до 95 % В протягом 2,2 хв. з утримуванням 0,6 хв., де А = 0,1 % мурашина кислота або 0,05 % трифтороцтова кислота у воді (для кислотної обробки) або 0,1 % гідроксид амонію або 6,5 мМ карбонату амонію у воді (для основної обробки) і В = ацетонітрил. Молекулярний іон, що описується, відповідає [M+H]⁺, якщо не вказано інше; для молекул з множинними ізотопами (Br, Cl, тощо) наведене значення є значенням, одержаним для ізотопу з найменшою масою, якщо не вказано інше;

(ix) іонообмінне очищення зазвичай проводили із застосуванням картриджа SCX-2 (Biotage);

(х) чистоту проміжної сполуки оцінювали за допомогою тонкошарової хроматографії, мас-спектрометрії, LCMS, UPLC/MS, HPLC (високоєфективної рідинної хроматографії) та/або ЯМР-аналізу;

(xi) застосовували наступні скорочення:

EtOH: етанол

EtOAc: етилацетат

LDA: діізопропіламід літію

MeOH: метанол

TFA: трифтороцтова кислота

MeCN: ацетонітрил

LCMS: рідинна хроматографія–мас-спектрометрія

к. т. або кімн. темп.: кімнатна температура

водн.: водний

THF: тетрагідрофуран

KHMDS: біс(триметилсиліл)амід калію

DCM: дихлорметан

DMF: диметилформамід

HATU: (1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат)

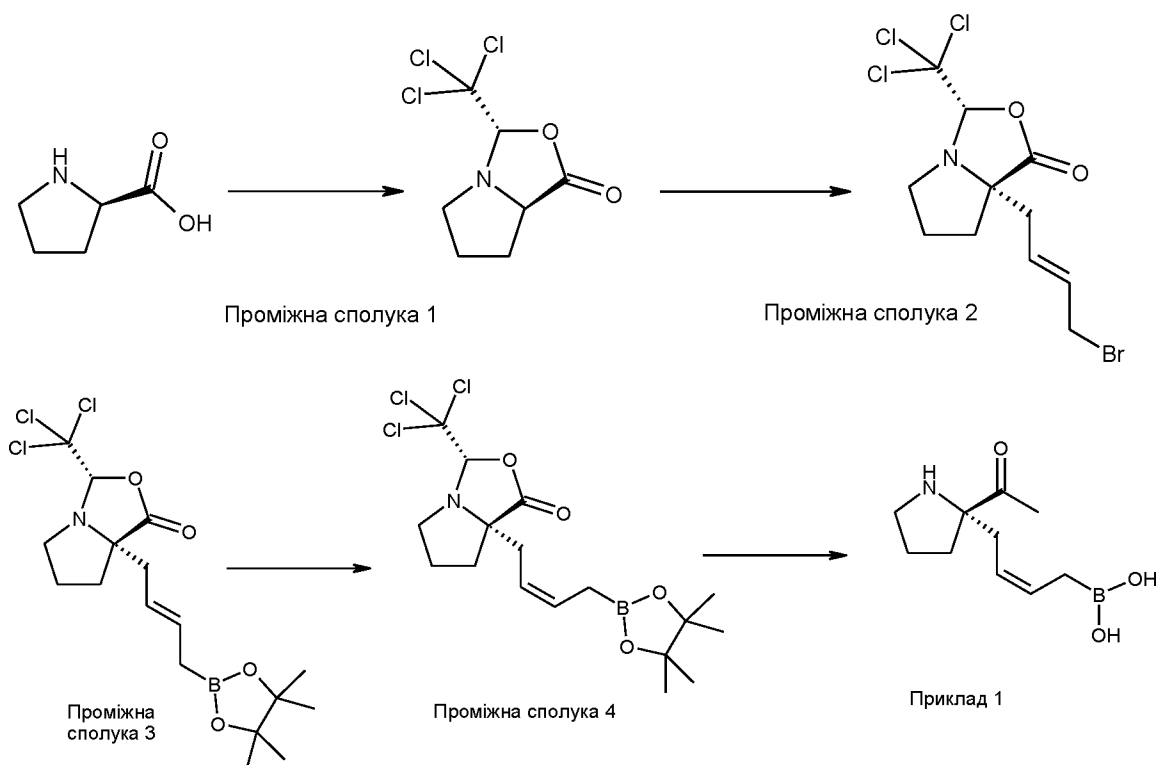
BOC: трет-бутоксикарбоніл

DTNB: 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойна кислота)

TNB: 2-нітро-5-тіобензойна кислота

HEPES: (4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота)

Приклад 1: (R)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 1: (3S,7aR)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-он

5 Додавали 2,2,2-трихлоретан-1,1-діол (2,155 г, 13,03 ммоль) у розчин D-проліну (1,00 г, 8,69 ммоль) в CHCl_3 (100 мл) в атмосфері азоту. Реакційну колбу оснащували зворотною пасткою Діна-Старка і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником з перемішуванням протягом 48 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою DCM (100 мл) і послідовно промивали водою (2 x 200 мл) і насиченим сольовим розчином (2 x 200 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений матеріал очищували за допомогою кристалізації з EtOH з одержанням продукту (проміжна сполука 1, 1,13 г, вихід 53,2 %)

10 у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,66 - 2,41 (4H, m), 3,05 - 3,20 (1H, m), 3,40 - 3,50 (1H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 5,18 (1H, s).

15 Проміжна сполука 2: (3S,7aS)-7a-((E)-4-бромбут-2-еніл)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-он

Розчин LDA (2,0 M у THF/гептані/етилбензолі, 2,05 мл, 4,09 ммоль) додавали краплями у розчин (3S,7aR)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-ону (проміжна сполука 1, 1,00 г, 4,09 ммоль) у THF (500 мл) за -78°C в атмосфері азоту. Одержаний розчин перемішували за -78°C протягом 20 хвилин. Додавали краплями (E)-1,4-дибромбут-2-ен (875 мг, 4,09 ммоль) в реакційну суміш у вигляді розчину в THF (2 мл). Реакційну суміш перемішували за -78°C протягом 30 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури з перемішуванням протягом додаткових 2 год. Реакційну суміш випарювали до сухого стану і одержаний осад розбавляли в EtOAc (20 мл) і послідовно промивали водою (2 x 20 мл) і насиченим сольовим розчином (2 x 20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 2, 760 мг, вихід 49 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,55 - 1,75 (1H, m), 1,85 - 2,25 (3H, m), 2,52 - 2,73 (2H, m), 3,14 - 3,32 (2H, m), 3,89 - 4,10 (2H, m), 5,01 (1H, s), 5,79 - 5,99 (2H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378$.

30 Проміжна сполука 3: (3S,7aS)-7a-((E)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бут-2-еніл)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-он

Додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85,0 мг, 0,0928 ммоль) у розчин (3S,7aS)-7a-((E)-4-бромбут-2-еніл)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-ону (проміжна сполука 2, 700 мг, 1,85 ммоль) і біс(пінаcolato)дибору (942 мг, 3,71 ммоль) у THF (30 мл) в атмосфері азоту. Одержану суміш нагрівали до 60°C і перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували до сухого стану. Одержаний осад

розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Одержаний неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням продукту (проміжна сполука 3, 510 мг, вихід 65 %). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,28 (12H, s), 1,58 - 1,80 (2H, m), 1,83 - 2,12 (3H, m), 2,42 - 2,65 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 3,47 (1H, q), 3,71 (1H, t), 3,90 (1H, t), 4,98 (1H, s), 5,38 - 5,53 (1H, m), 5,64 - 5,83 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424$.

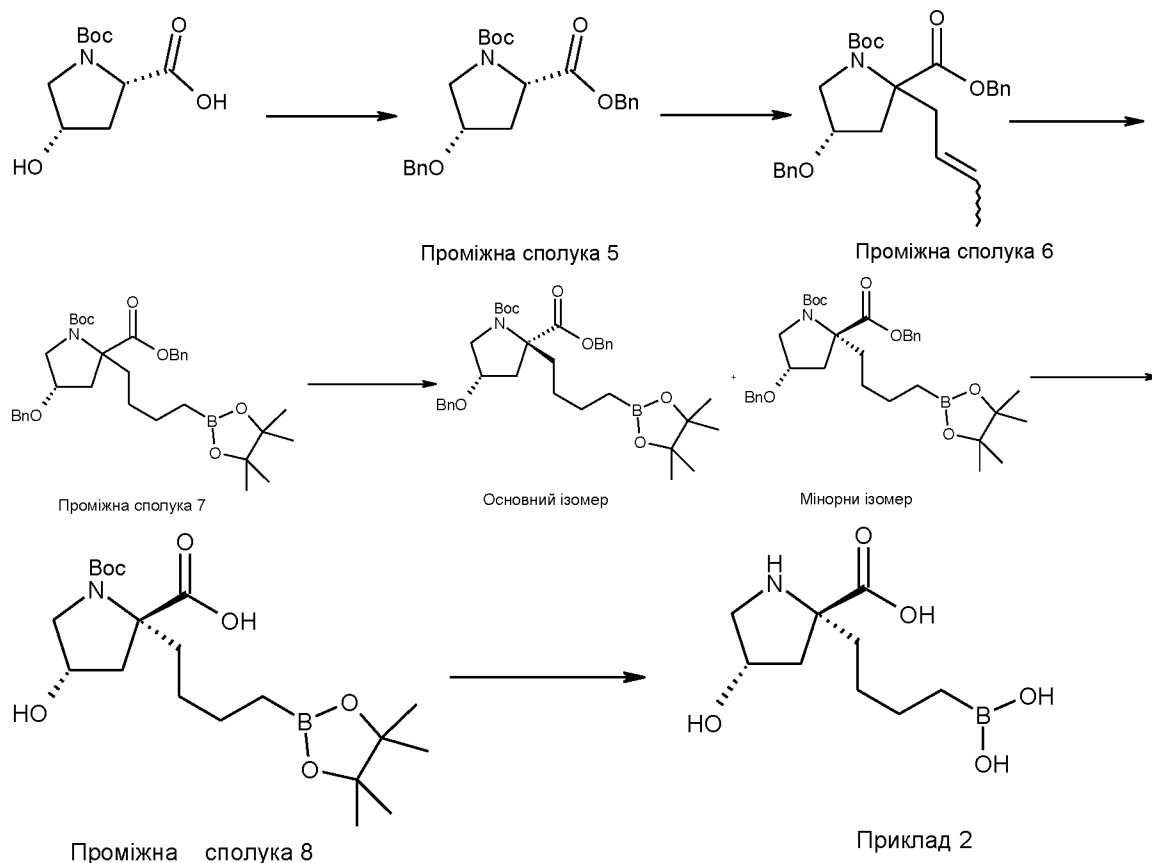
Проміжна сполука 4: (3S,7aR)-7a-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-он

Додавали Pd/C (10 ваг. %, 125 мг, 0,12 ммоль) у розчин (3S,7aS)-7a-((E)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бут-2-еніл)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-ону (проміжна сполука 3, 500 мг, 1,18 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакційну колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою MeOH. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням неочищеного продукту (проміжна сполука 4, 390 мг, вихід 78 %), який застосовували без додаткового очищення. Маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426$.

Приклад 1: (R)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Концентрований водний розчин HCl (1,00 мл, 12,0 ммоль) додавали в розчин (3S,7aR)-7a-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)-3-(трихлорметил)тетрагідропіроло[1,2-с]оксазол-1(3H)-ону (проміжна сполука 4, 300 мг, 0,703 ммоль) і фенолборонової кислоти (172 мг, 1,41 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл). Одержаний розчин нагрівали до 80 °C протягом 15 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою препаративної LCMS (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм силікагель, 19 x 150 мм, H_2O (ваг./0,05 % TFA/MeCN). Чисті фракції збирали та концентрували до сухого стану з одержанням (R)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 1, 85 мг, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 0,63 - 0,74 (2H, m), 1,09 - 1,27 (2H, m), 1,27 - 1,37 (2H, m), 1,65 - 1,75 (1H, m), 1,77 - 2,08 (4H, m), 2,25 - 2,37 (1H, m), 3,21 - 3,37 (2H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$.

Приклад 2: (2R,4S)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 5: (2S,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Розчиняли (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-карбонову кислоту (5,00 г, 21,6 ммоль) в DMF (73 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали порціями гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі) (1,81 г, 45,3 ммоль) і суспензію перемішували за 0 °С протягом 1 год. Додавали бензилбромід (12,9 мл, 108 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно підігрівуючи до кімн. темп. Неочищену реакційну суміш розбавляли етилацетатом (250 мл) і послідовно промивали за допомогою лимонної кислоти (10 % водн.) і води. Органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений продукт очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту у вигляді суміші ротамерів (проміжна сполука 5, 5,5 г, вихід 62 %). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28 - 1,40 (9H, s x2) ротамери, 2,20 (1H, dd), 2,36 - 2,45 (1H, m), 3,37 (1H, dd), 3,51 - 3,58 (1H, m), 4,14 (1H, br s), 4,33 - 4,50 (3H, m), 4,94 - 5,17 (2H, m), 7,25 - 7,32 (10H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 412.

Проміжна сполука 6: (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 5, 2,75 г, 6,68 ммоль) і кротилбромід (1,03 мл, 10,0 ммоль) розчиняли в THF (45 мл) і розчин охолоджували до -78 °С в атмосфері N₂. Розчин обробляли за допомогою додавання краплями розчину KHMDS (0,5 М в толуолі, 20,1 мл, 10,0 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли in vacuo. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту у вигляді суміші ротамерів і E/Z олефінів (проміжна сполука 6, 2,54 г, вихід 82 %). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 - 1,41 (9H, s x2) ротамери, 1,54 - 1,62 (3H, m), 2,10 - 2,59 (3H, m), 2,67 - 2,97 (1H, m), 3,10 - 3,43 (1H, m), 3,50 - 3,78 (1H, m), 3,98 - 4,15 (1H, m), 4,34 - 4,49 (2H, m), 4,94 - 5,13 (2H, m), 5,18 - 5,30 (1H, m), 5,38 - 5,63 (1H, m), 7,25 - 7,36 (10H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 466.

Проміжна сполука 8: (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота

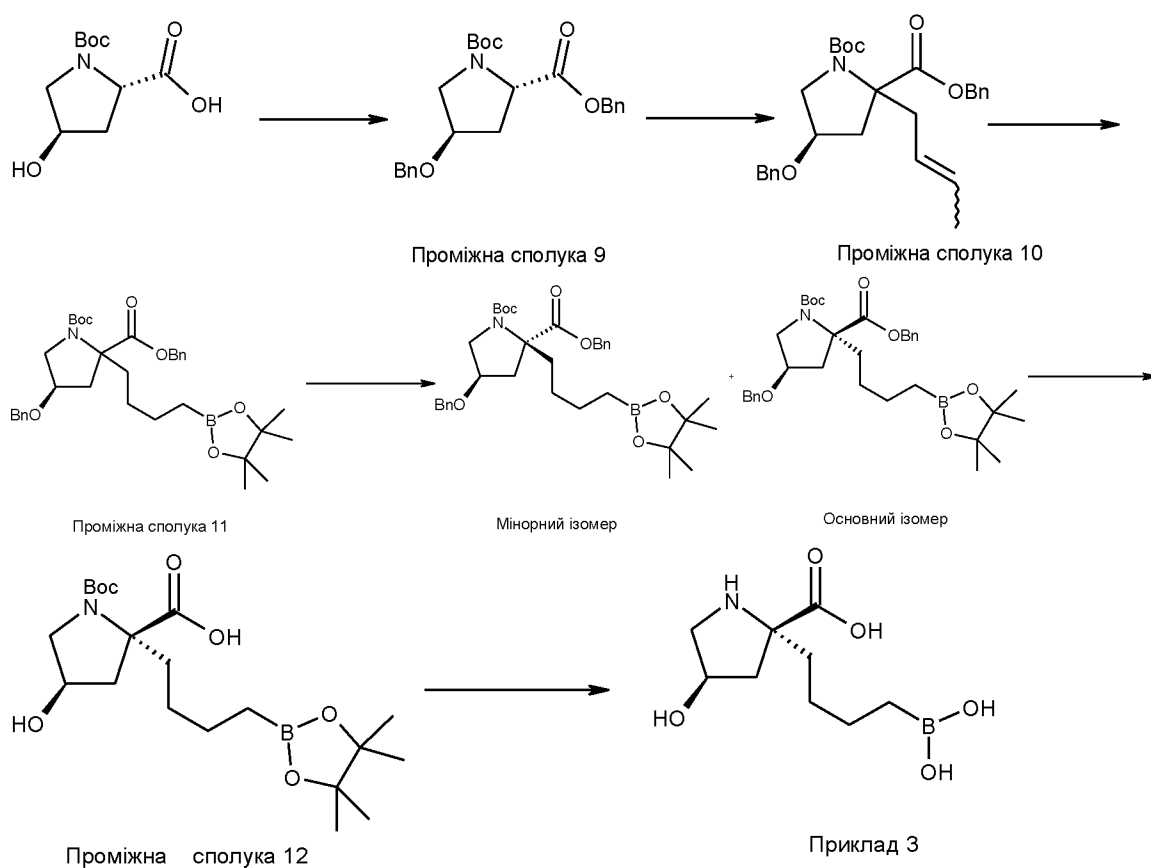
Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)дііридію(I) (0,366 г, 0,550 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (0,419 г, 1,09 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N₂. Тверді речовини розчиняли в DCM (31 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,74 мл, 12,0 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 6, 2,54 г, 5,46 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (21 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і гасили водою. Шари розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 7, 2,0 г, вихід 61 %) у вигляді суміші ротамерів. Очищений матеріал піддавали хіральній SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, температура = 23 °С, рухома фаза = 0-15 % MeOH:CO₂, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 33 мг/введ., конц. = 220 нг/мл у MeOH, швидкість потоку = 75 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія для основного ізомеру була присвоєна на основі анти-додавання продукту і для мінорного ізомеру була присвоєна на основі син-додавання продукту. Мінорний ізомер (368 мг, 0,620 ммоль) розчиняли в етилацетаті (6,2 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 132 мг, 0,124 ммоль). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 8, 228 мг, вихід 98 %) у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,57 - 0,74 (2H, m), 1,17 (12 H, s), 1,24 - 1,47 (13H, m), 1,59 - 1,78 (1H, m), 1,78 - 1,96 (1H, m), 2,01 - 2,20 (2H, m), 2,84 - 3,09 (1H, m), 3,58 - 3,73 (1H, m), 4,14 - 4,31 (1H, m), 4,98 - 5,09 (1H, m), 12,20 - 12,60 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 414.

Приклад 2: (2R,4S)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (0,65 мл, 8,4 ммоль) у розчин (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 8, 175 мг, 0,423 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом.

Неочищену амінокислоту розчиняли в Et₂O (3 мл) і 1 М водн. HCl (3 мл). Додавали фенолборонову кислоту (103 мг, 0,847 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 10 % і до 100 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4S)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти (приклад 2, 33 мг, вихід 33 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 0,67 - 0,78 (2H, m), 1,08 - 1,41 (4H, m), 1,81 - 2,12 (3H, m), 2,51 (1H, dd), 3,22 - 3,37 (2H, m), 4,46 - 4,56 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 232.

Приклад 3: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 9: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Розчиняли (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-карбонову кислоту (5,00 г, 21,6 ммоль) в DMF (73 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали порціями гідрид натрію (60 ваг. % в мінеральному маслі, 1,81 г, 45,4 ммоль) і суспензію перемішували за 0 °С протягом 1 год. Додавали бензилбромід (12,86 мл, 108,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно підігрівачи до кімн. темп. Неочищену реакційну суміш розбавляли етилацетатом (250 мл) і послідовно промивали за допомогою лимонної кислоти (10 % водн.) і води. Органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 9, 5,9 г, вихід 66 %) у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27 - 1,39 (9H, s x2) ротамери, 1,95 - 2,08 (1H, m), 2,34 - 2,47 (1H, m), 3,41 - 3,53 (2H, m), 4,17 (1H, br s), 4,28 (1H, q), 4,43 - 4,55 (2H, m), 5,06 - 5,22 (2H, m), 7,25 - 7,41 (10H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 412.

Проміжна сполука 10: (4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 9, 2,75 г, 6,68 ммоль) і кротилбромід (1,03 мл, 10,0 ммоль) розчиняли в THF (45 мл) і розчин охолоджували до -78°C в атмосфері N_2 . Розчин обробляли за допомогою додавання краплями розчину KHMDS (0,5 М в толуолі, 20,1 мл, 10,0 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли in vacuo. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 10, 1,23 г, вихід 40 %) у вигляді суміші ротамерів і E/Z олефінів. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,34 (9H, s x2) ротамери, 1,45 - 1,63 (3H, m), 2,12 - 2,64 (2H, m), 2,64 - 3,04 (1H, m), 3,06 - 3,19 (1H, m), 3,31 - 3,45 (1H, m), 3,46 - 3,81 (1H, m), 4,03 - 4,21 (1H, m), 4,30 - 4,55 (2H, m), 4,90 - 5,16 (2H, m), 5,16 - 5,34 (1H, m), 5,38 - 5,68 (1H, m), 7,25 - 7,41 (10H, m). маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$.

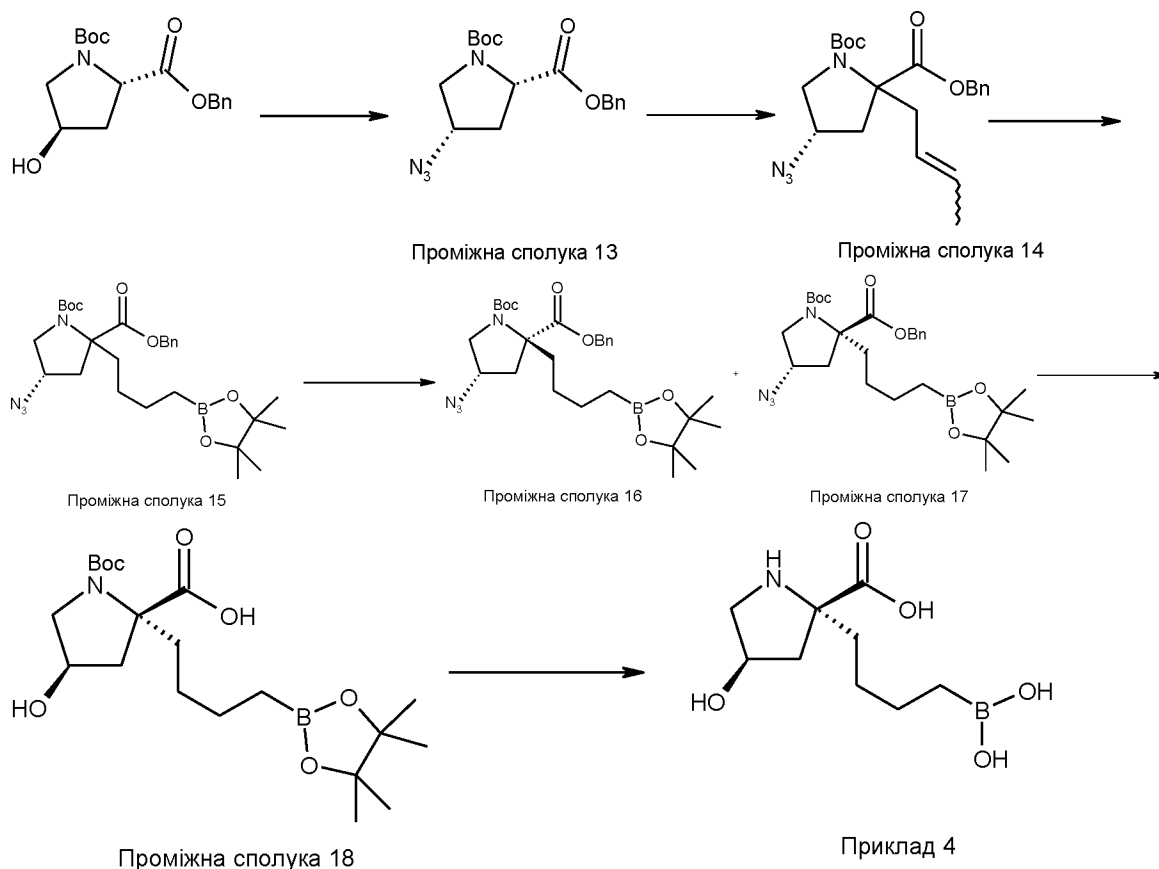
Проміжна сполука 12: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота

Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)діридію(II) (177 мг, 0,264 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (203 мг, 0,527 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N_2 . Тверді речовини розчиняли в DCM (15 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (0,84 мл, 5,8 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 10, 1,23 г, 2,64 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (10 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і гасили водою. Шари розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням (4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 11, 950 мг, вихід 60 %). Очищений матеріал піддавали хіральній SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, температура = 23°C , рухома фаза = 0-15 % $\text{MeOH}:\text{CO}_2$, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 33 мг/введ., конц. = 220 нг/мл у MeOH , швидкість потоку = 75 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія для основного ізомеру була присвоєна на основі анти-додавання продукту і для мінорного ізомеру була присвоєна на основі син-додавання продукту. Основний ізомер (385 мг, 0,649 ммоль) розчиняли в етилацетаті (6,4 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 138 мг, 0,130 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту (проміжна сполука 12, 249 мг, вихід 93 %) у вигляді суміші ротамерів. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,61 - 0,73 (2H, m), 0,97 - 1,11 (1H, m), 1,12 - 1,23 (12H, m), 1,25 - 1,44 (12H, m), 1,51 - 1,71 (1H, m), 1,84 - 2,04 (2H, m), 2,05 - 2,19 (2H, m), 3,12 - 3,29 (1H, m), 3,37 - 3,59 (1H, m), 4,09 - 4,23 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414$.

Приклад 3: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (0,65 мл, 8,5 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 12, 197 мг, 0,179 ммоль) в DCM (3 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et_2O (3 мл) і 1 М водн. HCl (3 мл). Додавали фенілборонову кислоту (102 мг, 0,837 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et_2O . Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 10 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти (приклад 3, 25 мг, вихід 25 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 0,68 - 0,78 (2H, m), 1,13 - 1,43 (4H, m), 1,64 - 1,79 (1H, m), 1,94 - 2,14 (2H, m), 2,47 (1H, d), 3,39 (2H, m), 4,46 - 4,53 (1H, m). маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232$.

Приклад 4: (2S,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота



5

Проміжна сполука 13: (2S,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат

Додавали краплями метансульфонілхлорид (0,71 мл, 9,2 ммоль) в розчин 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2S,4R)-4-гідроксіпіролідін-1,2-дикарбоксилату (2,45 г, 7,26 ммоль) і триетиламіну (1,27 мл, 9,15 ммоль) в DCM (9,6 мл) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 год. перед нагріванням до кімнатної температури з перемішуванням протягом додаткової 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою дихлорметану та промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням

2-бензил-1-(трет-бутил)-(2S,4R)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (2,9 г, вихід 95 %), який застосовували без додаткового очищення. Маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 400. Азид натрію (1,65 г, 25,4 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2S,4R)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (2,90 г, 7,26 ммоль) в DMF (7,2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Одержаний осад розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 13, 2,00 г, вихід 80 %) у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27 та 1,40 (9H, s x2) ротамери, 1,96 - 2,02 (1H, m), 2,53 - 2,63 (1H, m), 3,24 - 3,29 (1H, m), 3,58 - 3,66 (1H, m), 4,32 - 4,41 (2H, m), 5,06 - 5,22 (2H, m), 7,33 - 7,39 (5H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 347.

Проміжна сполука 14: (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4S)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 13, 1,00 г, 2,89 ммоль) і кротилбромід (0,44 мл, 4,3 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) і розчин охолоджували до -78 °С в атмосфері N₂. Розчин обробляли за допомогою додавання краплями розчину KHMDS (0,5 М в толуолі, 8,66 мл, 4,33 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли in vacuo. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 14, 750 мг, вихід 65 %)

у вигляді суміші ротамерів і E/Z олефінів. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,34 (9H, s x2) ротамери, 1,55 - 1,64 (3H, m), 1,99 - 2,15 (1H, m), 2,33 - 2,62 (2H, m), 2,73 - 3,10 (1H, m), 3,26 - 3,39 (1H, m), 3,52 - 3,84 (1H, m), 4,24 - 4,33 (1H, m), 5,03 - 5,21 (2H, m), 5,28 - 5,35 (1H, m), 5,49 - 5,65 (1H, m), 7,31 - 7,36 (5H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

5 Проміжна сполука 16: (2S,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат і проміжна сполука 17: (2R,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат

10 Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)дііридію(I) (126 мг, 0,188 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (144 мг, 0,375 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N_2 . Тверді речовини розчиняли в DCM (10 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан (0,60 мл, 4,1 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. Додавали (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 14, 750 мг, 1,87 ммоль) у реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (8 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і гасили водою. Шари розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням (4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 15, 678 мг, вихід 68 %). Очищений матеріал піддавали хіральній SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, температура = 23 °C, рухома фаза = 0-15 % $\text{MeOH}:\text{CO}_2$, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 33 мг/введ., конц. = 220 нг/мл у MeOH , швидкість потоку = 75 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія для основного ізомеру була присвоєна на основі анти-додавання продукту, який являє собою проміжну сполуку 16, і для мінорного ізомеру на основі син-додавання продукту, який являє собою проміжну сполуку 17.

30 Проміжна сполука 16 (ізомер 1, 608 мг): (2S,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 0,64 - 0,72 (2H, m), 1,04 - 1,12 (1H, m), 1,13 - 1,20 (12H, m), 1,22 - 1,39 (12H, m), 1,69 - 1,80 (1H, m), 2,01 - 2,23 (2H, m), 2,36 - 2,48 (1H, m), 3,35 - 3,42 (1H, m), 3,58 - 3,69 (1H, m), 4,33 (1H, квін.), 5,05 - 5,17 (2H, m), 7,31 - 7,40 (5H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529$.

Проміжна сполука 17 (ізомер 2, 220 мг): (2R,4S)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат.

35 Проміжна сполука 18: (2S,4S)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота

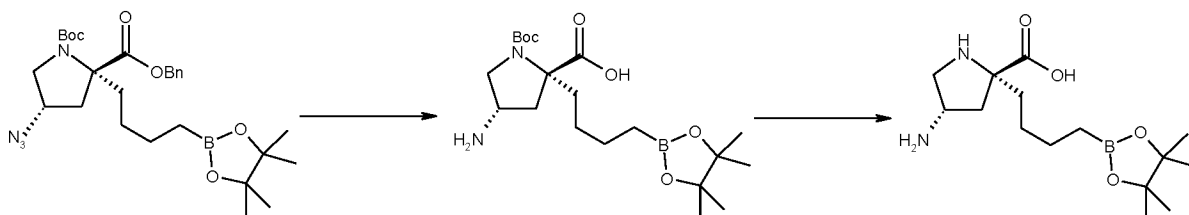
40 (2S,4S)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 16, 255 мг, 0,483 ммоль) розчиняли в етилацетаті (5 мл) і метанолі (5 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 128 мг, 0,120 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту (проміжна сполука 18, 190 мг, вихід 95 %) у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,66 (2H, t), 0,88-1,03 (1H, m), 1,16 (12H, s), 1,24-1,38 (13H, m), 1,40-1,56 (1H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 9,01 (2H, br s); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413$.

Приклад 4: (2S,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

50 Додавали трифтороцтову кислоту (0,71 мл, 9,2 ммоль) в розчин (2S,4S)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбоної кислоти (проміжна сполука 18, 190 мг, 0,461 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et_2O (3 мл) і 1 М водн. HCl (3 мл). Додавали фенолборонову кислоту (112 мг, 0,919 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et_2O . Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 10 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2S,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбоної кислоти (приклад 4, 60 40 мг, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 0,73 (2H, t), 1,10 -

1,42 (4H, m), 1,69 (1H, ddd), 1,86 - 1,99 (1H, m), 2,10 - 2,30 (2H, m), 3,05 (1H, dd), 3,44 (1H, dd), 3,69 (1H, квін.); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 231$.

Приклад 5: (2R,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



5

Проміжна сполука 17

Проміжна сполука 19

Приклад 5

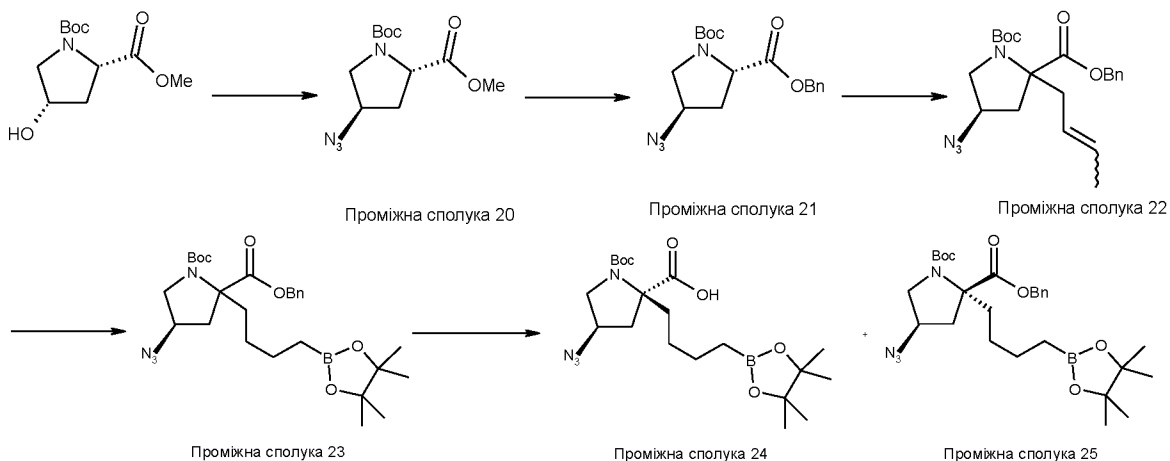
Проміжна сполука 19: (2R,4S)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота

(2R,4S)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 17, 220 мг, 0,416 ммоль) розчиняли в етилацетаті (5 мл) і метанолі (5 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 111 мг, 0,104 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту (проміжна сполука 19, 150 мг, вихід 87 %) у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 0,64-0,71 (2H, m), 1,17 (12H, s), 1,31-1,40 (15H, m), 1,49 - 1,93 (3H, m), 2,02 - 2,26 (3H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 3,72 - 3,81 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 413$.

Приклад 5: (2R,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Трифтороцтову кислоту (0,56 мл, 7,3 ммоль) додавали в розчин (2R,4S)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 19, 150 мг, 0,364 ммоль) в DCM (3 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et_2O (2 мл) і 1 M водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (99 мг, 0,81 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et_2O . Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 M аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 10 % і від 0 % до 100 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4S)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 5, 33 мг, вихід 39 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 0,72 (1H, m), 1,11 - 1,39 (3H, m), 1,46 - 1,55 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,95 - 2,05 (1H, m), 2,58 - 2,65 (1H, m), 2,87 - 2,95 (1H, m), 3,48 - 3,58 (3H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 231$.

Приклад 6: (2S,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 20

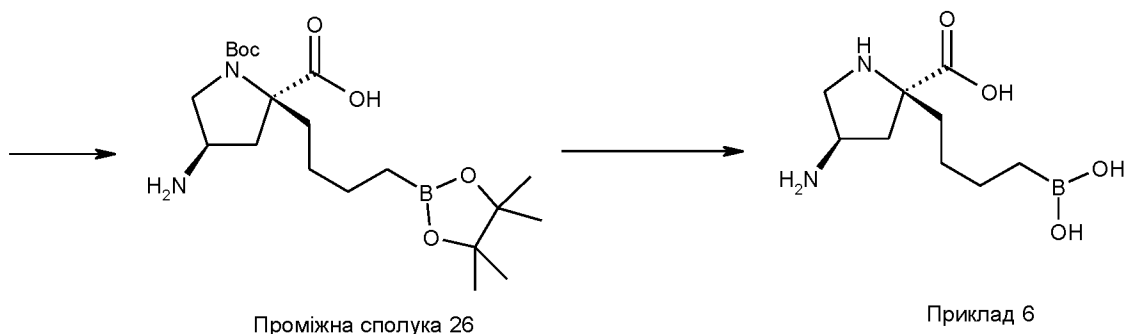
Проміжна сполука 21

Проміжна сполука 22

Проміжна сполука 23

Проміжна сполука 24

Проміжна сполука 25



Проміжна сполука 20: (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат

Додавали краплями метансульфонілхлорид (2,86 мл, 36,7 ммоль) у розчин (2S,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилату (7,50 г, 30,6 ммоль) і триетиламіну (5,11 мл, 36,7 ммоль) у DCM (38 мл) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. перед нагріванням до кімнатної температури з перемішуванням протягом додаткової 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою дихлорметану та промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (9,9 г, вихід 100 %), який застосовували без додаткового очищення. Маса/заряд (ES⁺) [M+NH₄]⁺ = 341.

Азид натрію (5,96 г, 91,7 ммоль) додавали в розчин 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (9,89 г, 30,6 ммоль) в DMF (30 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Одержаний осад розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 20, 5,95 г, вихід 72 %) у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,33 та 1,40 (9H, s x2) ротамери, 2,08 - 2,22 (1H, m), 2,26 - 2,41 (1H, m), 3,41 (1H, dt), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,65 та 3,68 (3H, s x2) ротамери, 4,22 (1H, dd), 4,30 - 4,43 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 271.

Проміжна сполука 21: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат

Розчин гідроксиду натрію (5,28 г, 132 ммоль) у воді (22 мл) додавали краплями у розчин (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 20, 5,95 г, 22,0 ммоль) в THF (44 мл) і MeOH (22 мл) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли in vacuo і водний шар підкислювали до pH ~3 за допомогою 5 M HCl і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням (2S,4R)-4-азидо-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-карбонової кислоти (5,64 г, вихід 100 %) у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,35 та 1,40 (9H, s x2) ротамери, 2,07 - 2,18 (1H, m), 2,26 - 2,38 (1H, m), 3,34 - 3,44 (1H, m), 3,48 - 3,63 (1H, m), 4,09 - 4,17 (1H, m), 4,30 - 4,37 (1H, m); маса/заряд (ES⁻) [M+HCOO]⁻ = 301.

Бензилбромід (2,83 мл, 23,8 ммоль) додавали краплями у розчин (2S,4R)-4-азидо-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-карбонової кислоти (5,19 г, 19,9 ммоль) і триетиламіну (3,46 мл, 24,8 ммоль) в DMF (60 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Леткі речовини видаляли in vacuo і одержаний осад розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 21, 5,09 г, вихід 74 %). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 та 1,39 (9H, s x2) ротамери, 2,11 - 2,23 (1H, m), 2,31 - 2,43 (1H, m), 3,43 (1H, ddd), 3,50 - 3,59 (1H, m), 4,25 - 4,40 (2H, m), 5,07 - 5,22 (2H, m), 7,31 - 7,40 (5H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 347.

Проміжна сполука 22: (4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат

(2S,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 21, 5,09 г, 14,7 ммоль) і кротилбромід (2,27 мл, 22,0 ммоль) розчиняли в THF (100 мл) і розчин охолоджували до 78 °С в атмосфері N₂. Розчин обробляли за допомогою додавання краплями розчину KHMDS (0,5 M в толуолі, 44,1 мл, 22,0 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до

кімнатної температури та перемішували протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли in vacuo. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 22, 4,6 г, вихід 78 %) у вигляді суміші ротамерів і E/Z олефінів. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,43 (9H, m), 1,59 - 1,66 (3H, m), 2,07 - 2,17 (1H, m), 2,32 - 2,48 (2H, m), 2,57 - 3,12 (2H, m), 3,35 - 3,82 (1H, m), 4,20 - 4,38 (1H, m), 5,02 - 5,22 (2H, m), 5,24 - 5,41 (1H, m), 5,46 - 5,68 (1H, m), 7,28 - 7,42 (5H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

Проміжна сполука 24: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат і проміжна сполука 25: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)дііридію(I) (772 мг, 1,15 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (883 мг, 2,30 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N_2 . Тверді речовини розчиняли в DCM (66 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (3,67 мл, 25,3 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(бут-2-еніл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 22, 4,60 г, 11,5 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (44 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і гасили водою. Шари розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням (4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 23, 2,7 г, вихід 44 %). Очищений матеріал піддавали хіральній SFC (колонка Chiralpak IG, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, температура = 23 °C, рухома фаза = 0-7 % MeOH (ваг./0,2 % NH_4OH): CO_2 , УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 16,8 мг/введ., конц. = 112,5 нг/мл в MeOH , швидкість потоку = 70 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія для основного діастереомеру, який являє собою проміжну сполуку 25, була присвоєна на основі анти-додавання продукту і для мінорного діастереомеру, який являє собою проміжну сполуку 24, на основі син-додавання продукту.

Проміжна сполука 24 (436 мг): (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,58 - 0,70 (2H, m), 1,17 (12H, s), 1,25 - 1,40 (13 H, m), 1,74-1,83 (1H, s), 2,00 - 2,11 (2H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 3,07 - 3,16 (1H, m), 3,81 (1H, m), 4,29 - 4,34 (1H, m), 5,04 - 5,17 (2H, m), 7,34 - 7,39 (m, 5H); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529$.

Проміжна сполука 25 (1,60 г): (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,56 - 0,73 (2H, m), 0,98 - 1,13 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,26 - 1,37 (13H, m), 1,66 - 1,79 (1H, m), 2,01 - 2,22 (2H, m), 2,34 - 2,47 (1H, m), 3,60 (1H, br dd), 4,29 - 4,35 (1H, m), 5,04 - 5,18 (2H, m), 7,31 - 7,40 (5H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529$.

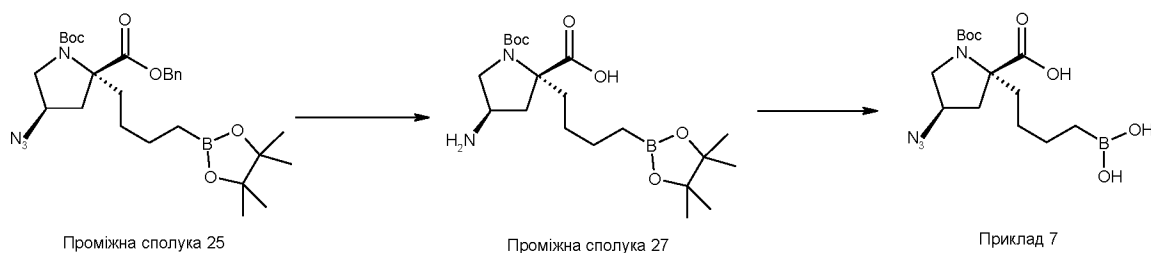
Проміжна сполука 26: (2S,4R)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота (2S,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 24, 236 мг, 0,447 ммоль) розчиняли в етилацетаті (4,5 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 119 мг, 0,112 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту (проміжна сполука 26, 275 мг, вихід 100 %), який застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,64 - 0,71 (2H, M), 1,17 (12H, s), 1,27 - 1,40 (15H, m), 1,57 - 1,82 (4H, m), 1,98-2,08 (3H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413$.

Приклад 6: (2S,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (0,69 мл, 8,9 ммоль) в розчин (2S,4R)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 26, 184 мг, 0,446 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et_2O (2 мл) і 1 M водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (109 мг, 0,894 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за

кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 100 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2S,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 6, 38 мг, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 0,72 (2H, td), 1,09 - 1,19 (1H, m), 1,22 - 1,39 (3H, m), 1,65 - 1,76 (2H, m), 1,95 - 2,04 (1H, m), 2,58 - 2,64 (1H, m), 2,87 - 2,94 (1H, m), 3,48 - 3,57 (2H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 231.

Приклад 7: (2R,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 27: (2R,4R)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 25, 688 мг, 1,30 ммоль) розчиняли в етилацетаті (13 мл) і метанолі (4 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 346 мг, 0,325 ммоль). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю та промивали за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням продукту (проміжна сполука 27, 500 мг, вихід 93 %), який застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,67 (2H, t), 0,94-1,00 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,22 - 1,38 (11H, m), 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,85 (1H, d), 2,00 - 2,15 (2H, m), 3,23 (2H, dd), 3,58 - 3,61 (1H, m), 3,80 - 3,88 (1H, m), 8,96 (2H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 413.

Приклад 7: (2R,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (1,02 мл, 13,3 ммоль) в розчин (2R,4R)-4-аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 27, 275 мг, 0,667 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et₂O (2 мл) і 1 М водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (163 мг, 1,34 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 10 % і до 100 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-аміно-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 7, 53 мг, вихід 34 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 0,76 (2H, dt), 1,10 - 1,46 (4H, m), 1,62 - 1,71 (1H, m), 1,84 - 1,96 (1H, m), 2,10 - 2,21 (1H, m), 2,22 - 2,32 (1H, m), 3,07 (1H, dd), 3,46 (1H, dd), 3,71 (1H, квін.); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 231.

Приклад 8: (2R,4R)-4-((S)-2-амінопропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



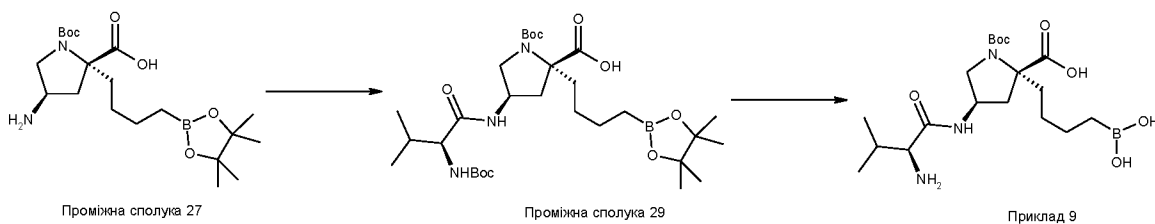
Проміжна сполука 28: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота

Триетиламін (0,18 мл, 1,3 ммоль) і НАТУ (213 мг, 0,560 ммоль) додавали послідовно в розчин Вос-Ala-OH (106 мг, 0,560 ммоль) в DMF (2,4 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. (2R,4R)-4-Аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 27, 210 мг, 0,509 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DMF (2,4 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Неочищену реакційну суміш концентрували і безпосередньо очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 28, 236 мг, вихід 79 %) у вигляді суміші ротамерів. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,65-0,72 (2H, m), 1,11 - 1,18 (18H, m), 1,26-1,37 (20H, m), 1,63 - 1,73 (1H, m), 2,02 - 2,25 (2H, m), 3,09 - 3,20 (1H, m), 3,59 - 3,72 (1H, m), 3,83 - 3,94 (1H, m), 4,18 - 4,29 (1H, m), 6,80 (1H, br s), 7,96 (1H, s), 13,78 (1H, br s); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584$.

Приклад 8: (2R,4R)-4-((S)-2-амінопропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (0,62 мл, 8,1 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 28, 236 мг, 0,404 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et₂O (2 мл) і 1 М водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (99 мг, 0,81 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, 0-10 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-амінопропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 8, 18 мг, вихід 15 %) у вигляді білої твердої речовини і суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,69 (2H, dt), 1,05 - 1,14 (1H, m), 1,21 (3H, d), 1,23-1,35 (3H, m), 1,65 (1H, dt), 1,91-1,96 (1H, m), 2,17 (1H, dd), 2,35 (1H, dd), 3,26 (1H, dd), 3,46 - 3,57 (2H, m), 4,29 - 4,34 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 302.

Приклад 9: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота



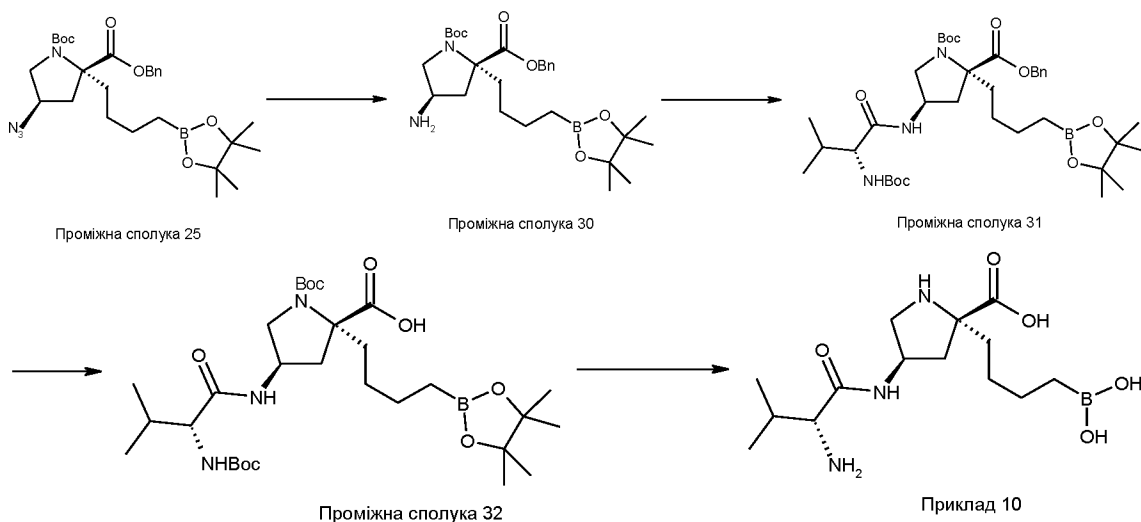
Проміжна сполука 29: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота

Триетиламін (0,21 мл, 1,5 ммоль) і HATU (254 мг, 0,668 ммоль) додавали послідовно в розчин Boc-Val-OH (145 мг, 0,668 ммоль) в DMF (2,9 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. (2R,4R)-4-Аміно-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонову кислоту (проміжна сполука 27, 250 мг, 0,606 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DMF (2,9 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Неочищену реакційну суміш концентрували і безпосередньо очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням продукту (проміжна сполука 29, 250 мг, вихід 67 %) у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,64 - 0,73 (2H, m), 0,73 - 0,85 (6H, m), 1,13 - 1,14 (1H, m), 1,17 (12H, s), 1,22 - 1,42 (22H, m), 1,56 - 1,75 (1H, m), 1,79 - 1,97 (1H, m), 2,00 - 2,26 (2H, m), 3,08 - 3,24 (1H, m), 3,54 - 3,77 (2H, m), 4,12 - 4,36 (1H, m), 6,58 (1H, t), 7,96 - 8,03 (2H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 584.

Приклад 9: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (0,63 мл, 8,2 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 29, 250 мг, 0,409 ммоль) в DCM (4 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et₂O (2 мл) і 1 М водн. HCl (2 мл). Додавали фенолборонову кислоту (99 мг, 0,81 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 2 М аміаку/метанолу. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, 0-10 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 9, 28 мг, вихід 20 %) у вигляді білої твердої речовини і суміші ротамерів. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 0,66 - 0,76 (2H, m), 0,85 (6H, dd), 1,07 - 1,43 (4H, m), 1,55 - 1,68 (1H, m), 1,77 - 1,97 (2H, m), 2,13 - 2,33 (2H, m), 3,07 (1H, d), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,37 - 3,48 (1H, m), 4,27 - 4,40 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 330.

Приклад 10: (2R,4R)-4-((R)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 30: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат

Додавали каталізатор Lindlar (5 ваг. %, 0,275 г, 2,58 ммоль) в розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-азидо-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 25, 1,56 г, 2,95 ммоль) в THF (25 мл). Суспензію перемішували в атмосфері водню (балон, колбу вакуумували та заповнювали знову воднем x3) за кімнатної температури протягом 8,5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (1-15 % MeOH в DCM) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 1,01 г, вихід 68 %) у вигляді смоли й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,74 (2H, q), 1,20 - 1,22 (14H, m), 1,23 - 1,29 (2H, m), 1,32 (6H, s), 1,37 - 1,42 (5H, m), 1,74 - 1,83 (1H, m), 1,83 - 1,93 (1H, m), 2,11 - 2,19 (0,6H, m), 2,21 - 2,32 (1,4H, m), 3,19 (0,4H, dd), 3,28 (0,6H, dd), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,63 (1H, dd), 5,07 - 5,20 (2H, m), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,34 - 7,41 (4H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 503.

Проміжна сполука 31: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат

N,N-Діізопропілетиламін (0,235 мл, 1,34 ммоль) повільно додавали до перемішуваного розчину HATU (245 мг, 0,64 ммоль) і Boc-D-Val-OH (117 мг, 0,54 ммоль) в DMF (2 мл) за кімнатної температури. Розчин перемішували протягом 20 хв. і потім додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

5 іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 270 мг, 0,54 ммоль) в DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год., розбавляли за допомогою DCM (30 мл) і послідовно промивали водою (3 x 25 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл). Органічний шар висушували над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5-65 % EtOAc в гексанах) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-

10 дикарбоксилату (проміжна сполука 31, 239 мг, вихід 63 %) у вигляді безбарвної піни й у вигляді суміші ротамерів. 1H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 0,74 - 0,81 (2H, m), 0,84 (3H, d), 0,87 - 0,94 (3H, m), 1,24 (12H, s), 1,26 - 1,34 (2H, m), 1,37 (5H, s), 1,40 - 1,43 (2H, m), 1,45 (4H, s), 1,46 (9H, s), 1,78 - 1,89 (1H, m), 1,95 - 2,07 (2H, m), 2,21 - 2,29 (0,6H, m), 2,31 - 2,46 (1,4H, m), 3,51 - 3,60 (1,5H, m), 3,65 (0,5H, br d), 3,72 (1H, br dd), 4,49 - 4,58 (1H, m), 5,01 (1H, br d), 5,19 - 5,29 (2H, m), 6,93 - 7,09 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,43 (4H, що здається d); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 702$.

Проміжна сполука 32: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-

20 карбонова кислота

Pd/C (10 ваг. %, 25 мг, 0,23 ммоль) додавали в розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 31, 239 мг, 0,34 ммоль) в EtOAc (4 мл). Суспензію перемішували в атмосфері водню (балон, колбу вакуумували та заповнювали знову воднем x3) за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (2-15 % MeOH в DCM) з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-

30 тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 32, 196 мг, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини й у вигляді суміші ротамерів. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 0,63 - 0,71 (2H, m), 0,75 - 0,82 (6H, m), 1,15 (12H, s), 1,21 - 1,30 (2H, m), 1,32 (6H, s), 1,36 (13H, br s), 1,61 - 1,72 (1H, m), 1,81 - 1,90 (1H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 2,05 - 2,13 (0,6H, m), 2,13 - 2,28 (1,4H, m), 3,03 - 3,14 (1H, m), 3,62 (0,6H, t), 3,66 (1,4H, t), 4,18 - 4,29 (1H, m), 6,59 (1H, d), 7,99 (1H, br s), 12,48 (0,4H, br s), 12,65 (0,6H, br s); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 612$.

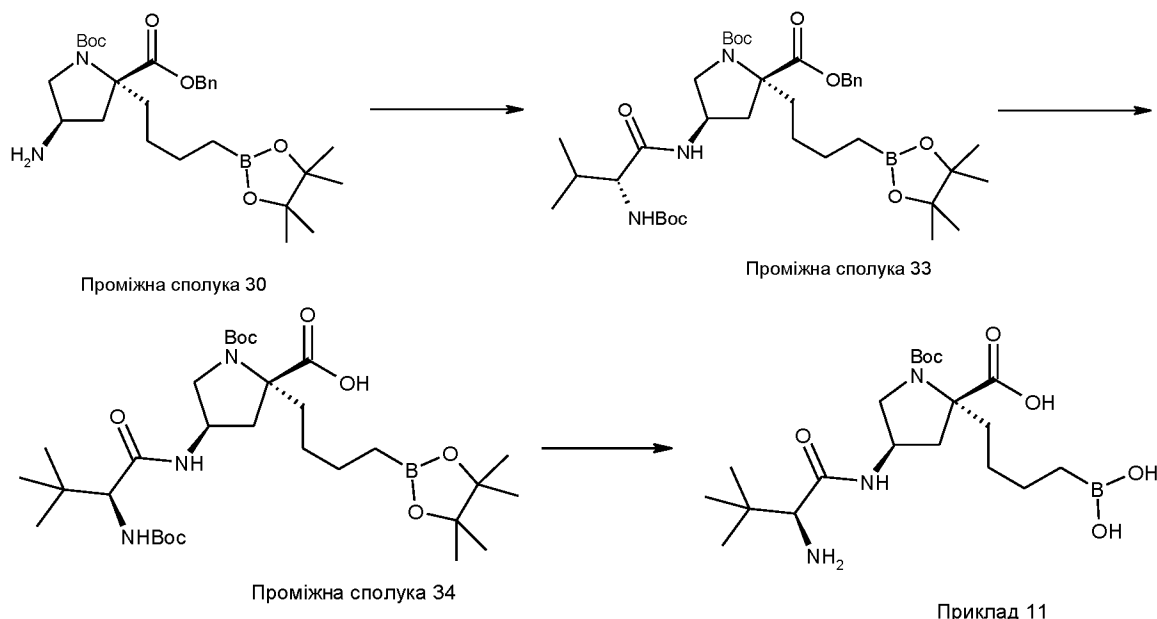
Приклад 10: (2R,4R)-4-((R)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,37 мл, 4,8 ммоль) до перемішуваного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-

40 карбонової кислоти (проміжна сполука 32, 195 мг, 0,32 ммоль) в DCM (2 мл). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 22 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищену амінокислоту розчиняли в 1 М водн. HCl (2 мл) і Et_2O (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (117 мг, 0,96 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 5 год. Суміш розбавляли за допомогою Et_2O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et_2O і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, 0-80 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((R)-2-аміно-3-метилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-

50 карбонової кислоти (приклад 10, 46 мг, вихід 44 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0,73 - 0,80 (2H, m), 0,90 (6H, що здається t), 1,13 - 1,25 (1H, m), 1,26 - 1,35 (1H, m), 1,40 (2H, квін.), 1,68 - 1,80 (1H, m), 1,85 - 1,96 (1H, m), 2,00 (1H, td), 2,29 (1H, dd), 2,37 - 2,45 (1H, m), 3,18 (1H, d), 3,28 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 4,36 - 4,49 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 330$.

Приклад 11: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 33: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат

N,N-Діізопропілетиламін (0,165 мл, 0,95 ммоль) повільно додавали до перемішаного розчину НАТУ (158 мг, 0,42 ммоль) і Boc-Tle-OH (92 мг, 0,40 ммоль) в DMF (1,5 мл) за кімнатної температури. Розчин перемішували протягом 15 хв. і потім додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 190 мг, 0,38 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл) і послідовно промивали водою (3 x 25 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5-65 % EtOAc в гексанах) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 33, 261 мг, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,69 (2H, q), 0,87 (9H, s), 1,17 (12H, s), 1,26 (5H, s), 1,29 - 1,32 (1H, m), 1,34 (5H, s), 1,38 (9H, s), 1,72 - 1,85 (1H, m), 1,90 - 2,08 (2H, m), 2,06 - 2,18 (1H, m), 2,22 - 2,35 (2H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 3,68 - 3,81 (2H, m), 4,23 - 4,37 (1H, m), 5,06 - 5,19 (2H, m), 6,40 (1H, t), 7,31 - 7,40 (5H, m), 8,11 (1H, d); маса/заряд (ES⁺) [M+Na]⁺ = 738.

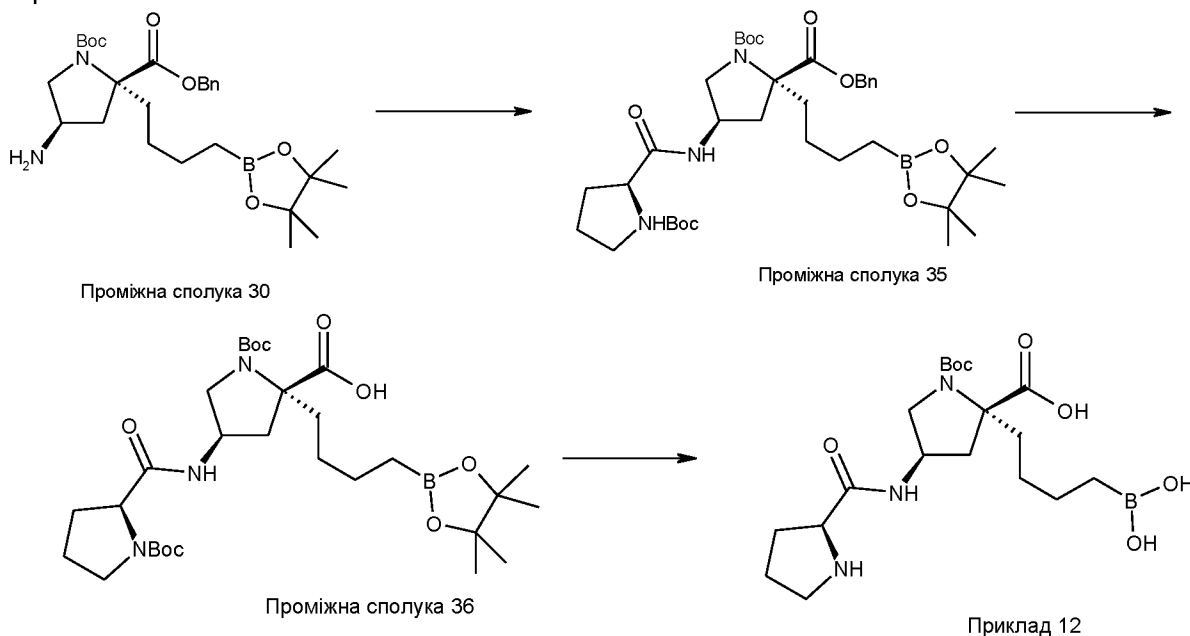
Проміжна сполука 34: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота

Pd/C (10 ваг. %, 25 мг, 0,23 ммоль) додавали в розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 33, 260 мг, 0,36 ммоль) в EtOAc (4 мл). Суспензію перемішували в атмосфері водню (балон, колбу вакуумували та заповнювали знову воднем x3) за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (2-10 % MeOH в DCM) з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 34, 207 мг, вихід 91 %) у вигляді білої твердої речовини й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,63 - 0,72 (2H, m), 0,86 (9H, s), 1,09 - 1,20 (14H, m), 1,21 - 1,30 (2H, m), 1,33 (5H, s), 1,35 - 1,38 (13H, m), 1,61 - 1,73 (1H, m), 1,89 - 2,11 (2H, m), 2,14 - 2,27 (1H, m), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,59 - 3,72 (1H, m), 3,72 - 3,80 (1H, m), 4,20 - 4,30 (1H, m), 6,35 (1H, d), 8,08 (1H, br s), 12,47 (0,4H, br s), 12,63 (0,6H, br s); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 626.

Приклад 11: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,38 мл, 4,9 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 34, 206 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищену амінокислоту розчиняли в 1 М водн. HCl (4 мл) і Et₂O (4 мл). Додавали фенолборонову кислоту (120 мг, 0,99 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rхп CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, 2-50 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3,3-диметилбутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 11, 40 мг, вихід 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,72 (2H, td), 0,89 (9H, s), 1,10 - 1,21 (1H, m), 1,22 - 1,30 (1H, m), 1,35 (2H, квін.), 1,64 - 1,75 (1H, m), 1,90 - 2,02 (1H, m), 2,22 - 2,34 (2H, m), 3,04 (1H, s), 3,22 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 4,41 (1H, квін.); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 344.

Приклад 12: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-((S)-піролідін-2-карбоксамідо)піролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 35: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат

N,N-Діізопропілетиламін (0,182 мл, 1,04 ммоль) додавали повільно до перемішаного розчину HATU (175 мг, 0,46 ммоль) і Boc-Pro-OH (94 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1,5 мл) за кімнатної температури. Розчин перемішували протягом 20 хв. і потім додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 210 мг, 0,42 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл) і послідовно промивали водою (3 x 25 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (5-100 % EtOAc в гексанах) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 35, 249 мг, вихід 85 %) у вигляді безбарвної плівки й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,68 - 0,79 (2H, m), 1,20 (12H, s), 1,31 (5H, s), 1,36 - 1,48 (16H, m), 1,74 - 1,87 (3H, m), 1,89 - 2,10 (3H, m), 2,13 - 2,46

(2H, m), 3,27 - 3,40 (1H, m), 3,44 (2H, br s), 3,50 - 3,64 (2H, m), 3,78 - 4,05 (1H, m), 4,49 (1H, br s), 5,10 - 5,27 (2H, m), 7,10 (1H, br s), 7,30 - 7,42 (5H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 700.

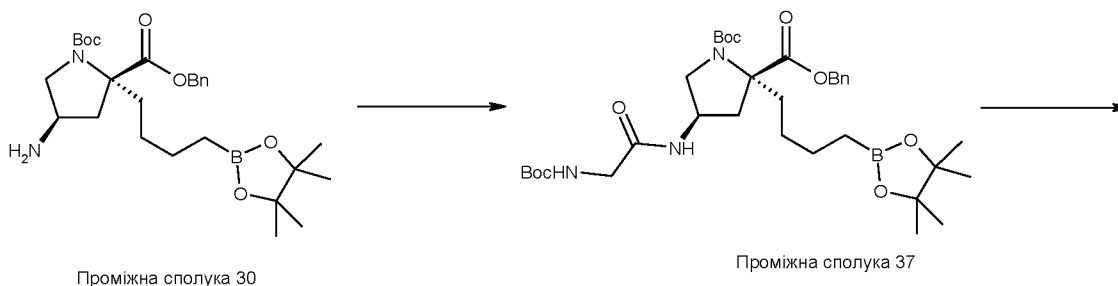
Проміжна сполука 36: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота

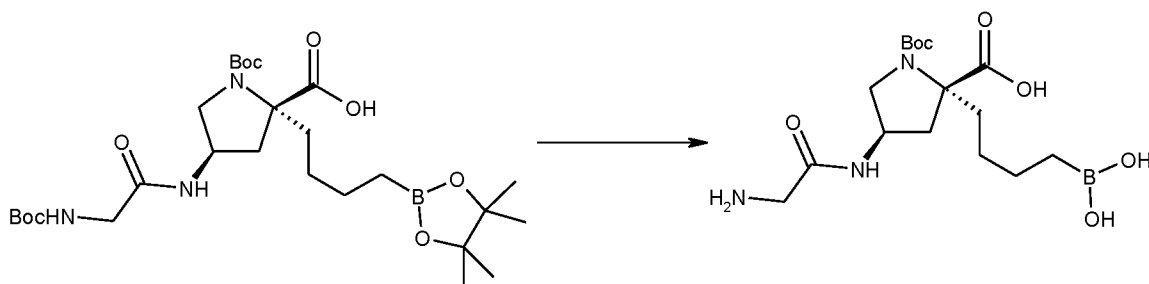
Pd/C (10 ваг. %, 25 мг, 0,23 ммоль) додавали в розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 35, 249 мг, 0,36 ммоль) в EtOAc (4 мл). Суспензію перемішували в атмосфері водню (балон, колбу вакуумували та знову заповнювали воднем х3) за кімнатної температури протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю та фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 36, 207 мг, вихід 87 %) у вигляді безбарвної плівки й у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,66 - 0,83 (2H, m), 1,21 (12H, s), 1,34 - 1,51 (21H, m), 1,63 - 1,97 (4H, m), 2,06 (1H, m), 2,11 - 2,29 (2H, m), 2,33 - 2,67 (1H, m), 3,24 - 3,52 (3H, m), 3,53 - 3,67 (1H, m), 4,15 - 4,34 (1H, m), 4,47 - 4,74 (1H, m), 6,76 - 7,23 (1H, m), 7,17 - 7,69 (1H, m), 9,74 (1H, br s); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 610.

Приклад 12: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-((S)-піролідин-2-карбоксамідо)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,518 мл, 6,73 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбоксамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 36, 205 мг, 0,34 ммоль) в DCM (2 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищену амінокислоту розчиняли в 1 М водн. HCl (4 мл) і Et₂O (4 мл). Додавали фенілборонову кислоту (123 мг, 1,01 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, 0-50 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-((S)-піролідин-2-карбоксамідо)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 12, 89 мг, вихід 81 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,70 - 0,79 (2H, m), 1,11 - 1,23 (1H, m), 1,24 - 1,33 (1H, m), 1,34 - 1,42 (2H, m), 1,60 - 1,71 (1H, m), 1,81 - 1,91 (3H, m), 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,18 (1H, dd), 2,22 - 2,29 (1H, m), 2,40 (1H, dd), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,16 - 3,22 (1H, m), 3,25 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,99 (1H, dd), 4,29 - 4,38 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 328.

Приклад 13: (2R,4R)-4-(2-аміноацетамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота





Проміжна сполука 40

Приклад 13

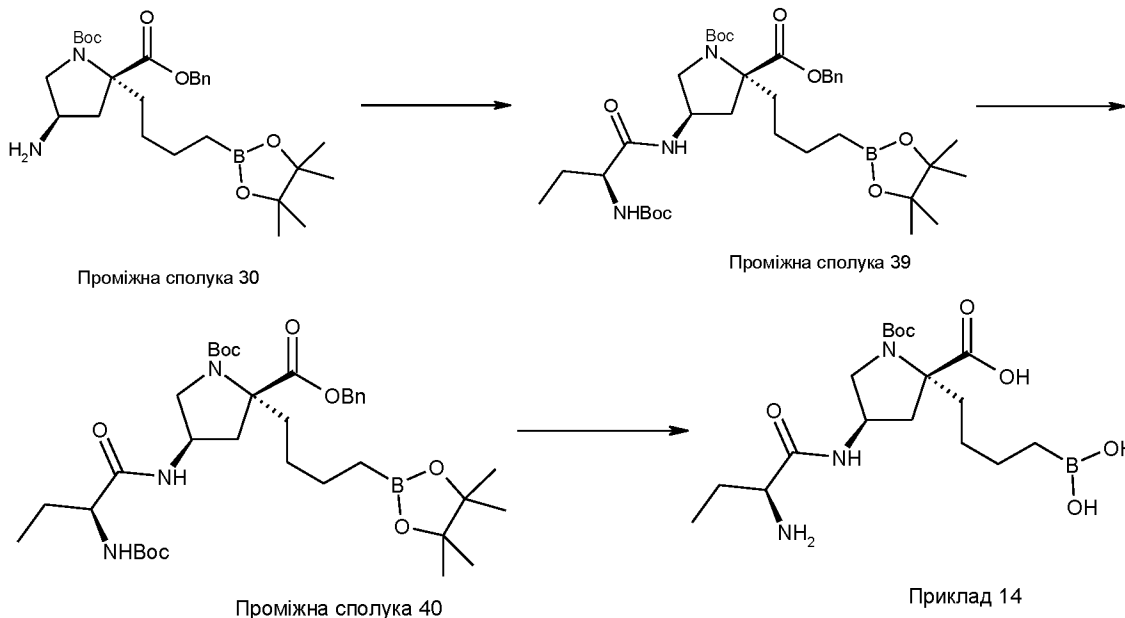
Проміжна сполука 37: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат N,N-Діізопропілетиламін (0,182 мл, 1,04 ммоль) додавали повільно до перемішаного розчину HATU (175 мг, 0,46 ммоль) і Boc-Gly-OH (77 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1,5 мл) за кімнатної температури. Розчин перемішували протягом 20 хв. і потім додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 210 мг, 0,42 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакційний розчин перемішували протягом 2 год., розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл) і послідовно промивали водою (3 x 25 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10-100 % EtOAc в гексанах) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 37, 235 мг, вихід 85 %) у вигляді безбарвної плівки й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,70 - 0,78 (2H, m), 1,12 - 1,18 (1H, m), 1,20 (12H, s), 1,25 - 1,30 (1H, m), 1,33 (5H, s), 1,43 (15H, s), 1,74 - 1,86 (1H, m), 1,95 (0,5H, br d), 2,03 (0,5H, br d), 2,15 - 2,26 (1H, m), 2,26 - 2,37 (1H, m), 2,40 (1H, dd), 3,43 - 3,57 (3H, m), 3,57 - 3,64 (1H, m), 4,50 (1H, br s), 5,03 (0,5H, br s), 5,10 (0,5H, br s), 5,13 - 5,25 (1H, m), 7,01 (1H, dd), 7,32 - 7,37 (1H, m), 7,36 - 7,41 (4H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 660.

Проміжна сполука 38: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 25 мг, 0,23 ммоль) додавали в розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 37, 233 мг, 0,35 ммоль) в EtOAc (4 мл). Суспензію перемішували в атмосфері водню (балон, колбу вакуумували і знову заповнювали воднем x3) за кімнатної температури протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю і фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 38, 176 мг, вихід 87 %) у вигляді безбарвної плівки й у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,65 - 0,80 (2H, m), 1,11 - 1,18 (1H, m), 1,18 - 1,23 (12H, m), 1,25 - 1,32 (1H, m), 1,36 - 1,45 (13H, m), 1,47 (7H, s), 1,70 - 1,83 (0,4H, m), 1,84 - 1,95 (0,6H, m), 2,06 - 2,27 (2H, m), 2,33 - 2,47 (0,4H, m), 2,63 (0,6H, br d), 3,44 - 3,62 (2H, m), 3,63 - 3,82 (2H, m), 4,28 (0,6H, br s), 4,36 - 4,60 (0,4H, m), 5,26 (0,6H, br s), 5,58 - 5,90 (0,3H, m), 6,83 (0,6H, br s), 6,97 - 7,44 (0,4H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 570.

Приклад 13: (2R,4R)-4-(2-аміноацетамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,476 мл, 6,18 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)ацетамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 38, 176 мг, 0,31 ммоль) в DCM (2 мл). Реакційний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищену амінокислоту розчиняли в 1 М водн. HCl (4 мл) і Et₂O (4 мл). Додавали фенілборонову кислоту (113 мг, 0,93 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 %

аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, від 0 до 40 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-(2-аміноацетамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 13, 62 мг, вихід 70 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0,76 (2H, td), 1,15 - 1,25 (1H, m), 1,26 - 1,34 (1H, m), 1,36 - 1,46 (2H, m), 1,69 - 1,79 (1H, m), 2,00 (1H, ddd), 2,27 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 3,42 (2H, s), 3,59 (1H, dd), 4,36 - 4,45 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288$.

Приклад 14: (2R,4R)-4-((S)-2-амінобутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 39: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат HATU (804 мг, 2,11 ммоль) додавали в розчин Boc-Abu-OH (430 мг, 2,11 ммоль) в DMF (4 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 30, 885 мг, 1,76 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DMF (3 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляли водою (15 мл) і Et_2O (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою Et_2O (2 x 10 мл). Об'єднані органічні речовини промивали 5 % водним розчином хлориду літію (10 мл), висушували над MgSO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 39, 766 мг, вихід 63 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,70 - 0,84 (5H, m), 1,09 - 1,19 (1H, m), 1,21 (12H, s), 1,36 - 1,46 (18H, m), 1,46 - 1,97 (7H, m), 2,12 - 2,45 (2H, m), 3,45 - 3,60 (1H, m), 3,68 (1H, br d), 3,78 - 3,94 (1H, m), 4,42 - 4,64 (1H, m), 4,73 - 5,03 (1H, m), 5,07 - 5,33 (2H, m), 7,09 (1H, br d), 7,28 - 7,40 (5H, m). маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 688$.

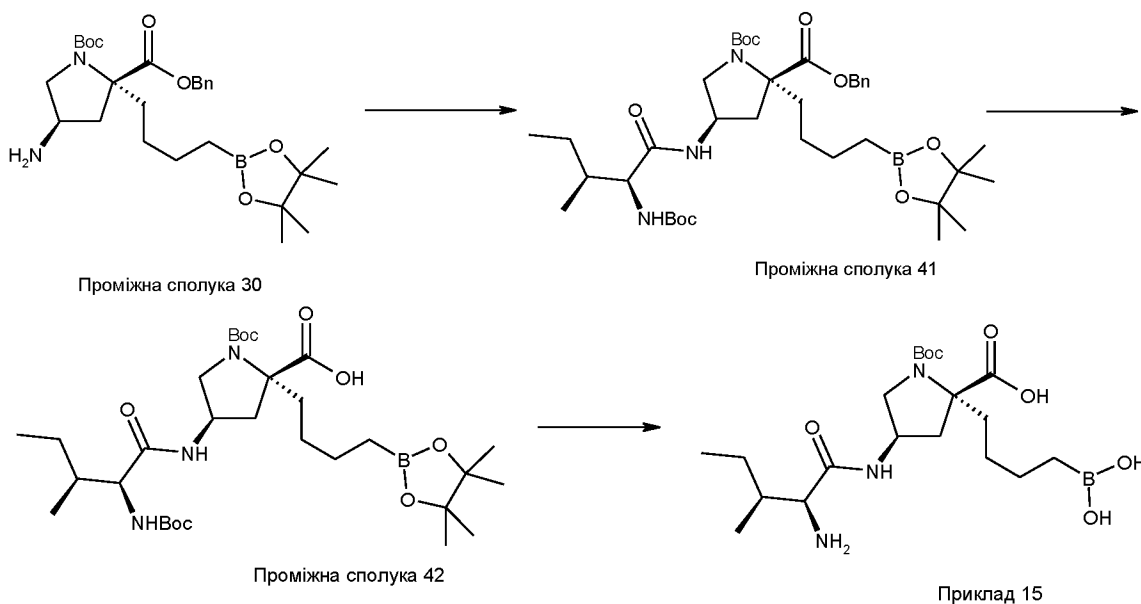
Проміжна сполука 40: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 39, 766 мг, 1,11 ммоль) розчиняли в EtOAc (11 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 119 мг, 0,11 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю і промивали за допомогою EtOAc і метанолу. Фільтрат концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/ EtOAc) з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 40, 470 мг, вихід 70 %) у вигляді білої піни. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,67 - 0,82 (2H, m), 0,89 (3H, br t), 1,11 - 1,28 (14H, m), 1,37 - 1,51 (20H, m), 1,53 - 1,65 (1H, m), 1,65 - 1,94 (2H, m), 2,02 - 2,12 (1H, m), 2,13 - 2,31 (1H, m), 2,70 (1H, br d), 3,40 - 3,62 (2H, m), 3,88 - 4,04 (1H, m), 4,26 (1H, br s), 5,01 (1H, br s), 6,73 (1H, br d); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598$.

Приклад 14: (2R,4R)-4-((S)-2-амінобутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали фенолборонову кислоту (192 мг, 1,57 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 40, 470 мг, 0,79 ммоль) в 2 М водн. HCl (5 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і Et_2O (10 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et_2O (3 x 5 мл) і потім ліофілізували до одержання піни. Органічний шар концентрували під вакуумом. Одержаний осад розбавляли в 4 М HCl в діоксані (4 мл, 16 ммоль) і одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 20 год. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і Et_2O (10 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et_2O (3 x 5 мл) і потім ліофілізували до одержання піни. Піни з цих двох операцій об'єднували і одержану неочищену амінокислоту очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Silicycle SiliaSep SPE-R51230B-20X 5 г). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, від 0 до 25 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-амінобутанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 14, 96 мг, вихід 39 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0,55 - 0,82 (2H, m), 0,88 (3H, t), 1,12 - 1,48 (4H, m), 1,56 - 1,81 (3H, m), 1,86 - 2,10 (1H, m), 2,12 - 2,53 (2H, m), 3,15 - 3,37 (1H, m), 3,41 - 3,53 (1H, m), 3,62 (1H, dd), 4,35 - 4,52 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ = 298$.

Приклад 15: (2R,4R)-4-((2S,3S)-2-аміно-3-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 41: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат HATU (804 мг, 2,11 ммоль) додавали в розчин Boc-Ile-OH (489 мг, 2,11 ммоль) в DMF (4 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 30, 885 мг, 1,76 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DMF (3 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,75 мл, 4,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляли водою (15 мл) і Et_2O (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою Et_2O (2 x 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали 5 % водним розчином хлориду літію (10 мл), висушували над MgSO_4 ,

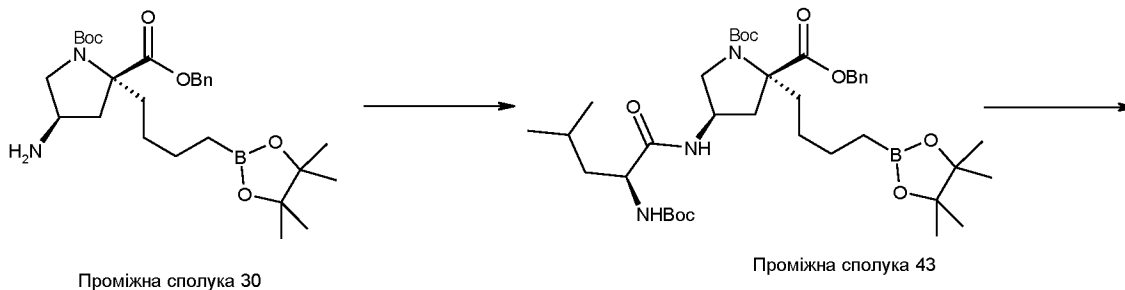
фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 41, 707 мг, вихід 56 % у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,79 (2H, br t), 0,83 - 1,05 (8H, m), 1,12 - 1,21 (1H, m), 1,24 (12H, s), 1,32 - 1,61 (20H, m), 1,62 - 2,02 (4H, m), 2,18 - 2,55 (2H, m), 3,49 - 3,65 (1H, m), 3,65 - 3,78 (1H, m), 3,90 (1H, br s), 4,53 - 4,72 (1H, m), 4,95 (1H, br s), 5,07 - 5,43 (2H, m), 7,16 (1H, br d), 7,30 - 7,44 (5H, m). маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 716$.

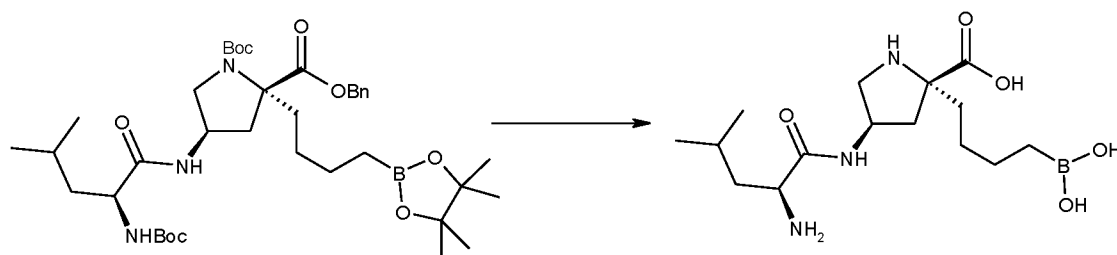
Проміжна сполука 42: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 41, 707 мг, 0,99 ммоль) розчиняли в EtOAc (10 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 105 мг, 0,10 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю і промивали за допомогою EtOAc і метанолу. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 42, 603 мг, вихід 98 %), яку застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,68 - 0,80 (2H, m), 0,83 - 0,93 (6H, m), 1,05 - 1,14 (1H, m), 1,21 (12H, s), 1,28 - 1,36 (1H, m), 1,37 - 1,55 (22H, m), 1,71 - 1,96 (2H, m), 2,18 - 2,31 (1H, m), 2,72 (1H, br d), 3,42 - 3,51 (2H, m), 3,52 - 3,63 (1H, m), 3,86 - 4,04 (1H, m), 4,16 - 4,34 (1H, m), 4,98 (1H, br d), 6,69 (1H, br s); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 626$.

Приклад 15: (2R,4R)-4-((2S,3S)-2-аміно-3-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (1,10 мл, 14,3 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((2S,3S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 42, 603 мг, 0,96 ммоль) в DCM (6 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту розчиняли в Et_2O (10 мл) і повторно концентрували під вакуумом. Дані способи повторного розчинення і повторної концентрації повторювали ще двічі. Неочищену амінокислоту потім розчиняли в Et_2O (6 мл) і 1 M водн. HCl (6 мл). Додавали фенілборонову кислоту (235 мг, 1,93 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et_2O . Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Silicycle SiliaSep SPE-R51230B-20X 5 г). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH. Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18Aq, 0-25 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((2S,3S)-2-аміно-3-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 15, 136 мг, вихід 41 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0,55 - 0,81 (2H, m), 0,89 (6H, dd), 1,07 - 1,52 (6H, m), 1,63 - 1,83 (2H, m), 1,86 - 2,09 (1H, m), 2,13 - 2,51 (2H, m), 3,11 - 3,40 (2H, m), 3,45 - 3,67 (1H, m), 4,39 - 4,54 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$.

Приклад 16: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-4-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота





Проміжна сполука 44

Приклад 16

Проміжна сполука 43: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат HATU (247 мг, 0,65 ммоль) додавали в розчин Boc-Leu-OH (125 мг, 0,54 ммоль) в DCM (2 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 30, 272 мг, 0,54 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (2 мл). Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,19 мл, 1,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою DCM (20 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 43, 210 мг, вихід 54 %) у вигляді безбарвної піни й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,77 (2H, t), 0,91 (6H, d), 1,06 - 1,19 (1H, m), 1,19 - 1,24 (12H, m), 1,31 - 1,51 (20H, m), 1,50 - 1,63 (2H, m), 1,73 - 2,02 (2H, m), 2,17 - 2,55 (2H, m), 3,35 - 3,75 (2H, m), 3,84 - 4,06 (1H, m), 4,35 - 4,75 (2H, m), 5,00 - 5,46 (2H, m), 7,08 - 7,22 (1H, m), 7,28 - 7,42 (5H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 716.

Проміжна сполука 44: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 43, 201 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в EtOAc (4 мл) й обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 100 мг, 0,094 ммоль). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю і промивали за допомогою EtOAc і метанолу. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 44, 170 мг, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини і у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,78 (2H, t), 0,93 (6H, d), 1,15 - 1,25 (12H, m), 1,25 - 1,31 (2H, m), 1,39 - 1,51 (19H, m), 1,55 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,89 (1H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,18 - 2,36 (1H, m), 2,47 - 2,83 (1H, m), 3,37 - 3,74 (2H, m), 3,96 - 4,10 (1H, m), 4,17 - 4,32 (1H, m), 4,82 - 5,31 (1H, m), 6,62 - 7,12 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 626.

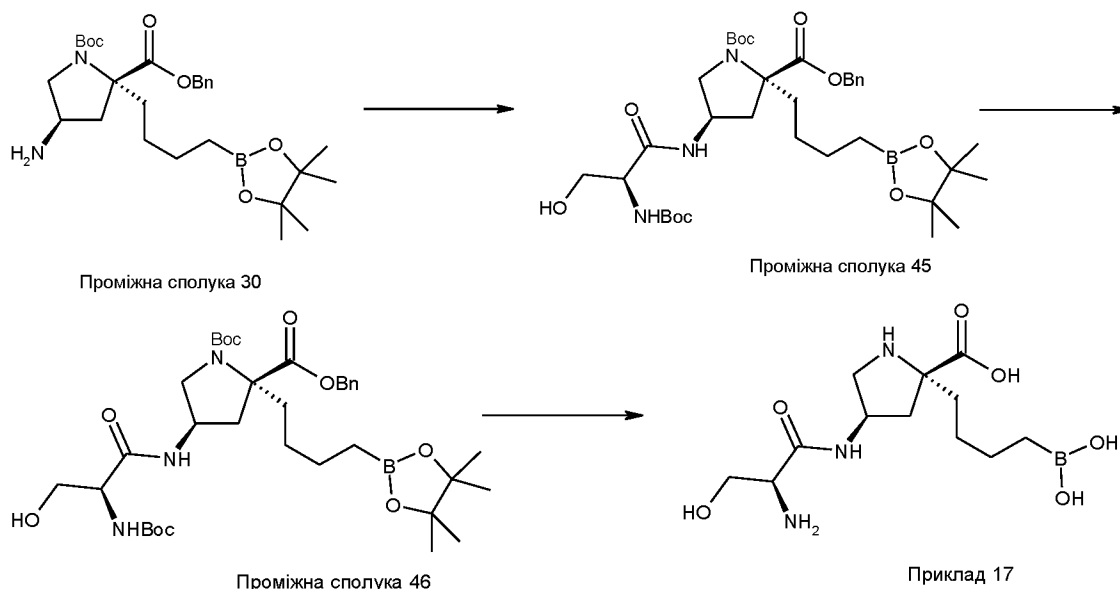
Приклад 16: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-4-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали трифтороцтову кислоту (1,00 мл, 13,0 ммоль) в розчин (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-метилпентанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 44, 170 мг, 0,27 ммоль) в DCM (2 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. і потім концентрували під вакуумом. Неочищену амінокислоту потім розчиняли в Et₂O (5 мл) і воді (4 мл). Додавали фенілборонову кислоту (66 мг, 0,54 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і Et₂O (20 мл) і шари розділяли. Водний шар ліофілізували й очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoragPak Rxn CX 2g) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-4-метилпентанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 16, 88 мг, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,46 - 0,68 (2H, m), 0,73 - 0,82 (6H, m), 1,03 - 1,13 (1H, m), 1,13 - 1,23 (1H, m), 1,23 - 1,42 (4H, m), 1,42 - 1,52 (1H, m), 1,54 - 1,66 (1H, m), 1,76 - 1,93 (1H, m), 2,07 - 2,19 (1H, m),

2,29 (1H, dd), 3,13 (1H, q), 3,34 (1H, t), 3,48 (1H, q), 4,23 - 4,40 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 344$.

Приклад 17: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

5



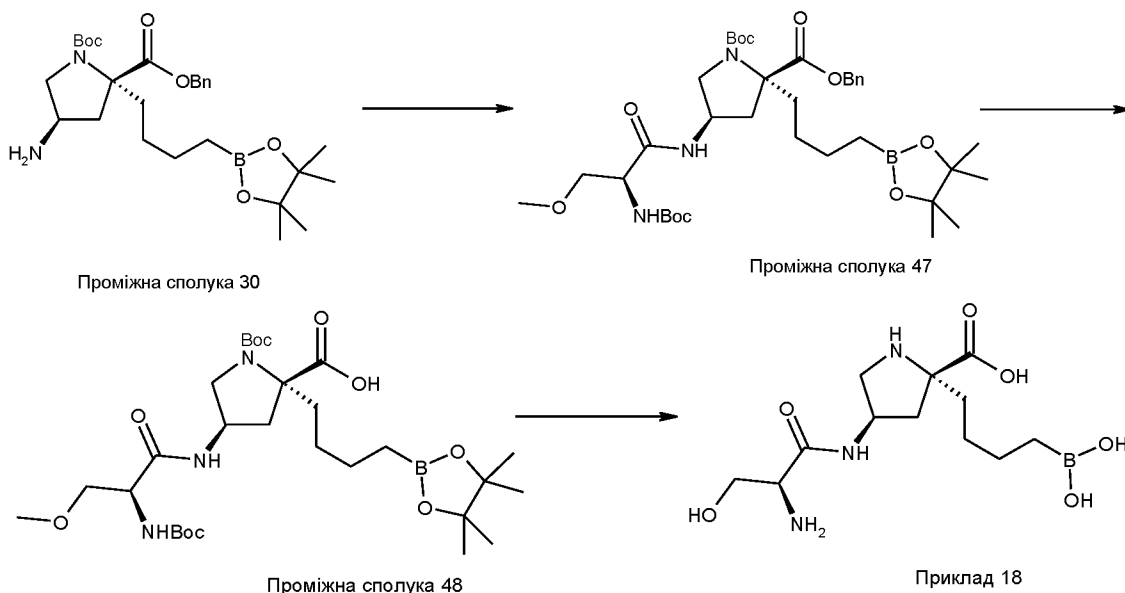
Проміжна сполука 45: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат N,N-Діізопропілетиламін (0,108 мл, 0,62 ммоль) додавали до перемішаного розчину COMU (292 мг, 0,68 ммоль), (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 311 мг, 0,62 ммоль) і Boc-Ser-OH (133 мг, 0,65 ммоль) в DMF (5 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., розбавляли водою (80 мл) і EtOAc (15 мл). Фази розділяли і водну фазу додатково розбавляли за допомогою насиченого водного розчину $NaHCO_3$, потім екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднані органічні речовини промивали насиченим водним розчином NaCl (2 x 10 мл), висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 45, 358 мг, вихід 84 %) у вигляді безбарвної сухої плівки й у вигляді суміші ротамерів. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,76 (2H, t), 1,16 (1H, m), 1,21 (12H, s), 1,31 (6H, s), 1,35 - 1,42 (5H, m), 1,43 (11H, s), 1,73 - 1,87 (1H, m), 1,87 - 2,02 (2H, m), 2,14 - 2,24 (1H, m), 2,29 - 2,41 (1H, m), 3,43 - 3,52 (0,4H, m), 3,52 - 3,61 (2H, m), 3,66 (0,6H, d), 3,79 - 3,92 (1H, m), 3,92 - 4,04 (1H, m), 4,51 (1H, br s), 5,06 - 5,26 (2H, m), 5,36 (1H, br s), 7,30 - 7,40 (5H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 690$.

Проміжна сполука 46: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 45, 358 мг, 0,52 ммоль) розчиняли в EtOAc (4 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 50 мг, 0,047 ммоль). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 3,5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю, концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 46, 303 мг, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини й у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. 1H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 0,67 - 0,91 (2H, m), 1,25 (14H, s), 1,41 - 1,47 (3H, m), 1,48 (9H, s), 1,53 (10H, s), 1,82 - 1,90 (2H, m), 2,06 - 2,14 (1H, m), 2,24 - 2,33 (1H, m), 2,76 - 2,91 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,59 (1H, dd), 3,70 (1H, dd), 3,93 (1H, d), 4,03 - 4,17 (1H, m), 4,29 (1H, d), 6,79 - 6,98 (1H, m); маса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 600$.

Приклад 17: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,771 мл, 10,01 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 46, 300 мг, 0,50 ммоль) в DCM (4 мл) за кімнатної температури. Через 1,5 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (4 мл, 4,00 ммоль) і Et₂O (4 мл). Додавали фенолборонову кислоту (183 мг, 1,50 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O, шари розділяли і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і піддавали іонообмінній хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, від 0 до 30 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-гідроксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 17, 94 мг, вихід 59 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,77 (2H, td), 1,16 - 1,26 (1H, m), 1,26 - 1,35 (1H, m), 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,76 (1H, ddd), 2,02 (1H, ddd), 2,29 (1H, dd), 2,46 (1H, dd), 3,35 (1H, dd), 3,48 (1H, t), 3,62 (1H, dd), 3,66 - 3,77 (2H, m), 4,40 - 4,50 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 318.

Приклад 18: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метоксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 47: (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат N,N-Діізопропілетиламін (0,082 мл, 0,47 ммоль) додавали до перемішаного розчину COMU (220 мг, 0,51 ммоль), (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 235 мг, 0,47 ммоль) і N-Бос-О-метил-L-серину (108 мг, 0,49 ммоль) в DMF (3 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., потім розбавляли водою (60 мл) і DCM (15 мл). Фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2 x 20 мл). Об'єднані органічні речовини промивали за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ (30 мл), насиченого водного розчину NaCl (2 x 10 мл), висушували над MgSO₄, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 47, 145 мг, вихід 44 %) у вигляді безбарвної сухої плівки й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,78 (2H, t), 1,18 (1H, br dd), 1,22 - 1,26 (13H, m), 1,33 (6H, s), 1,44 (5H, br s), 1,46 (9H, s), 1,57 - 1,74 (1H, m), 1,74 - 1,85 (1H, m), 1,94 (0,4H, d), 2,01 (0,6H, d), 2,18 - 2,27 (0,6H, m), 2,32 - 2,47 (1,4H, m), 3,32

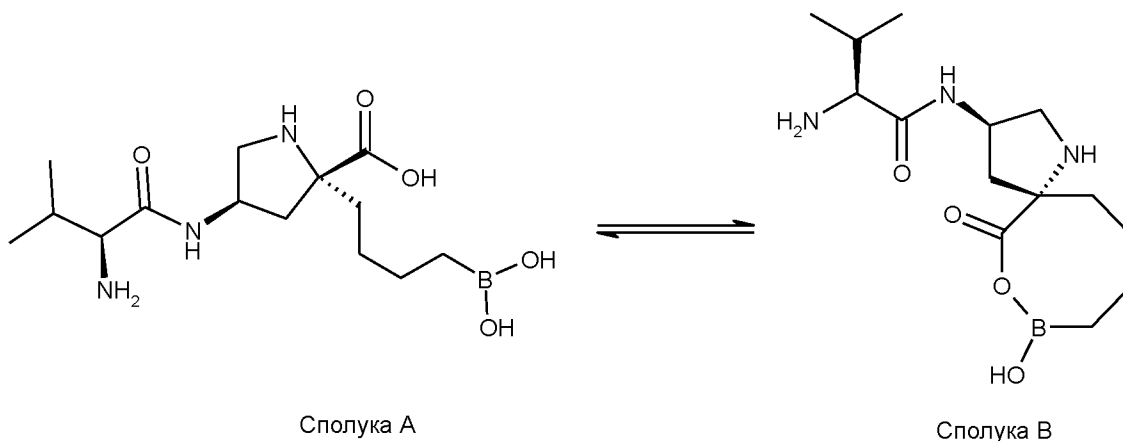
(3H, s), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,49 - 3,55 (0,4H, m), 3,60 (1H, dd), 3,65 - 3,76 (1,6H, m), 4,15 (1H, br d), 4,51 - 4,64 (1H, m), 5,06 - 5,22 (2H, m), 5,23 - 5,34 (1H, m), 7,32 - 7,39 (5H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 704.

Проміжна сполука 48: (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонова кислота (2R,4R)-2-Бензил-1-трет-бутил-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 47, 145 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в EtOAc (2 мл) і обробляли за допомогою Pd/C (10 ваг. %, 22 мг, 0,021 ммоль). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю, концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 48, 126 мг, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини і у вигляді суміші ротамерів, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 0,65 - 0,80 (2H, m), 1,14 - 1,29 (14H, m), 1,35 - 1,43 (5H, m), 1,44 (7H, s), 1,46 - 1,60 (8H, m), 1,77 - 1,95 (1H, m), 2,03 - 2,14 (1H, m), 2,14 - 2,26 (1H, m), 2,68 (1H, br d), 3,33 (3H, s), 3,38 - 3,47 (1H, m), 3,47 - 3,60 (2H, m), 3,65 - 3,76 (1H, m), 4,02 - 4,15 (1H, m), 4,24 (1H, br s), 5,38 (1H, br s), 7,06 (1H, br s); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 614.

Приклад 18: (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метоксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонова кислота

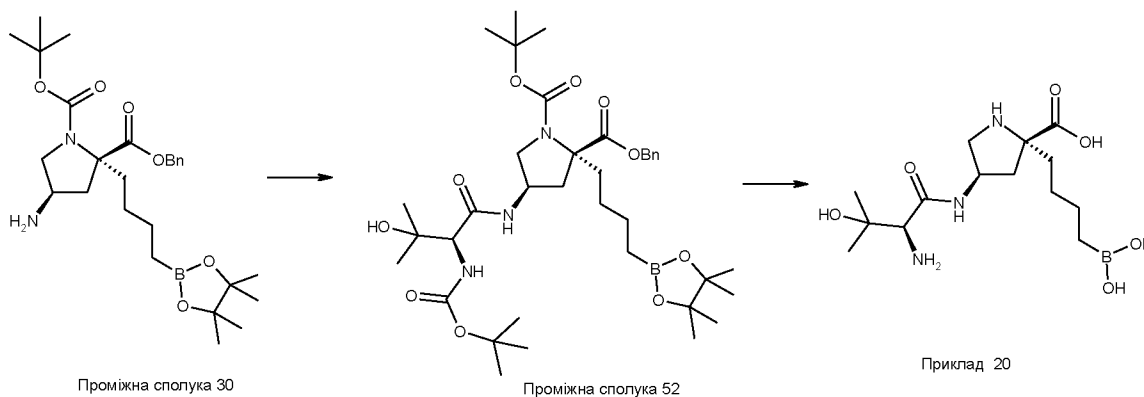
Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,25 мл, 3,26 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метоксипропанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 48, 100 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) за температури навколишнього середовища. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (2 мл, 2,00 ммоль) і Et₂O (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (60 мг, 0,49 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O (20 мл) і води (5 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O, шари розділяли і водний шар ліофілізували. Одержану тверду речовину розчиняли в MeOH (3 мл) і піддавали іонообмінній хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 20 cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в розчині MeOH (20 мл). Одержаний матеріал додатково очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, від 0 до 20 % ацетонітрилу у воді). Фракції, що містять продукт, ліофілізували і одержаний матеріал знову піддавали флеш-хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, від 0 до 2 % ацетонітрилу у воді). Фракції, що містять продукт, ліофілізували і одержаний матеріал знову повторно очищували за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою (RediSep Rf Gold® C18, від 0 до 5 % ацетонітрилу у воді) з одержанням (2R,4R)-4-((S)-2-аміно-3-метоксипропанамідо)-2-(4-боронобутил)піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 18, 18 мг, вихід 35 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,77 (2H, td), 1,14 - 1,27 (1H, m), 1,27 - 1,35 (1H, m), 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,72 - 1,81 (1H, m), 2,02 (1H, ddd), 2,30 (1H, dd), 2,41 (1H, dd), 3,31 - 3,38 (4H, m), 3,55 - 3,60 (3H, m), 3,63 (1H, dd), 4,42 - 4,51 (1H, m); маса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 332.

Приклад 19: (S)-2-аміно-N-((3R,5R)-8-гідрокси-6-оксо-7-окса-1-аза-8-бораспіро[4.7]додекан-3-іл)-3-метилбутанамід – сполука В



Сполуку В (приклад 19) одержували за допомогою внутрішньомолекулярної циклізації сполуки за прикладом 9 (сполука А) за допомогою процесу взаємоперетворення. Окрім того, взаємоперетворення між сполукою А (приклад 9) і сполукою В спостерігали за різних умов. Наприклад, сполуку В перетворювали на сполуку А у присутності води, і таке перетворення пропорційно концентрації води в розчиннику. Це продемонстровано на Фіг. 1, де показані спектри ЯМР сполуки В, одержані в 100 % d₆-DMSO (помічено як А), 75 % D₂O в d₆-DMSO (помічено як В), 50 % D₂O в d₆-DMSO (помічено як С), 25 % D₂O в d₆-DMSO (помічено як Е) і 100 % D₂O (помічено як F). У d₆-DMSO сполука В переважає, при цьому існує пропорційне збільшення у сполуці А з підвищенням у концентрації D₂O. Пропорція сполуки А щодо сполуки В в 100 % D₂O досягає приблизно 90 %. Окрім того, сполуку В перетворювали на сполуку А в кислотних умовах. На Фіг. 2 спектри ЯМР сполуки В в 0,1 М DCl (в D₂O) демонструють, що підкислення забезпечує майже повне перетворення сполуки А. Окрім того, було визначено, що кристалічна сполука В і аморфна сполука В мають однакову структурну форму. На Фіг. 3 спектри ЯМР (одержані в d₆-DMSO) демонструють, що як кристалічна сполука В, так і аморфна сполука В мають однакову циклічну структуру.

Приклад 20: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-гідрокси-3-метилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



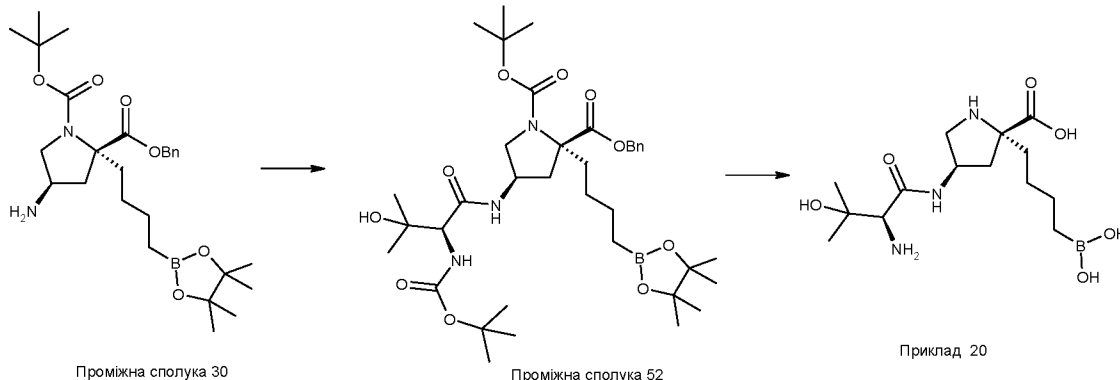
Проміжна сполука 52: 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2R,4R)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-гідрокси-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилат

Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,76 ммоль) у розчин (S)-N-альфа-трет-бутилоксикарбоніл-3,3-диметил-серину (106 мг, 0,454 ммоль) і HATU (0,173 г, 0,454 ммоль) в MF (2,6 мл) за 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 190 мг, 0,38 ммоль) в DMF (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (40 мл) і промивали за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl (2 x 20 мл), насиченого водного розчину NaHCO₃ (2 x 20 мл) і сольового розчину (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50

% EtOAc в гексанах) з одержанням 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2R,4R)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-гідрокси-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 52, 223 мг, вихід 82 %) у вигляді білої піни й у вигляді суміші ротамерів. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 0,70 - 0,83 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 19 H) 1,31 (s, 6 H) 1,36 - 1,42 (m, 5 H) 1,44 (s, 10 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,14 - 2,30 (m, 1 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 4,43 - 4,53 (m, 1 H) 5,09 - 5,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,45 (m, 5 H); маса/заряд (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 718$.

Приклад 20: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-гідрокси-3-метилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 100 мг, 0,09 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2R,4R)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-гідрокси-3-метилбутанамідо)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 52, 220 мг, 0,31 ммоль) в EtOAc (3 мл). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю та концентрували до сухого стану. Білу тверду речовину розчиняли в DCM (1 мл) і трифтороцтовій кислоті (0,50 мл, 6,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Розчин концентрували і одержаний осад розчиняли в Et $_2$ O (2 мл) і 1 M водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (100 мг, 0,82 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et $_2$ O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-гідрокси-3-метилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 20, 92 мг, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D $_2$ O) δ 0,70 (2H, t), 1,20 (4H, s), 1,28 (4H, s), 1,31 - 1,40 (2H, m), 1,77 - 1,88 (1H, m), 2,04 - 2,14 (1H, m), 2,40 - 2,47 (1H, m), 2,48 - 2,54 (1H, m), 3,40 (1H, dd), 3,74 (1H, s), 3,75 - 3,80 (1H, m), 4,47 - 4,55 (1H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346$.

Приклад 20: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-гідрокси-3-метилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



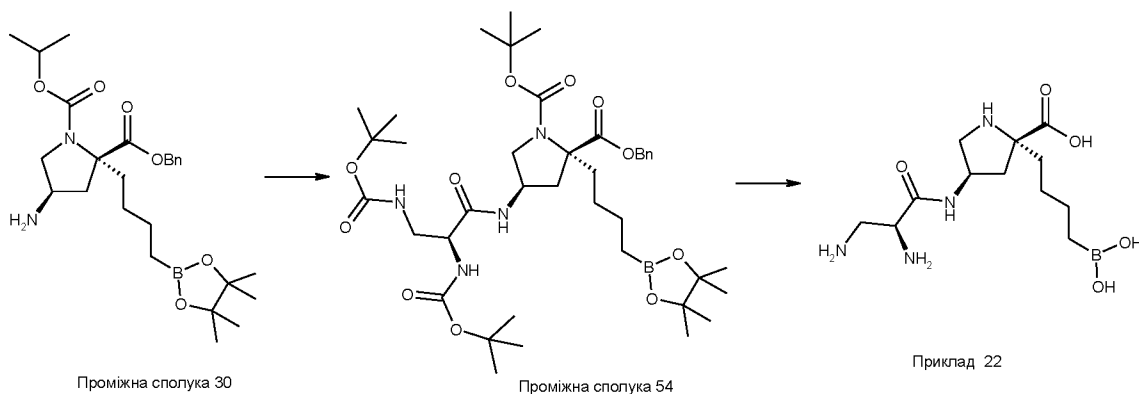
Проміжна сполука 53: 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат

Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,14 мл, 0,82 ммоль) в розчин (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,3-диметилбутаноїї кислоти (0,113 г, 0,489 ммоль) і НАТУ (0,186 г, 0,489 ммоль) в DMF (3 мл) за 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 205 мг, 0,408 ммоль) в DMF (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 3 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали за допомогою насиченого водного розчину NH_4Cl (2 x 25 мл), насиченого водного розчину NaHCO_3 (2 x 25 мл) і сольового розчину (20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в гексанах) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 53, 211 мг, вихід 72 %) у вигляді білої піни й у вигляді суміші ротамерів. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 0,72 - 0,79 (2H, m), 0,80 - 0,93 (6H, m), 1,17 - 1,25 (13H, m), 1,31 (9H, d), 1,36 - 1,47 (16H, m),

1,82 - 1,92 (2H, m), 1,97 - 2,09 (1H, m), 2,15 - 2,30 (1H, m), 2,34 - 2,51 (1H, m), 3,61 - 3,75 (1H, m), 4,42 - 4,56 (1H, m), 5,08 - 5,31 (2H, m), 7,29 - 7,46 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 716.

Приклад 21: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 90 мг, 0,08 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 53, 210 мг, 0,29 ммоль) в EtOAc (4 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю та концентрували до сухого стану. Білу тверду речовину розчиняли в DCM (1 мл) і трифтороцтовій кислоті (0,50 мл, 6,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Розчин концентрували і одержаний осад розчиняли в Et₂O (2 мл) і 1 М водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (100 мг, 0,82 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-2,3-диметилбутаноїл]аміно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 21, 90 мг, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,74 - 0,78 (2H, m), 0,79 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,17 - 1,27 (4H, m), 1,28 - 1,35 (1H, m), 1,36 - 1,47 (2H, m), 1,70 - 1,81 (1H, m), 1,93 - 2,07 (2H, m), 2,27 (1H, dd), 2,43 (1H, dd), 3,27 - 3,39 (1H, m), 3,60 (1H, dd), 4,39 - 4,48 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 344.

Приклад 22: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-[[[(2S)-2,3-діамінопропаноїл]аміно]піролідин-2-карбонова кислота

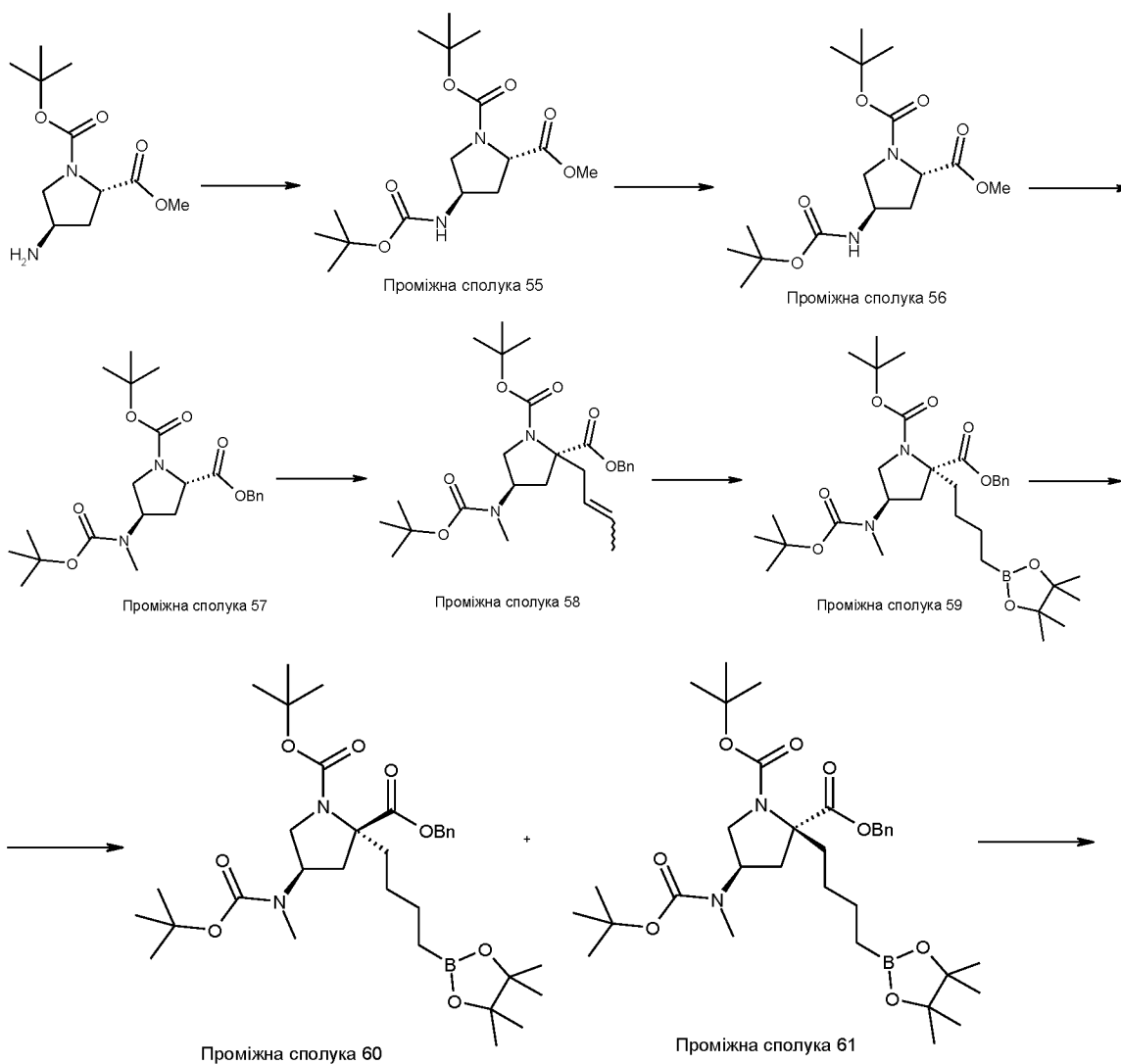


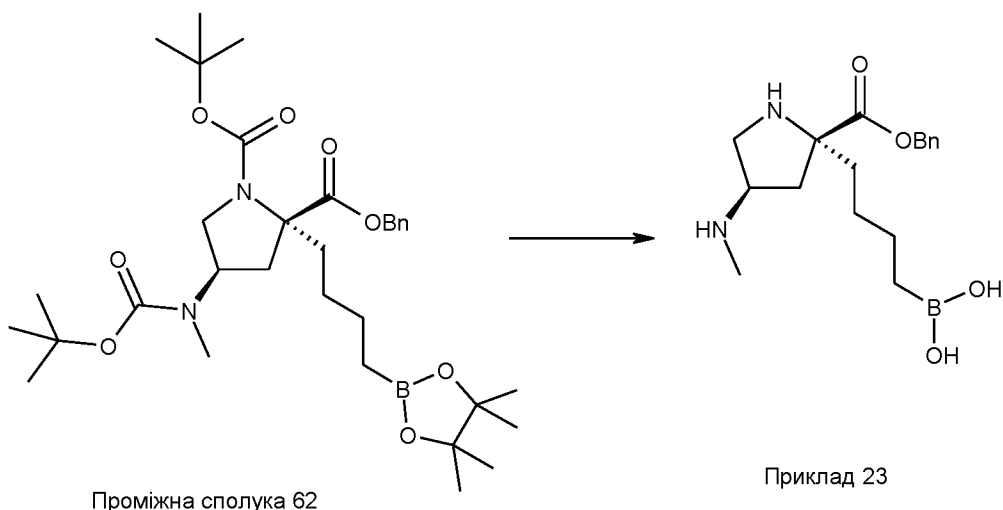
Проміжна сполука 54: 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2,3-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат

Додавали N,N-діізопропілетиламін (0,14 мл, 0,82 ммоль) у розчин Вос-Dар(Вос)-ОН•DCHA (0,238 г, 0,489 ммоль) і HATU (0,186 г, 0,489 ммоль) в DMF (3 мл) за 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали розчин (2R,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-аміно-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 30, 205 мг, 0,408 ммоль) в DMF (1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали за допомогою насиченого водного розчину NH₄Cl (2 x 25 мл), насиченого водного розчину NaHCO₃ (2 x 25 мл) і сольового розчину (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в гексанах) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2,3-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 54, 214 мг, вихід 66 %) у вигляді білої піни й у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 0,76 (2H, q), 1,19 - 1,26 (14H, m), 1,27 - 1,34 (6H, m), 1,37 - 1,52 (24H, m), 1,76 - 1,93 (1H, m), 2,06 - 2,31 (2H, m), 2,50 (1H, s), 3,19 - 3,27 (2H, m), 3,66 - 3,84 (1H, m), 4,00 - 4,13 (1H, m), 4,35 - 4,50 (1H, m), 5,04 - 5,25 (2H, m), 7,26 - 7,50 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 789.

Приклад 22: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-[[[(2S)-2,3-діамінопропаноїл]аміно]піролідін-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 57 мг, 0,053 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2,3-біс(трет-бутоксикарбоніламіно)пропаноїл]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 54, 210 мг, 0,27 ммоль) в EtOAc (4 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH, фільтрували через діатомову землю та концентрували до сухого стану. Білу тверду речовину розчиняли в DCM (1 мл) і трифтороцтовій кислоті (0,50 мл, 6,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Розчин концентрували і одержаний осад розчиняли в Et₂O (2 мл) і 1 M водн. HCl (2 мл). Додавали фенілборонову кислоту (100 мг, 0,82 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли водою та промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-[[[(2S)-2,3-діамінопропаноїл]аміно]піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 22, 74 мг, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,71 (2H, t), 1,11 - 1,24 (1H, m), 1,26 - 1,41 (3H, m), 1,75 - 1,89 (1H, m), 2,00 - 2,13 (1H, m), 2,31 - 2,48 (1H, m), 2,51 - 2,67 (1H, m), 3,39 - 3,53 (3H, m), 3,68 - 3,80 (1H, m), 4,27 (1H, t), 4,41 - 4,52 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 317.

Приклад 23: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонова кислота





Проміжна сполука 55: 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат

5 Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (4,41 г, 20,2 ммоль) у розчин солі щавлевої кислоти 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилату (4,50 г, 13,5 ммоль) і триетиламіну (5,63 мл, 40,4 ммоль) в DCM (57 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі в атмосфері N_2 . Неочищену реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (200 мл) і послідовно промивали за допомогою 0,5 М HCl (водн.), насиченого розчину бікарбонату натрію та сольового розчину. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH) з одержанням 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 55, 3,66 г, вихід 79 %) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,29 - 1,42 (18H, m), 1,96 - 2,17 (2H, m), 3,12 - 3,17 (1H, m), 3,45 - 3,56 (1H, m), 3,62 - 3,69 (3H, m), 3,96 - 4,06 (1H, m), 4,24 - 4,34 (1H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m); маса/заряд: (ES^+) $[M+H]^+ = 345$.

Проміжна сполука 56: 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

20 Додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі) (0,491 г, 12,3 ммоль) частинами в розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 55, 3,66 г, 10,7 ммоль) в DMF (35 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 10 хв., потім додавали метилйодид (0,715 мл, 11,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили водою. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (200 мл) і шари розділяли. Органічний шар промивали послідовно водою та сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 56, 3,13 г, вихід 82 %) у вигляді безбарвного масла. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,28 - 1,41 (18H, m), 1,87 - 2,02 (1H, m), 2,29 - 2,44 (1H, m), 2,69 (3H, s), 3,13 - 3,25 (1H, m), 3,44 - 3,57 (1H, m), 3,60 - 3,68 (3H, m), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,62 (1H, br s); маса/заряд: (ES^+) $[M+H]^+ = 359$.

Проміжна сполука 57: 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

35 Розчин гідроксиду натрію (2,10 г, 52,4 ммоль) у воді (11 мл) додавали в розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 56, 3,13 г, 8,73 ммоль) в THF (22 мл) і MeOH (11 мл) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і водний шар підкислювали до pH ~3 за допомогою 5 М HCl (водн.) і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням неочищеної карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення.

40 Додавали бензилбромід (1,24 мл, 10,5 ммоль) у розчин неочищеної карбонової кислоти, йодиду натрію (1,737 г, 11,59 ммоль) і K_2CO_3 (3,01 г, 21,8 ммоль) в DMF (28 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували і

тверді речовини промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 57, 3,05 г, вихід 81 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 - 1,42 (18H, m), 1,91 - 2,07 (1H, m), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,69 (3H, s), 3,12 - 3,26 (1H, m), 3,44 - 3,57 (1H, m), 4,20 - 4,38 (1H, m), 4,66 (1H, br s), 5,07 - 5,20 (2H, m), 7,25 - 7,41 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 435.

Проміжна сполука 58: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат 2-Бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 57, 3,05 г, 7,02 ммоль) і кротилбромід (1,08 мл, 10,5 ммоль) розчиняли в THF (25 мл) і розчин охолоджували до -78 °C в атмосфері N₂. Розчин KHMDS (0,5 М в толуолі, 21,0 мл, 10,5 ммоль) додавали краплями в реакційну суміш і реакційну суміш перемішували протягом 17 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою очищення із застосуванням силікагелю (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 58, 1,26 г, вихід 37 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів, E/Z ізомерів олефіну і ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,23 - 1,44 (18H, m), 1,51 - 1,70 (3H, m), 2,00 - 2,26 (2H, m), 2,38 - 2,47 (1H, m), 2,57 - 2,68 (3H, m), 2,71 - 3,00 (1H, m), 3,00 - 3,25 (1H, m), 3,40 - 3,74 (1H, m), 4,54 - 4,80 (1H, m), 5,01 - 5,27 (2H, m), 5,28 - 5,47 (1H, m), 5,49 - 5,72 (1H, m), 7,25 - 7,42 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 489.

Проміжна сполука 59: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилат Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)діїридію(I) (269 мг, 0,400 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (308 мг, 0,801 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N₂. Тверді речовини розчиняли в DCM (11 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,28 мл, 8,82 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. Додавали 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 58, 1,96 г, 4,01 ммоль) у реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (7,5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно гасили за допомогою MeOH і води. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Одержаний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 59, 2,5 г, вихід 100 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів і ротамерів. Очищений матеріал піддавали хіральній SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 30 мм x 250 мм, 5 мкм, температура = 20 °C, рухома фаза = 0-30 % MeOH:CO₂, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 31 мг/введ., конц. = 125 мг/мл в MeOH, швидкість потоку = 75 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія кожного діастереомеру була присвоєна ретроспективно на основі активності ферменту за прикладом 23 і прикладом 24 для відповідності іншим сполукам, наведеним як приклад.

Проміжна сполука 60 (ізомер 2, 637 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,58 - 0,76 (2H, m), 1,15 (12H, d), 1,21 - 1,47 (22H, m), 1,69 - 1,82 (1H, m), 1,94 - 2,23 (3H, m), 2,56 - 2,62 (3H, m), 3,19 - 3,28 (1H, m), 3,45 - 3,57 (1H, m), 4,58 - 4,79 (1H, m), 5,01 - 5,26 (2H, m), 7,26 - 7,41 (5H, m).

Проміжна сполука 61 (ізомер 1, 860 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,62 - 0,71 (2H, m), 1,15 (12H, s), 1,20 - 1,42 (22H, m), 1,67 - 1,84 (1H, m), 1,92 - 2,32 (3H, m), 2,69 (3H, s), 3,04 - 3,15 (1H, m), 3,57 - 3,71 (1H, m), 4,52 - 4,73 (1H, m), 4,98 - 5,25 (2H, m), 7,24 - 7,40 (5H, m).

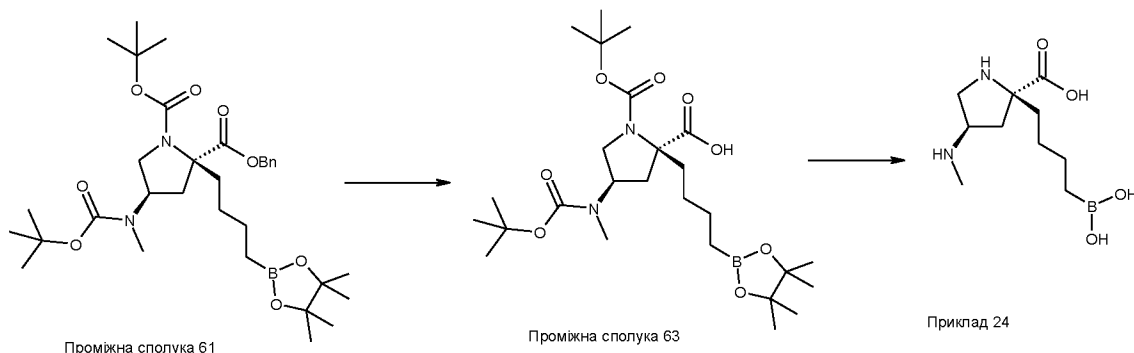
Проміжна сполука 62: (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 165 мг, 0,155 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[трет-

бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 60, 637 мг, 1,03 ммоль) в EtOAc (7 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 62, 350 мг, вихід 64 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,63 - 0,73 (2H, m), 1,14 - 1,19 (12H, m), 1,22 - 1,42 (21H, m), 1,63 - 1,77 (1H, m), 1,99 - 2,18 (3H, m), 2,63 - 2,67 (3H, m), 3,21 - 3,27 (2H, m), 3,41 - 3,55 (1H, m), 4,57 - 4,80 (1H, m), 12,32 - 12,75 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 527.

Приклад 23: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,51 мл, 6,7 ммоль) до перемішуваного розчину (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 62, 350 мг, 0,66 ммоль) в DCM (4 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (162 мг, 1,33 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (60 мл) з одержанням (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 23, 140 мг, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,72 - 0,82 (2H, m), 1,09 - 1,43 (4H, m), 1,62 - 1,77 (1H, m), 1,83 - 1,95 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,46 (3H, s), 3,02 - 3,11 (1H, m), 3,37 - 3,49 (1H, m), 3,49 - 3,61 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.

Приклад 24: (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 63: (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонова кислота

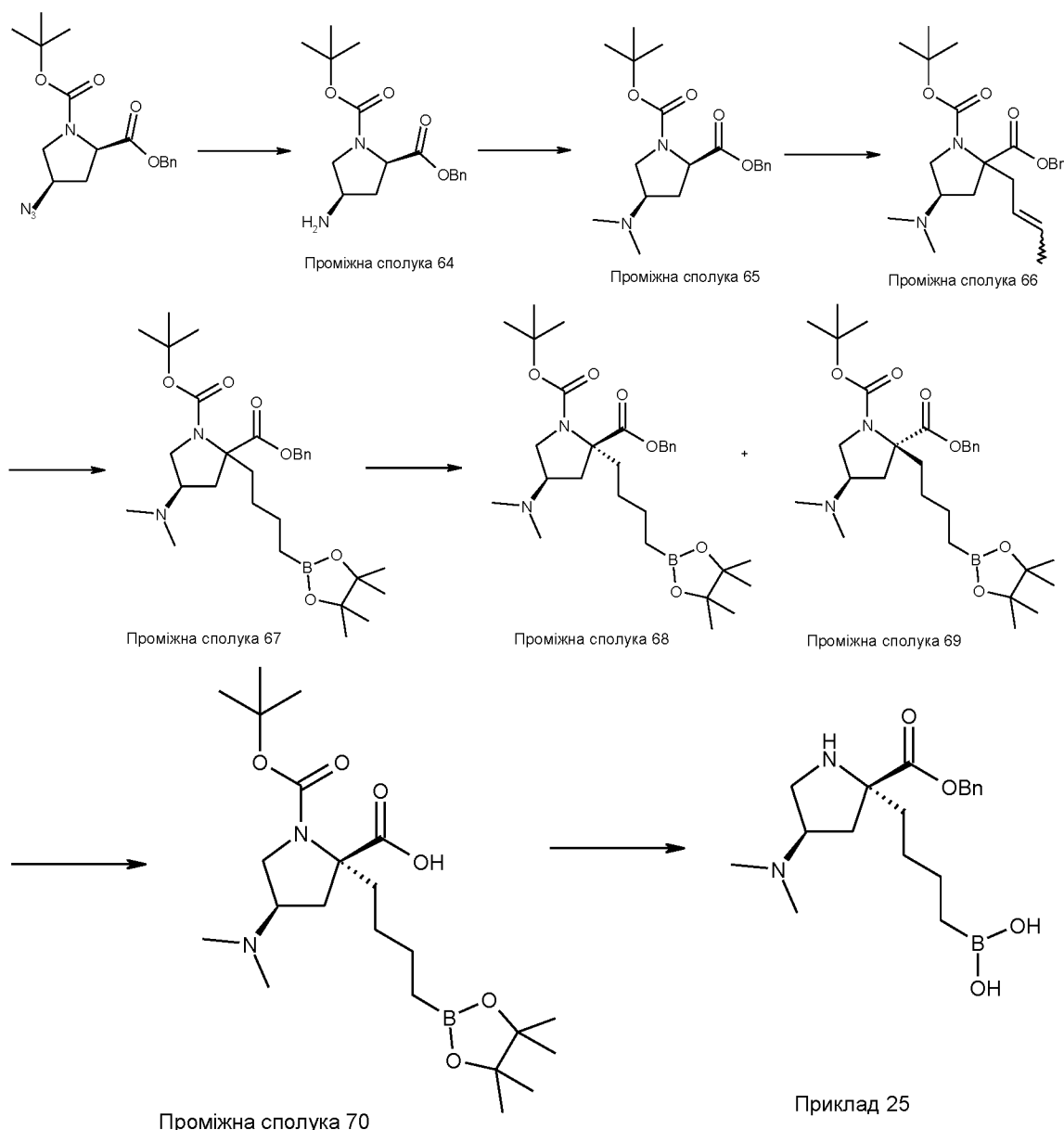
Pd/C (10 ваг. %, 223 мг, 0,209 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 61, 860 мг, 1,39 ммоль) в EtOAc (9,3 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 63, 520 мг, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,60 - 0,75 (2H, m), 1,16 (12H, s), 1,28 - 1,45 (22H, m), 1,56 - 1,74 (1H, m), 1,84 - 1,95 (1H, m), 2,01 - 2,22 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,01 - 3,17 (1H, m), 3,56 - 3,70 (1H, m), 4,52 - 4,73 (1H, m), 12,35 - 12,77 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 527.

Приклад 24: (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (1,23 мл, 16,0 ммоль) до перемішуваного розчину (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 63, 520 мг, 0,80 ммоль) в DCM (8,5 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин

концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенолборонову кислоту (196 мг, 1,60 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O і води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 60cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (60 мл) з одержанням (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(метиламіно)піролідін-2-карбонової кислоти (приклад 24, 163 мг, вихід 83 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,70 - 0,90 (2H, m), 1,10 - 1,46 (4H, m), 1,65 - 1,77 (2H, m), 1,96 - 2,07 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,68 - 2,77 (1H, m), 2,96 - 3,10 (1H, m), 3,37 - 3,50 (1H, m), 3,50 - 3,60 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.

Приклад 25: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідін-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 64: 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилат

Трифенілфосфін (7,87 г, 30,0 ммоль) і воду (0,54 мл, 30,0 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-(трет-бутил)-(2R,4R)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилату (5,20 г, 15,0 ммоль) в THF (68 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою (2 x 100 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого

стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 64, 3,2 г, вихід 67 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 - 1,49 (9H, m), 1,53 - 1,64 (1H, m), 1,65 - 1,79 (2H, m), 2,26 - 2,40 (1H, m), 2,85 - 3,01 (1H, m), 3,31 - 3,42 (1H, m), 3,45 - 3,56 (1H, m), 4,13 - 4,24 (1H, m), 4,99 - 5,25 (2H, m), 7,36 (5H, s); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 321.

Проміжна сполука 65: 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Триацетоксиборогидрид натрію (6,35 г, 29,9 ммоль) додавали частинами в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 64, 3,20 г, 9,99 ммоль) і формальдегіду (37 ваг. % в H₂O, 4,46 мл, 59,9 ммоль) в MeOH (79 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 17 год. леткі речовини видаляли за зниженого тиску і одержаний осад розбавляли за допомогою DCM. Тверді речовини видаляли за допомогою фільтрації та фільтрат концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc з NH₄OH) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 65, 3,00 г, вихід 86 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,24 (9H, s), 1,53 - 1,67 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,40 - 2,48 (1H, m), 2,53 - 2,73 (1H, m), 2,83 - 3,06 (1H, m), 3,59 - 3,69 (1H, m), 4,15 - 4,29 (1H, m), 5,02 - 5,21 (2H, m), 7,26 - 7,42 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 350.

Проміжна сполука 66: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат

2-Бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 65, 3,00 г, 8,61 ммоль) і кротилбромід (1,33 мл, 12,9 ммоль) розчиняли в THF (18 мл) і розчин охолоджували до -78 °C в атмосфері N₂. Розчин KHMDS (0,5 М в толуолі, 25,8 мл, 12,9 ммоль) додавали краплями в реакційну суміш і реакційну суміш перемішували протягом 17 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою очищення із застосуванням силікагелю (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 66, 1,55 г, вихід 45 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів, E/Z ізомерів олефіну і ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,21 - 1,44 (9H, m), 1,51 - 1,70 (3H, m), 1,79 - 1,96 (1H, m), 2,05 (6H, s), 2,08 - 2,24 (1H, m), 2,31 - 2,43 (1H, m), 2,54 - 2,74 (1H, m), 2,75 - 3,08 (2H, m), 3,56 - 3,86 (1H, m), 5,00 - 5,23 (2H, m), 5,23 - 5,42 (1H, m), 5,43 - 5,73 (1H, m), 7,23 - 7,41 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 403.

Проміжна сполука 67: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)дііридію(I) (240 мг, 0,36 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (275 мг, 0,715 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N₂. Тверді речовини розчиняли в DCM (10 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,14 мл, 7,87 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. 2-Бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-(диметиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 66, 1,44 г, 3,58 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (6,7 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно гасили за допомогою MeOH і води. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Одержаний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 67, 1,5 г, вихід 79 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів і ротамерів. Очищений матеріал піддавали хіральної SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 30 мм x 250 мм, 5 мкм, температура = 20 °C, рухома фаза = 0-15 % MeOH:CO₂, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 32 мг/введ., конц. = 80 мг/мл в MeOH, швидкість потоку = 120 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія кожного діастереомеру була присвоєна ретроспективно на основі активності ферменту за прикладом 25 і прикладом 26 для відповідності іншим сполукам, наведеним як приклад.

Проміжна сполука 68 (ізомер 2, 190 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 0,64 - 0,71 (2H, m), 0,97 - 1,12 (1H, m), 1,13 - 1,17 (12H, m), 1,24 (13H, s), 1,57 - 1,81 (1H, m), 1,81 - 1,99 (1H, m), 2,06 (6H, s), 2,09 - 2,21 (1H, m), 2,55 - 2,74 (1H, m), 3,02 - 3,12 (1H, m), 3,59 - 3,70 (1H, m), 5,00 - 5,20 (2H, m), 7,27 - 7,41 (5H, m).

Проміжна сполука 69 (ізомер 1, 491 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 0,52 - 0,72 (2H, m), 0,93 - 1,12 (1H, m), 1,12 - 1,20 (12H, m), 1,20 - 1,39 (13H, m), 1,59 - 1,74 (1H, m), 1,77 - 1,93 (1H, m), 2,06 (6H, s), 2,08 - 2,15 (1H, m), 2,53 - 2,65 (1H, m), 2,78 - 2,96 (1H, m), 3,67 - 3,82 (1H, m), 5,00 - 5,21 (2H, m), 7,27 - 7,42 (5H, m).

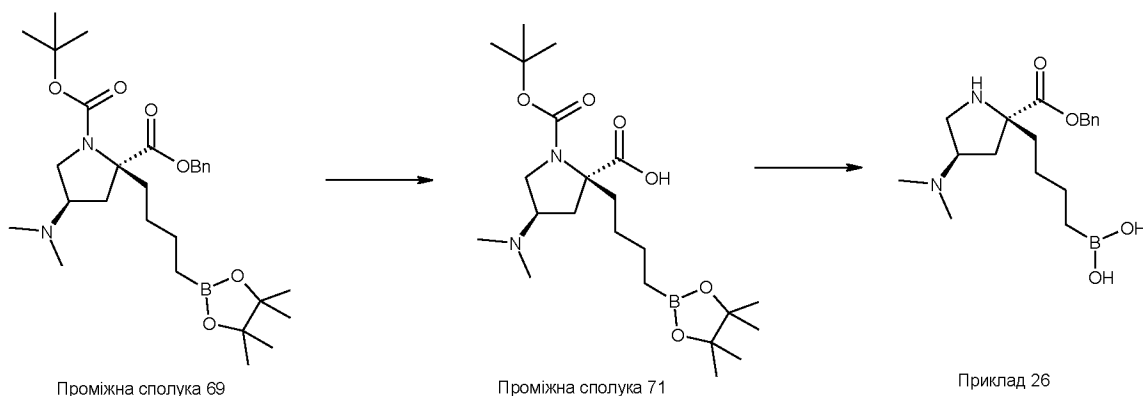
Проміжна сполука 70: (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота

Pd/C (10 ваг. %, 57 мг, 0,054 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 68, 189 мг, 0,356 ммоль) в EtOAc (2,4 мл). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 70, 150 мг, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 0,53 - 0,70 (2H, m), 1,11 - 1,20 (12H, m), 1,21 - 1,41 (14H, m), 1,56 - 1,71 (1H, m), 1,92 - 2,06 (2H, m), 2,20 (7H, s), 2,69 - 2,78 (1H, m), 3,37 - 3,51 (1H, m), 3,67 - 4,21 (1H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$.

Приклад 25: (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,26 мл, 3,4 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 70, 150 мг, 0,34 ммоль) в DCM (2 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенолборонову кислоту (83 мг, 0,68 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2R,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 25, 73 мг, вихід 83 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0,62 - 0,73 (2H, m), 1,14 - 1,36 (4H, m), 1,79 - 1,90 (1H, m), 1,99 - 2,10 (1H, m), 2,57 - 2,73 (2H, m), 2,82 - 2,90 (6H, m), 3,48 - 3,56 (1H, m), 3,89 - 3,98 (1H, m), 4,12 - 4,20 (1H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259$.

Приклад 26: (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука 71: (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота

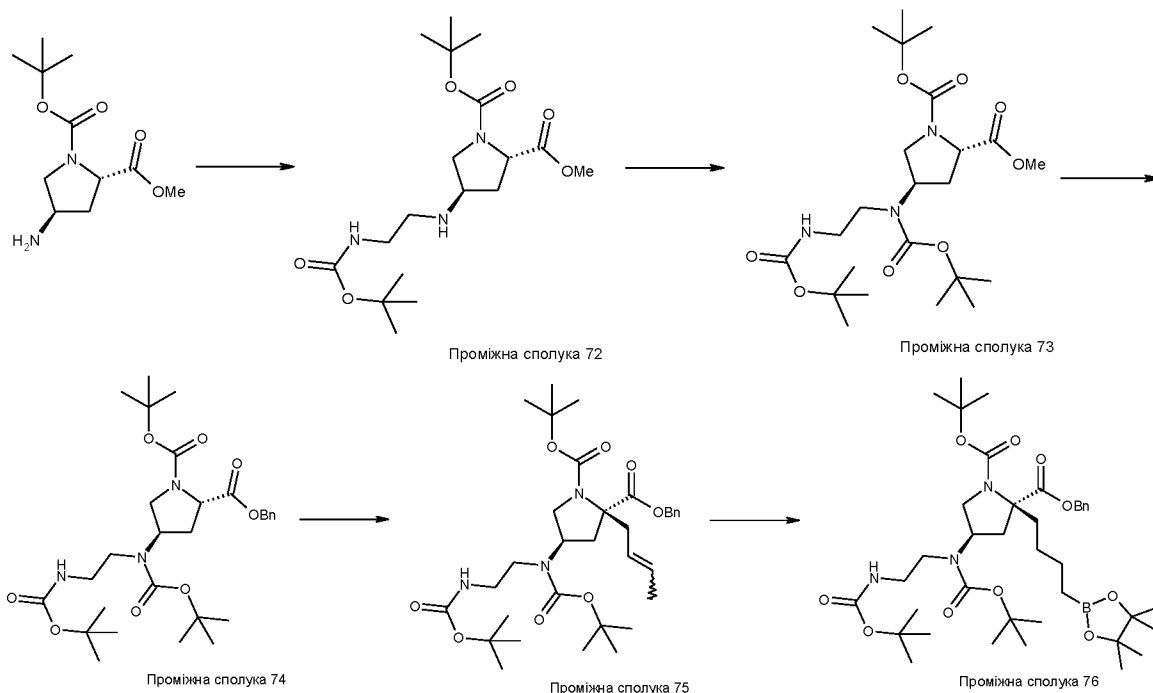
Pd/C (10 ваг. %, 148 мг, 0,139 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 69, 490 мг, 0,93 ммоль) в EtOAc (6,7 мл). Колбу оснащували балоном з H_2 і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну

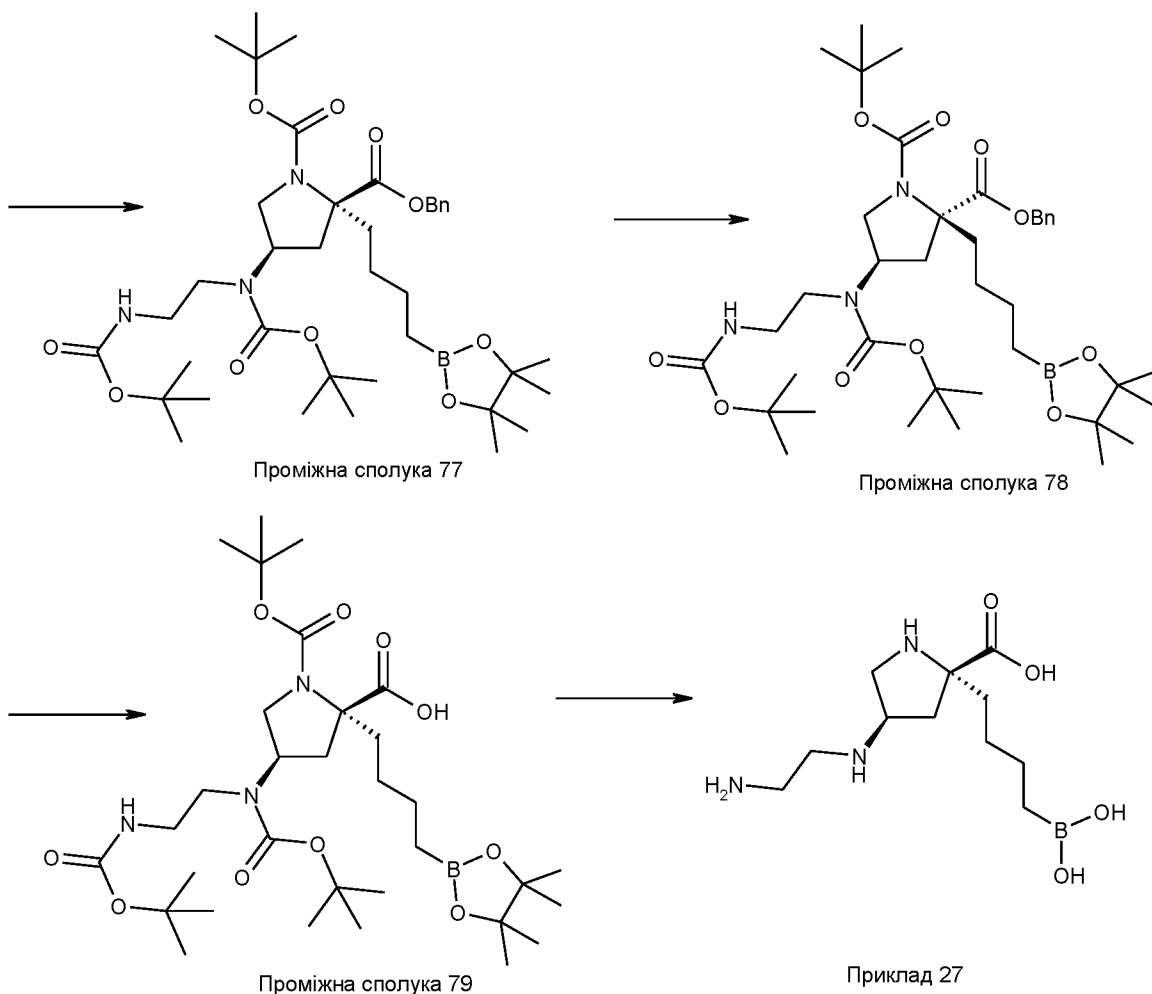
суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової (проміжна сполука 71, 405 мг, вихід 99 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,52 - 0,71 (2H, m), 0,83 - 1,06 (1H, m), 1,16 (12H, s), 1,32 (12H, s), 1,53 - 1,67 (1H, m), 1,75 - 1,88 (1H, m), 2,01 - 2,13 (7H, m), 2,54 - 2,69 (1H, m), 2,79 - 2,95 (1H, m), 3,66 - 3,83 (1H, m), 7,24 - 7,46 (1H, m), 11,86 - 12,88 (1H, m); маса/заряд: (ES $^+$) [M+H] $^+$ = 441.

Приклад 26: (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 13 ммоль) до перемішаного розчину (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-(диметиламіно)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 71, 405 мг, 0,919 ммоль) в DCM (5,1 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 M водн. HCl (5 мл) і Et $_2$ O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (224 мг, 1,84 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et $_2$ O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et $_2$ O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 60cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (60 мл) з одержанням (2S,4R)-2-(4-боронобутил)-4-(диметиламіно)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 26, 206 мг, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, D $_2$ O) δ 0,71 - 0,89 (2H, m), 1,12 - 1,44 (4H, m), 1,70 - 1,82 (2H, m), 1,97 - 2,11 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,62 - 2,71 (1H, m), 2,95 - 3,10 (2H, m), 3,61 - 3,68 (1H, m); маса/заряд: (ES $^+$) [M+H] $^+$ = 259.

Приклад 27: (2R,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота





Проміжна сполука 72: 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етиламіно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Оцтову кислоту (42 мкл, 0,73 ммоль) додавали в розчин 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилату (7,48 г, 30,6 ммоль) і трет-бутил-(2-оксоетил)карбамату (4,64 г, 29,2 ммоль) в MeOH (194 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. Розчин охолоджували до 0 °C і додавали частинами триацетоксидборогідрид натрію (9,27 г, 43,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розбавляли за допомогою DCM, послідовно промивали за допомогою насиченого розчину бікарбонату натрію, води і насиченого розчину хлориду натрію. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (DCM/EtOAc/MeOH) з одержанням 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етиламіно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 72, 4,77 г, вихід 42 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25 - 1,48 (20H, m), 1,84 - 2,07 (3H, m), 2,88 - 2,98 (2H, m), 3,02 - 3,17 (1H, m), 3,17 - 3,27 (1H, m), 3,40 - 3,51 (1H, m), 3,64 (3H, s), 4,14 - 4,24 (1H, m), 6,63 - 6,74 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 388.

Проміжна сполука 73: 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (4,29 мл, 18,5 ммоль) додавали в розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етиламіно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 72, 4,77 г, 12,3 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (4,30 мл, 24,6 ммоль) в DCM (53 мл) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 17 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-2-(трет-

бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 73, 4,25 мг, вихід 71 %). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,21 - 1,27 (1H, m), 1,27 - 1,42 (27H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,93 - 3,14 (3H, m), 3,17 - 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,61 - 3,69 (3H, m), 4,20 - 4,44 (2H, m), 6,79 - 6,94 (1H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488$.

5 Проміжна сполука 74: 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилат

Розчин гідроксиду натрію (2,09 г, 52,3 ммоль) у воді (11 мл) додавали в розчин 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 73, 4,25 г, 8,72 ммоль) в THF (22 мл) і MeOH (11 мл) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і водний шар підкислювали до pH ~3 за допомогою 5 M HCl (водн.) і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням неочищеної карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення.

15 Додавали бензилбромід (1,24 мл, 10,5 ммоль) у розчин неочищеної карбонової кислоти, йодиду натрію (1,96 г, 13,1 ммоль) і K_2CO_3 (3,62 г, 26,2 ммоль) в DMF (28 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували і тверді речовини промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 74, 3,91 г, вихід 80 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,20 - 1,47 (27H, m), 2,00 - 2,13 (1H, m), 2,36 - 2,45 (1H, m), 2,93 - 3,01 (2H, m), 3,02 - 3,26 (3H, m), 3,48 - 3,64 (1H, m), 4,26 - 4,43 (2H, m), 5,05 - 5,22 (2H, m), 6,78 - 6,93 (1H, m), 7,25 - 7,41 (5H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564$.

25 Проміжна сполука 75: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилат

2-Бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 74, 3,91 г, 6,94 ммоль) і кротилбромід (0,93 мл, 9,0 ммоль) розчиняли в THF (10,6 мл) і розчин охолоджували до -78 °C в атмосфері N_2 . Розчин KHMDS (0,5 M в толуолі, 34,7 мл, 17,3 ммоль) додавали краплями в реакційну суміш і реакційну суміш перемішували протягом 17 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою очищення із застосуванням силікагелю (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 75, 1,34 г, вихід 31 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів, E/Z ізомерів олефіну і ротамерів. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,21 - 1,45 (27H, m), 1,53 - 1,71 (3H, m), 1,91 - 2,32 (2H, m), 2,37 - 2,47 (1H, m), 2,69 - 2,86 (1H, m), 2,86 - 3,11 (4H, m), 3,46 - 3,58 (1H, m), 3,58 - 3,77 (1H, m), 4,29 - 4,57 (1H, m), 5,00 - 5,20 (2H, m), 5,28 - 5,46 (1H, m), 5,46 - 5,71 (1H, m), 6,83 - 7,00 (1H, m), 7,19 - 7,43 (5H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 618$.

45 Проміжна сполука 76: 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат

Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)діїридію(I) (222 мг, 0,331 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (254 мг, 0,661 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N_2 . Тверді речовини розчиняли в DCM (9 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,05 мл, 7,26 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. 2-Бензил-1-трет-бутил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 75, 2,04 г, 3,30 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (6,1 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно гасили за допомогою MeOH і води. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Одержаний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням 2-бензил-1-трет-бутил-(4R)-4-[трет-

бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 76, 1,14 г, вихід 46 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів і ротамерів. Очищений матеріал піддавали хіральній SFC [(S,S)Whelk-O1 колонка, 30 x 250 мм, 5 мкм, температура = 20 °C, рухома фаза = 0-20 % IPA з 0,2 % NH₄OH:CO₂, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 18 мг/введ., конц.= 46 мг/мл в MeOH, швидкість потоку = 120 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія кожного діастереомеру була присвоєна ретроспективно на основі активності ферменту за прикладом 27 і прикладом 28 для відповідності іншим сполукам, наведеним як приклад.

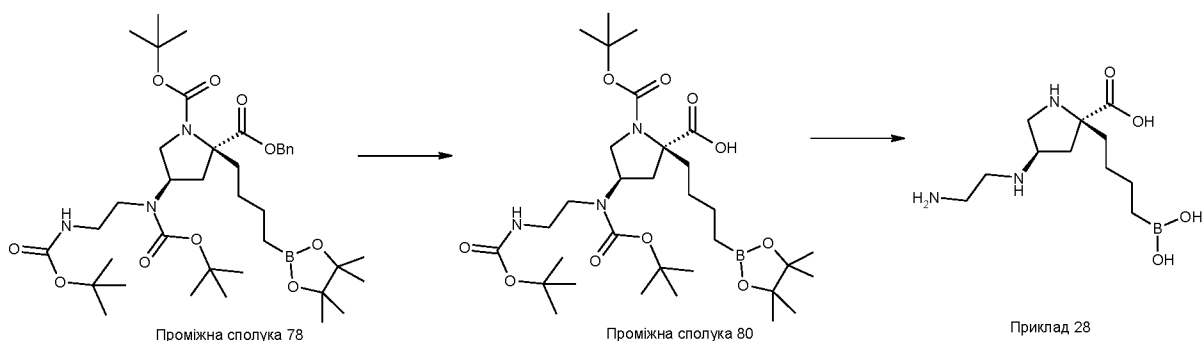
Проміжна сполука 77 (ізомер 2, 347 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,60 - 0,76 (2H, m), 1,15 (12H, s), 1,21 - 1,52 (31H, m), 1,66 - 1,82 (1H, m), 1,96 - 2,19 (2H, m), 2,19 - 2,33 (1H, m), 2,83 - 3,10 (4H, m), 3,48 - 3,66 (1H, m), 4,34 - 4,53 (1H, m), 5,00 - 5,23 (2H, m), 6,83 - 6,93 (1H, m), 7,25 - 7,43 (5H, m).

Проміжна сполука 78 (ізомер 1, 540 мг): 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,61 - 0,76 (2H, m), 1,15 (12H, s), 1,21 - 1,47 (31H, m), 1,61 - 1,80 (1H, m), 1,93 - 2,24 (2H, m), 2,26 - 2,43 (1H, m), 2,89 - 3,13 (5H, m), 3,60 - 3,81 (1H, m), 4,33 - 4,49 (1H, m), 5,00 - 5,20 (2H, m), 6,86 - 6,94 (1H, m), 7,27 - 7,39 (5H, m).

Проміжна сполука 79: (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота Pd/C (10 ваг. %, 99 мг, 0,093 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2R,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 77, 347 мг, 0,465 ммоль) в EtOAc (2,3 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 79, 287 мг, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,65 - 0,74 (2H, m), 1,14 - 1,21 (12H, m), 1,31 - 1,43 (31H, m), 1,66 - 1,76 (1H, m), 2,00 - 2,27 (3H, m), 2,96 - 3,12 (5H, m), 3,37 - 3,42 (1H, m), 3,49 - 3,61 (1H, m), 4,34 - 4,49 (1H, m), 6,84 - 6,93 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 656.

Приклад 27: (2R,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота
Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,67 мл, 8,8 ммоль) до перемішуваного розчину (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 79, 287 мг, 0,438 ммоль) в DCM (3,7 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (107 мг, 0,878 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2R,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 27, 106 мг, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,63 - 0,77 (2H, m), 1,13 - 1,23 (1H, m), 1,37 (3H, br d), 1,63 - 1,76 (1H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 2,06 - 2,14 (1H, m), 2,24 - 2,33 (1H, m), 2,78 (2H, s), 2,96 (2H, s), 3,08 - 3,19 (1H, m), 3,28 - 3,43 (1H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 274.

Приклад 28: (2S,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



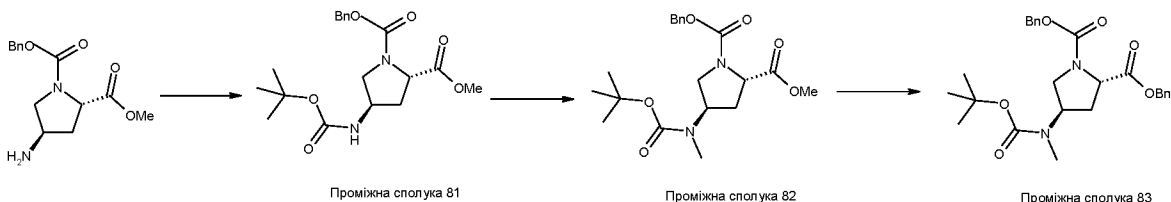
Проміжна сполука 80: (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота

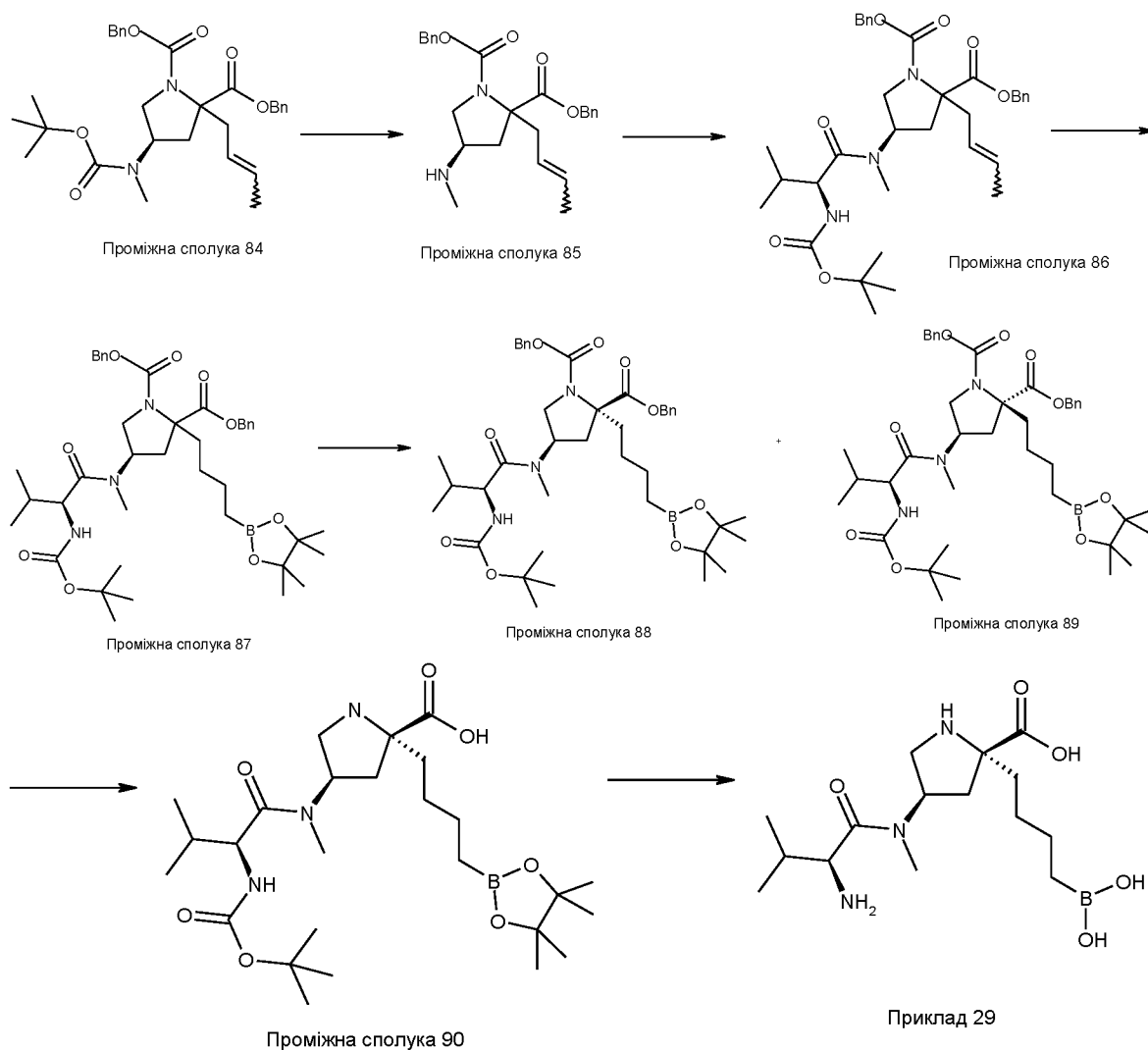
Pd/C (10 ваг. %, 137 мг, 0,129 ммоль) додавали в розчин 2-бензил-1-трет-бутил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-дикарбоксилату (проміжна сполука 78, 480 мг, 0,64 ммоль) в EtOAc (7,2 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 80, 170 мг, вихід 40 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,58 - 0,73 (2H, m), 1,15 (12H, s), 1,37 (31H, br d), 1,58 - 1,74 (2H, m), 2,18 - 2,33 (2H, m), 2,92 - 3,16 (6H, m), 3,59 - 3,73 (1H, m), 4,31 - 4,50 (1H, m), 6,84 - 6,95 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 656.

Приклад 28: (2S,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (1,00 мл, 13,0 ммоль) до перемішуваного розчину (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-4-[трет-бутоксикарбоніл-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]аміно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 80, 170 мг, 0,26 ммоль) в DCM (5 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (63 мг, 0,52 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak Rxn CX 20cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (20 мл) з одержанням (2S,4R)-4-(2-аміноетиламіно)-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 28, 67 мг, вихід 95 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,65 - 0,77 (2H, m), 1,11 - 1,24 (1H, m), 1,25 - 1,34 (1H, m), 1,34 - 1,42 (2H, m), 1,62 - 1,79 (2H, m), 1,97 - 2,06 (1H, m), 2,61 - 2,70 (1H, m), 2,72 - 2,84 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,30 - 3,41 (1H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 274.

Приклад 29: (2R,4R)-4-[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота





5 Проміжна сполука 81: 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Ди-трет-бутилдикарбонат (6,27 г, 28,8 ммоль) додавали в розчин 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-амінопіролідін-1,2-дикарбоксилату (5,00 г, 18,0 ммоль) і триетиламіну (5,00 мл, 35,9 ммоль) в DCM (78 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год.

10 Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і послідовно промивали за допомогою 0,5 М (водн.) HCl, насиченого розчину бікарбонату натрію та насиченого розчину хлориду натрію. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH) з одержанням

15 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 81, 5,4 г, вихід 79 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,31 - 1,42 (9H, m), 1,99 - 2,23 (2H, m), 3,22 - 3,28 (1H, m), 3,52 - 3,65 (4H, m), 3,96 - 4,10 (1H, m), 4,30 - 4,48 (1H, m), 4,92 - 5,13 (2H, m), 7,18 - 7,41 (5H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 379.

Проміжна сполука 82: 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі) (0,423 г, 12,3 ммоль) додавали частинами в розчин 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 81, 3,20 г, 8,46 ммоль) в DMF (33 мл) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 год. перед нагріванням до кімнатної температури, при цьому перемішуючи протягом додаткового 1 год. Метилйодид (0,63 мл, 10,2 ммоль) додавали і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили водою. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і суспензію розбавляли за допомогою DCM (200 мл). Шари розділяли і органічний шар послідовно промивали водою (4 x 50 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (2 x 50 мл).

Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували до сухого стану з одержанням 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 82, 2,33 г, вихід 70 %) у вигляді безбарвного масла, яке застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,47 (9H, m), 1,89 - 2,08 (1H, m), 2,31 - 2,46 (1H, m), 2,69 (3H, d), 3,22 - 3,39 (2H, m), 3,65 (4H, s), 4,22 - 4,49 (1H, m), 4,87 - 5,17 (2H, m), 7,18 - 7,46 (5H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$.

Проміжна сполука 83: дибензил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Розчин гідроксиду натрію (1,425 г, 35,62 ммоль) у воді (7,5 мл) додавали в розчин 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 82, 2,33 г, 5,94 ммоль) в THF (15 мл) і MeOH (7,5 мл) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і водний шар підкислювали до pH ~3 за допомогою 5 M HCl (водн.) і екстрагували за допомогою DCM (4 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану з одержанням неочищеної карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення.

Додавали бензилбромід (0,66 мл, 5,6 ммоль) у розчин неочищеної карбонової кислоти, йодиду натрію (1,11 г, 7,38 ммоль) і K_2CO_3 (1,92 г, 13,9 ммоль) в DMF (28 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 17 год. Реакційну суміш фільтрували і тверді речовини промивали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували і очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням дибензил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 83, 2,45 г, вихід 94 %) у вигляді блідо-жовтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,28 - 1,45 (9H, m), 1,98 (1H, s), 2,30 - 2,46 (1H, m), 2,64 - 2,71 (3H, m), 3,30 (1H, s), 3,51 - 3,76 (1H, m), 4,48 (1H, d), 4,53 - 4,75 (1H, m), 4,88 - 5,21 (4H, m), 7,18 - 7,42 (10H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469$.

Проміжна сполука 84: дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

Дибензил-(2S,4R)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 83, 2,45 г, 5,23 ммоль) і кротилбромід (0,81 мл, 7,8 ммоль) розчиняли в THF (18 мл) і розчин охолоджували до -78 °C в атмосфері N_2 . Розчин KHMDS (0,5 M в толуолі, 15,7 мл, 7,85 ммоль) додавали краплями в реакційну суміш і реакційну суміш перемішували протягом 17 год., при цьому повільно нагріваючи до кімнатної температури. Неочищену реакційну суміш гасили водою і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Неочищену суміш розбавляли в DCM і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Неочищений матеріал очищували за допомогою очищення із застосуванням силікагелю (гексани/EtOAc) з одержанням дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 84, 2,10 г, вихід 86 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів, E/Z ізомерів олефіну і ротамерів. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,31 - 1,40 (9H, m), 1,46 - 1,68 (3H, m), 1,99 - 2,31 (2H, m), 2,40 - 2,47 (1H, m), 2,55 - 2,68 (3H, m), 2,69 - 3,00 (1H, m), 3,30 (1H, s), 3,51 - 3,77 (1H, m), 4,55 - 4,74 (1H, m), 4,79 - 5,21 (4H, m), 5,26 - 5,41 (1H, m), 5,42 - 5,71 (1H, m), 7,16 - 7,42 (10H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523$.

Проміжна сполука 85: дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-(метиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилат

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (3,84 мл, 50,2 ммоль) в розчин дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 84, 2,10 г, 4,02 ммоль) в DCM (32 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували до сухого стану з одержанням солі TFA дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-(метиламіно)піролідін-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 85, 2,55 г, вихід 100 %) у вигляді безбарвного масла, яке застосовували без очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,45 - 1,74 (3H, m), 2,14 - 2,33 (1H, m), 2,34 - 2,46 (1H, m), 2,57 - 2,65 (3H, m), 2,66 - 3,07 (1H, m), 3,15 - 3,56 (1H, m), 3,66 - 3,77 (1H, m), 3,81 - 4,13 (1H, m), 4,79 - 5,22 (4H, m), 5,26 - 5,73 (2H, m), 7,20 - 7,41 (10H, m), 8,62 - 8,87 (2H, m); маса/заряд: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423$.

Проміжна сполука 86: дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[[2S]-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]піролідін-1,2-дикарбоксилат

N,N-Діізопропілетиламін (0,70 мл, 4,0 ммоль) додавали в розчин HATU (1,52, 4,02 ммоль) і Boc-Val-OH (873 мг, 4,02 ммоль) в DMF (15 мл) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Додавали розчин солі TFA дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-

(метиламіно)піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 85, 2,16 г, 4,02 ммоль) в DMF (15 мл) і N,N-діізопропілетиламіну (0,70 мл, 4,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом додаткових 17 год. Реакційну суміш концентрували і безпосередньо очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням

дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 86, 1,97 г, вихід 79 %) у вигляді суміші ротамерів. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 0,61 - 0,92 (6H, m), 1,35 (9H, br s), 1,62 (3H, br d), 1,79 - 1,92 (1H, m), 2,03 - 2,33 (2H, m), 2,57 - 2,76 (2H, m), 2,76 - 3,00 (3H, m), 3,30 (1H, s), 3,49 - 3,77 (1H, m), 4,04 - 4,16 (1H, m), 4,78 - 5,20 (5H, m), 5,26 - 5,72 (2H, m), 6,72 - 7,03 (1H, m), 7,17 - 7,38 (10H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 622.

Проміжна сполука 87: дибензил-(4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат

Дихлорид біс(1,5-циклооктадієн)дііридію(I) (213 мг, 0,317 ммоль) і біс(дифенілфосфіно)метан (244 мг, 0,635 ммоль) додавали в круглодонну колбу, висушену в печі. Колбу закупорювали та продували за допомогою N₂. Тверді речовини розчиняли в DCM (8,9 мл) і повільно додавали 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,01 мл, 6,97 ммоль) у розчин. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. Дибензил-(4R)-2-(бут-2-еніл)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-

метилбутаноїл]метиламіно]піролідин-1,2-дикарбоксилат (проміжна сполука 86, 1,97 г, 3,17 ммоль) додавали в реакційну суміш у вигляді розчину в DCM (5,9 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і обережно гасили за допомогою MeOH і води. Шари розділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні речовини висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Одержаний осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc) з одержанням дибензил-(4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-

бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 87, 1,5 г, вихід 63 %) у вигляді жовтого масла і у вигляді суміші діастереомерів і ротамерів. Очищений матеріал

піддавали хіральній SFC [колонка (S,S)Whelk-O1, 30 x 250 мм, 5 мкм, температура = 20 °C, рухома фаза = 0-30 % MeOH:CO₂, УФ-виявлення за 220 нм, навантаження = 31 мг/введ., конц.= 125 мг/мл в MeOH, швидкість потоку = 75 мл/хв., тиск на виході = 100 бар] з одержанням двох діастереомерів. Стереохімія кожного діастереомеру була присвоєна ретроспективно на основі активності ферменту за прикладом 29 і прикладом 30 для відповідності іншим сполукам, наведеним як приклад.

Проміжна сполука 88 (ізомер 2, 280 мг): дибензил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,51 - 0,70 (2H, m), 0,72 - 0,93 (6H, m), 1,14 (12H, s), 1,20 - 1,52 (13H, m), 1,67 - 2,31 (5H, m), 2,54 - 2,90 (3H, m), 3,33 - 3,48 (1H, m), 3,49 - 3,85 (1H, m), 4,01 - 4,18 (1H, m), 4,71 - 5,23 (5H, m), 6,71 - 7,07 (1H, m), 7,19 - 7,33 (10H, m).

Проміжна сполука 89 (ізомер 1, 590 мг): дибензил-(2S,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилат. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,49 - 0,72 (2H, m), 0,73 - 0,90 (6H, m), 1,15 (12H, s), 1,34 (13H, br s), 1,59 - 2,34 (5H, m), 2,94 (3H, br s), 3,30 (1H, s), 3,63 - 3,76 (1H, m), 3,96 - 4,17 (1H, m), 4,75 - 5,18 (5H, m), 6,71 - 7,05 (1H, m), 7,17 - 7,41 (10H, m).

Проміжна сполука 90: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота

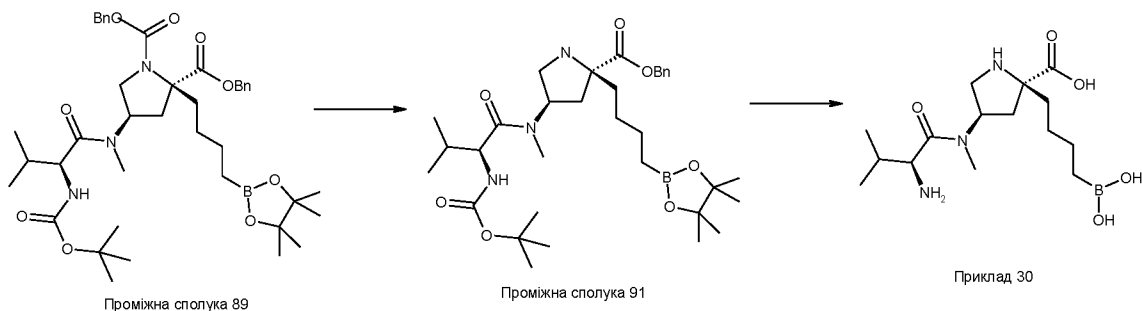
Pd/C (10 ваг. %, 99 мг, 0,093 ммоль) додавали в розчин дибензил-(2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 88, 280 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,8 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 90, 180 мг, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,59 - 0,69 (2H, m), 0,74 - 0,87 (6H, m), 1,16 (12H, s),

1,22 - 1,30 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,49 - 1,65 (1H, m), 1,65 - 1,82 (1H, m), 1,82 - 1,95 (2H, m), 2,15 - 2,26 (1H, m), 2,63 - 2,91 (3H, m), 2,92 - 3,21 (3H, m), 4,05 - 4,22 (1H, m), 4,80 - 5,16 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,56 - 8,05 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 526.

Приклад 29: (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (0,53 мл, 6,9 ммоль) до перемішаного розчину (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 90, 180 мг, 0,34 ммоль) в DCM (10 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (84 мг, 0,69 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка PoraPak R_{xx} CX 60cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (60 мл) з одержанням (2R,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 29, 98 мг, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,72 - 0,83 (2H, m), 0,85 - 1,01 (6H, m), 1,10 - 1,45 (4H, m), 1,61 - 1,84 (1H, m), 1,85 - 2,03 (2H, m), 2,19 - 2,34 (1H, m), 2,34 - 2,49 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,16 - 3,51 (2H, m), 3,76 - 3,96 (1H, m), 4,95 - 5,10 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 344.

Приклад 30: (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота



25

Проміжна сполука 91: (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонова кислота

Pd/C (10 ваг. %, 209 мг, 0,196 ммоль) додавали в розчин дибензил-(2S,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-1,2-дикарбоксилату (проміжна сполука 89, 590 мг, 0,79 ммоль) в EtOAc (4 мл). Колбу оснащували балоном з H₂ і суспензію перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли за допомогою MeOH і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували до сухого стану з одержанням (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 91, 397 мг, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,58 - 0,67 (2H, m), 0,73 - 0,87 (6H, m), 1,16 (12H, s), 1,22 - 1,31 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,51 - 1,67 (1H, m), 1,68 - 1,95 (3H, m), 2,28 - 2,37 (2H, m), 2,95 (4H, s), 4,05 - 4,20 (1H, m), 4,66 - 4,79 (1H, m), 6,65 - 6,90 (1H, m), 7,85 - 8,15 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 526.

Приклад 30: (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонова кислота

Додавали краплями трифтороцтову кислоту (1,17 мл, 15,2 ммоль) до перемішаного розчину (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бутил]піролідин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 91, 397 мг, 0,755 ммоль) в DCM (10 мл) за кімнатної температури. Через 1 год. розчин концентрували за зниженого тиску і одержаний осад розчиняли в 1 М водн. HCl (5 мл) і Et₂O (5 мл). Додавали фенілборонову кислоту (186 мг, 1,52 ммоль) і прозорий двофазний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою Et₂O та води і шари розділяли. Водний шар промивали за допомогою Et₂O. Водний шар

ліофілізували і очищували за допомогою іонообмінної хроматографії (колонка Porapak Rxn CX 60cc). Необхідний продукт елюювали з колонки із застосуванням 5 % аміаку в MeOH (60 мл) з одержанням (2S,4R)-4-[[[(2S)-2-аміно-3-метилбутаноїл]метиламіно]-2-(4-боронобутил)піролідин-2-карбонової кислоти (приклад 30, 163 мг, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0,68 - 0,78 (2H, m), 0,83 - 0,94 (6H, m), 1,10 - 1,41 (4H, m), 1,66 - 2,13 (4H, m), 2,49 - 2,68 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,22 - 3,30 (1H, m), 3,43 - 3,60 (1H, m), 3,70 - 3,88 (1H, m), 4,53 - 4,66 (1H, m); маса/заряд: (ES⁺) [M+H]⁺ = 344.

Приклад 31. Біологічна активність сполук за прикладами 1-30 Інгібувальні ефекти сполук за прикладами 1-30 щодо активності аргінази 1 і аргінази 2 людини визначали кількісно за допомогою вимірювання утворення тіольної групи з тіоаргініну із застосуванням рекомбінантної аргінази 1 або аргінази 2, одержаної з E. coli. Тіольну групу визначали за допомогою реактиву Елмана, 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної кислоти) (DTNB). DTNB реагує з тіолом з одержанням змішаного дисульфіді і 2-нітро-5-тіобензойної кислоти (TNB), які визначають кількісно за допомогою оптичної щільності аніонів (TNB²⁻) за 412 нм.

Аналізи проводили в чистих 384-лункових планшетах (Greiner, № за кат. 781101). Різні концентрації сполук за прикладами 1-30 в 300 нл DMSO розподіляли в планшети для аналізу із застосуванням акустичного дозатора Echo з наступним негайним закупорюванням планшета і центрифугуванням.

Дві попередні суміші одержували з реагентів, розморожених безпосередньо перед додаванням в планшети для аналізу. Перша попередня суміш містить аргіназу 1 людини або аргіназу 2 людини за кінцевої концентрації 5 нМ і 0,5 мМ DTNB у буфері для аналізу, 45 мМ HEPES pH 7,5, brij 35, 0,045 % (ваг./об.) і 100 мкМ MnCl₂. Друга попередня суміш містить нещодавно розморожений 0,5 мМ тіоаргінін у буфері для аналізу. П'ятнадцять мікролітрів першої попередньої суміші розподіляли в планшети для аналізу, що містять сполуки за прикладами 1-30, центрифугували і інкубували протягом 30 хвилин за кімнатної температури перед додаванням п'ятнадцяти мікролітрів другої попередньої суміші.

Планшети для аналізу центрифугували перед зчитування оптичної щільності за 412 нм у багаторежимному планшеті-ридері Pherastar для збору даних у момент часу 0 (T₀). Планшети інкубували за кімнатної температури протягом 60 хв. до повторного зчитування для збору даних у момент часу 1 (T₁). Дані одержані відніманням сигналу A₄₁₂, вимірюваного за T₀ (момент часу 0), з того, який виміряний у T₁ (момент часу 1). Дані перетворювали в значення % ефекту із застосуванням рівняння:

% ефект сполуки = $100 \cdot [(X - \min) / (\max - \min)]$, де X являє собою нормалізоване значення для сполуки на основі мінімального (середовище-носії) і максимального (еталонна сполука) контролів інгібування.

Концентрацію сполук за прикладами 1-30, яка інгібувала активність на 50 % (тобто IC₅₀), розраховували шляхом побудови графіку залежності % ефекту від концентрації сполуки, що тестується, і апроксимації даних із застосуванням алгоритму Smart fit у Genedata Screener. Результати таких аналізів знаходяться в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	Фермент аргіназа 1 людини IC ₅₀ (мкМ)	Фермент аргіназа 2 людини IC ₅₀ (мкМ)
1	14,69	22,98
2	26,57	21,44
3	4,55	10,40
4	41,92	74,07
5	6,41	16,63
6	3,96	10,41
7	0,01	0,02
8	0,61	0,56
9	0,32	0,33
10	3,77	4,77
11	0,21	0,20
12	0,70	0,85
13	0,43	0,63
14	0,26	0,31
15	0,31	0,26
16	0,31	0,31

Таблиця 2

Приклад	Фермент аргіназа 1 людини IC ₅₀ (мкМ)	Фермент аргіназа 2 людини IC ₅₀ (мкМ)
17	0,20	0,23
18	0,32	0,38
19	0,22	0,28
20	0,34	0,52
21	0,48	0,68
22	0,93	1,32
23	1,14	2,12
24	<0,003	0,01
25	10,80	24,55
26	0,06	0,15
27	1,43	3,32
28	0,09	0,19
29	5,27	9,28
30	1,35	2,42

Приклад 32. Дослідження біологічної доступності

- Приклади 8, 9 і 13-20 є пролікарськими формами сполук за прикладом 7. Наступне фармакокінетичне дослідження проводили для демонстрації біологічної доступності сполук за прикладом 7 і за прикладом 8. Сполука за прикладом 8 була складена в 0,9 % ваг./об. сольовому розчині рН 4 (регулюють за допомогою 1 М НСІ) для ІV дозування. Склад вводили в дозі 2 мг/кг за допомогою стегового катетера кожному з двох самців щурів (170-250 г). Зразки серійних проб крові з катетера яремної вени відбирали через 0,033, 0,083, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 години після введення дози. У ході РО дозування сполука за прикладом 8 складена в деіонізованій воді з рН 4 (регулюють за допомогою 1 М НСІ) і здійснювали дозування за 5 мг/кг за допомогою шлункового зонда кожному з двох самців щурів (170-250 г). Зразки серійних проб крові відбирали за допомогою катетера яремної вени через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 8 і 24 години після введення дози. Зразки плазми одержували з крові із застосуванням низькошвидкісного центрифугування. Окремий набір калібрувальних стандартів, який містить сполуки за прикладом 7 і за прикладом 8, одержували за допомогою внесення контрольної плазми крові. Зразки і калібрувальні речовини-стандарту екстрагували за допомогою осадження двома об'ємами ацетонітрилу з наступним центрифугуванням. Одержані результати застосовували для визначення CI (мл/хв./кг), Vdss (л/кг), Cmax (мкМ), AUC (мкМ/год.), tmax (год.) і %F як для сполуки за прикладом 7, так і сполуки за прикладом 8. Абсолютну біологічну доступність визначали порівнянням AUC, нормалізованої за РО дозою сполуки за прикладом 7, якщо дозування здійснюється за прикладом 8, щодо AUC, нормалізованої за ІV дозою сполуки за прикладом 7, якщо здійснюється дозування за прикладом 7. За необхідності виміряні та ненормальні дози використовували для розрахунку біодоступності. Аналогічним чином таку саму процедуру повторювали для сполук за прикладами 9 і 13-20. Результати показані в таблицях 3-12. Ці результати вказують на те, що біологічна доступність може бути підвищена за допомогою включення деяких фрагментів амінокислот у вигляді проліків.

Таблиця 3

	Приклад 8	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	NV #	8,90 *
Vdss (л/кг)	NV #	0,26 *
Cmax РО (мкМ)	NV #	3,60 #
AUC РО (мкМ.год.)	NV #	10,40 #
Tmax (год.)	NV #	1,00 #
%F	NV #	33,00 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 4

	Приклад 9	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	33,30 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,20 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	0,60 #	5,70 #
AUC PO (мкМ.год.)	0,24 #	16,80 #
Tmax (год.)	0,25 #	1,00 #
%F	3,20 #	59,00 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 5

	Приклад 13	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	17,90 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,20 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	0,46 #	3,30 #
AUC PO (мкМ.год.)	0,62 #	13,30 #
Tmax (год.)	0,50 #	1,25 #
%F	3,80 #	40,70 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 6

	Приклад 14	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	NV #	8,90 *
Vdss (л/кг)	NV #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	NV #	3,80 #
AUC PO (мкМ.год.)	NV #	8,90 #
Tmax (год.)	NV #	1,00 #
%F	NV #	29,90 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 7

	Приклад 15	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	104,00 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,46 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	NV #	5,70 #
AUC PO (мкМ.год.)	NV #	15,60 #
Tmax (год.)	NV #	1,00 #
%F	NV #	57,10 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 8

	Приклад 16	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	585,00 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	7,41 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	NV #	1,60 #
AUC PO (мкМ.год.)	NV #	5,80 #
Tmax (год.)	NV #	1,00 #
%F	NV #	17,00 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 9

	Приклад 17	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	40,50 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,36 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	0,43 #	4,90 #
AUC PO (мкМ.год.)	0,38 #	18,30 #
Tmax (год.)	0,38 #	1,50 #
%F	5,80 #	61,90 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 10

	Приклад 18	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	317,00 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,64 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	NV #	4,10 #
AUC PO (мкМ.год.)	NV #	13,10 #
Tmax (год.)	NV #	1,50 #
%F	NV #	45,70 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 11

	Приклад 19	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	36,80 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,20 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	0,33 #	5,70 #
AUC PO (мкМ.год.)	0,21 #	16,80 #
Tmax (год.)	0,25 #	1,00 #
%F	2,50 #	59,00 #

значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

Таблиця 12

	Приклад 20	Приклад 7
CI (мл/хв./кг)	8,90 #	8,90 *
Vdss (л/кг)	0,29 #	0,26 *
Cmax PO (мкМ)	1,80 #	2,20 #
AUC PO (мкМ.год.)	6,90 #	12,20 #
Tmax (год.)	1,00 #	3,50 #
%F	25,50 #	59,00 #

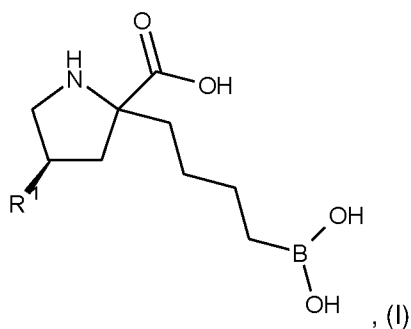
значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді проліків

* значення, що спостерігається, якщо здійснюється дозування у вигляді корисного навантаження. NV Немає кінцевого значення

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



10

де

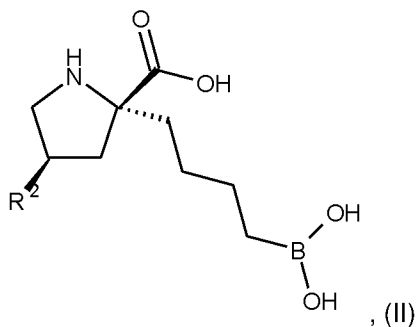
R¹ являє собою -NHR^{1a};

R^{1a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{1b})NH₂; і

R^{1b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

2. Сполука формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль:

15



де

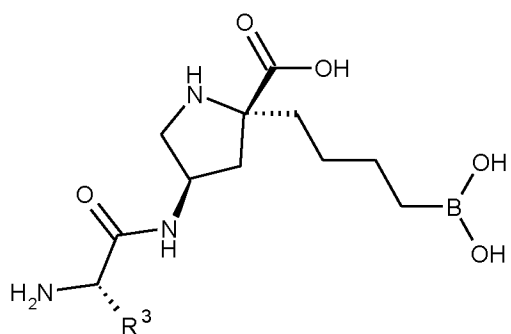
R² являє собою -OH або -NHR^{2a};

20

R^{2a} являє собою -H або -C(O)CH(R^{2b})NH₂;

R^{2b} являє собою -CH₃ або -CH(CH₃)₂.

3. Сполука формули (III) або її фармацевтично прийнятна сіль:

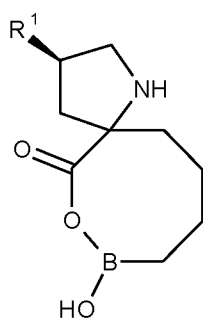


, (III)

де

R^3 являє собою $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

5 4. Сполука формули (Ib) або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (Ib)

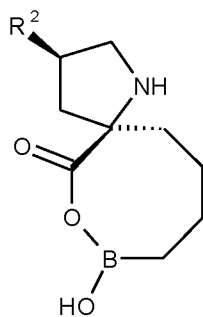
де

10 R^1 являє собою $-\text{NHR}^{1a}$;

R^{1a} являє собою $-\text{H}$ або $-\text{C(O)CH(R}^{1b}\text{)NH}_2$; і

R^{1b} являє собою $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

5. Сполука формули (IIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (IIb)

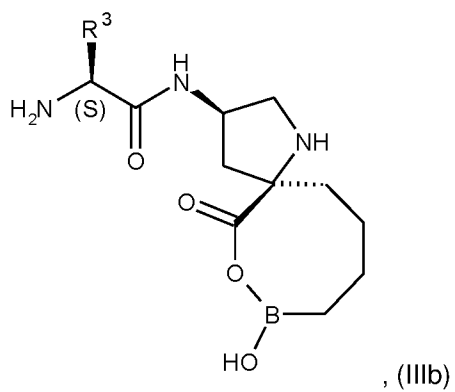
де

R^2 являє собою $-\text{OH}$ або $-\text{NHR}^{2a}$;

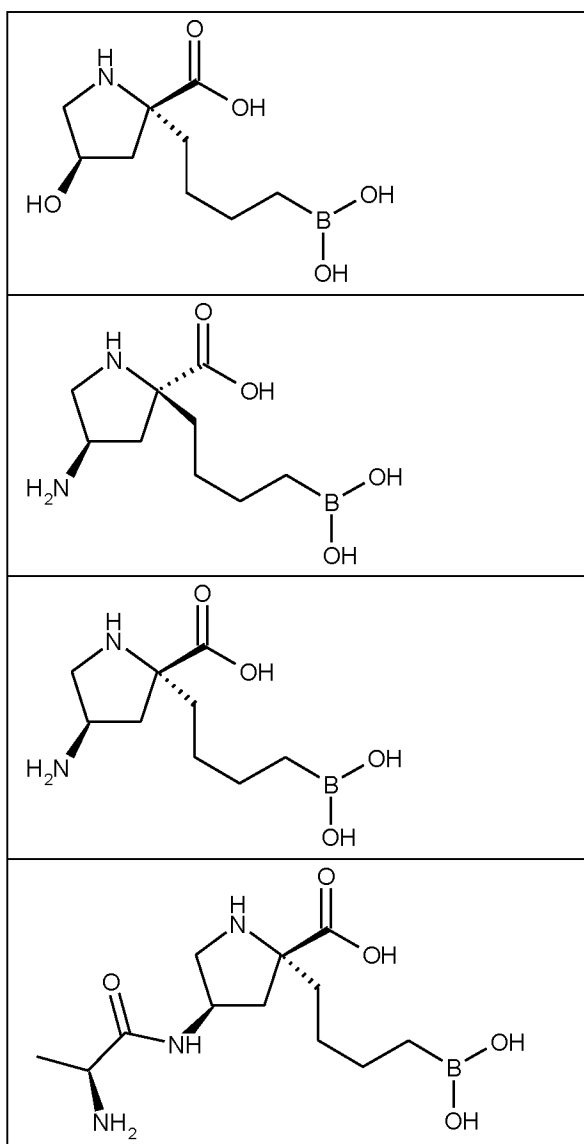
R^{2a} являє собою $-\text{H}$ або $-\text{C(O)CH(R}^{2b}\text{)NH}_2$;

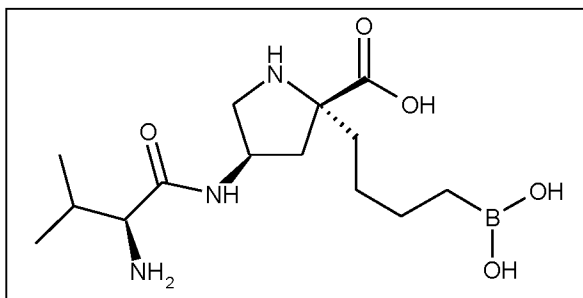
20 R^{2b} являє собою $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

6. Сполука формули (IIIb) або її фармацевтично прийнятна сіль:



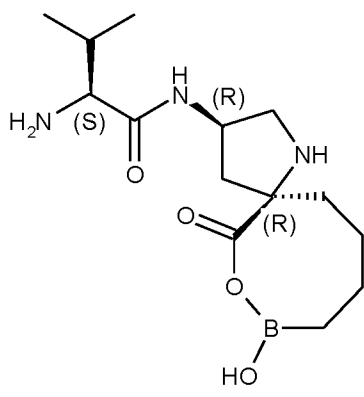
- де
 R^3 являє собою $-CH_3$ або $-CH(CH_3)_2$.
 5 7. Сполука вибрана з:





або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука, яка є



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

10 10. Спосіб лікування раку, при якому вводять сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування раку.

12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для лікування раку.

15 13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні раку.

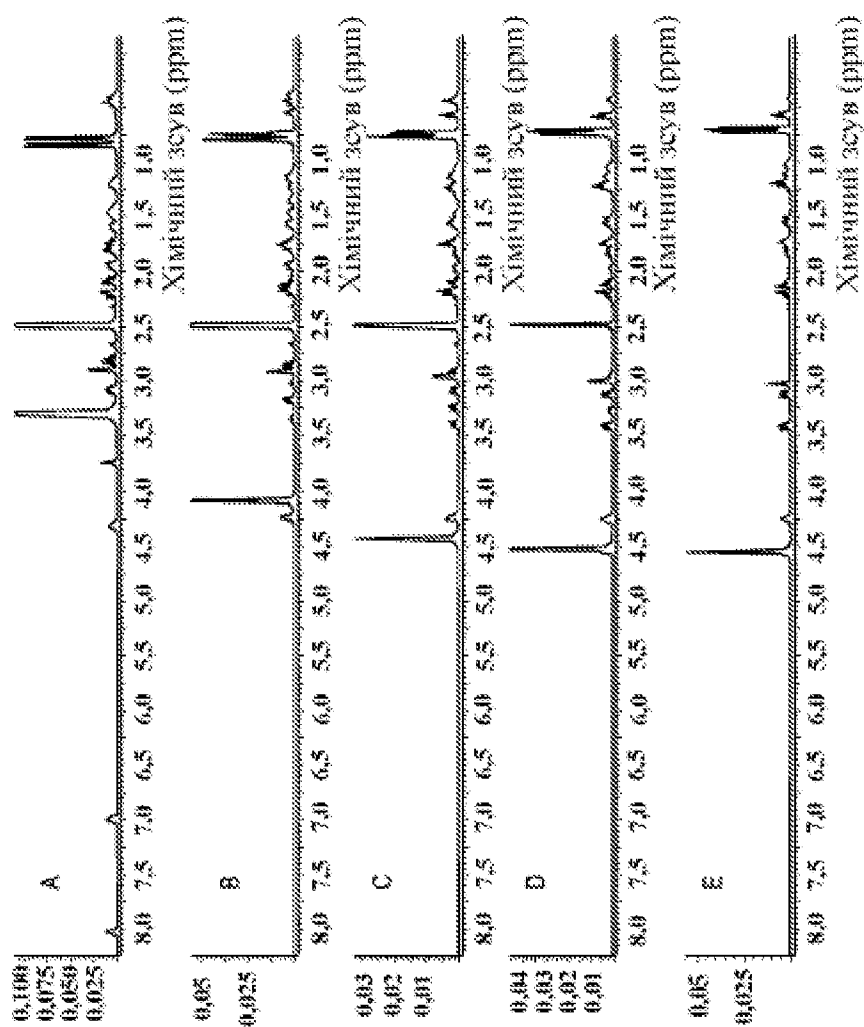
14. Спосіб лікування респіраторного запального захворювання, при якому вводять сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль.

20 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні респіраторного запального захворювання.

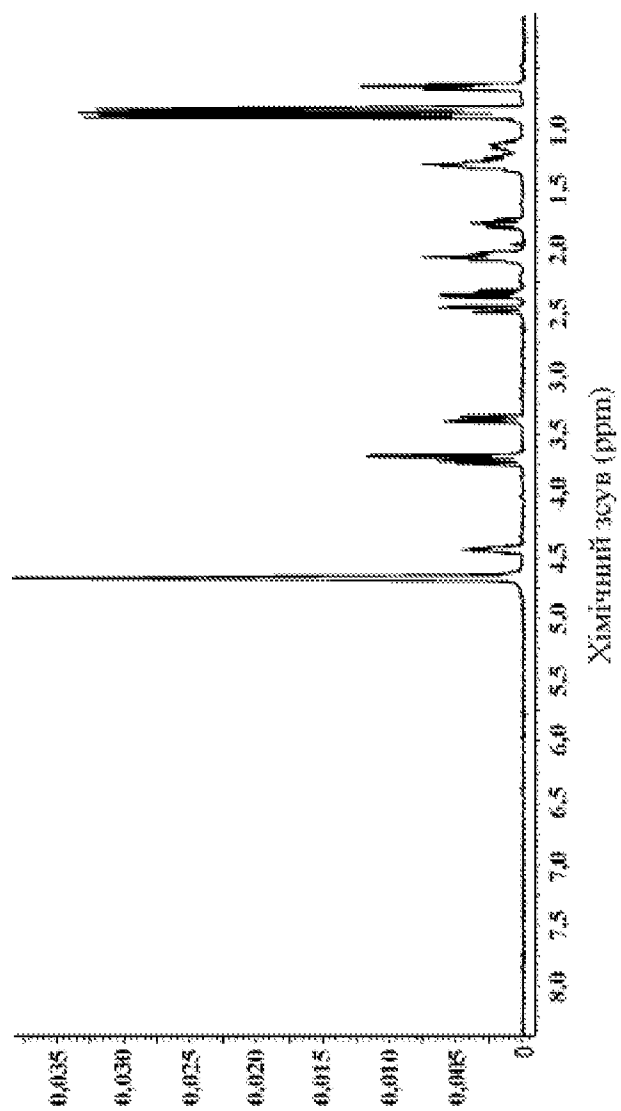
16. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні лікарського препарату для лікування респіраторного запального захворювання.

17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні респіраторного запального захворювання.

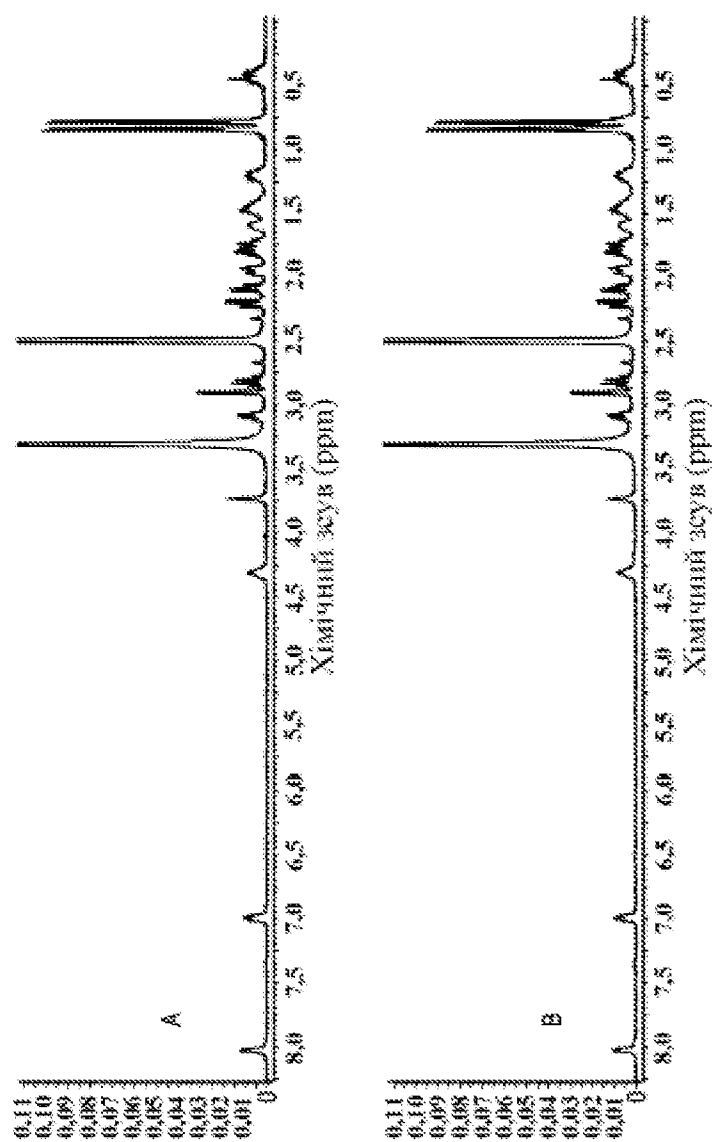
25 18. Спосіб за п. 14, сполука за п. 15, застосування за п. 16 або композиція за п. 17, де респіраторне запальне захворювання вибране з ідіопатичного легеневого фіброзу, астми, хронічного обструктивного захворювання легень та хімічно індукованого легеневого фіброзу.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3